



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister voor Medische Zorg en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 's-Gravenhage

2019061878

Datum 12 december 2019
Betreft Standpunt Flash Glucose Monitoring bij personen met diabetes mellitus met een intensief insulineschema (basaal-bolus)

Zorginstituut Nederland

Zorg I
Bewegingsapparaat &
Neurologie

Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

mw. A. Chorus
T +31 (0)6 531 260 33

Onze referentie

2019061878

Geachte heer Bruins,

Graag bieden wij u ons standpunt aan met een economische evaluatie over Flash Glucose Monitoring (FGM) bij personen met diabetes mellitus type 1 en type 2 een intensief insulineschema.

Standpunt

Wij hebben geoordeeld dat FGM beschouwd kan worden als een effectieve interventie bij genoemde indicatie en daarmee voldoet aan het wettelijk criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Dat betekent dat FGM bij genoemde indicatie behoort tot een te verzekeren prestatie van de Zorgverzekeringswet, te weten de hulpmiddelenzorg als bedoeld in artikel 2.6., onderdeel o, van de Regeling zorgverzekering. De ingangsdatum van het standpunt is 10 december 2019.

Dit betekent overigens niet dat elke verzekerde met diabetes mellitus met een intensief insulineschema automatisch in aanmerking komt voor vergoeding van de kosten van FGM. Voor iedere verzekerde zal moeten worden nagegaan of FGM in zijn geval bijdraagt aan het behalen van de behandeldoelen op basis van zijn vermogen tot zelfmanagement.

Wij verwachten dat de beroepsgroep samen met de patiënten en zorgverzekeraars voor einde tweede kwartaal 2020 kwaliteitscriteria uitwerken voor gepast gebruik van FGM in de praktijk.

Kosteneffectiviteit

Op basis van de economische evaluatie hebben we geconcludeerd dat FGM kosteneffectief is in de Nederlandse situatie. Niettemin is de verkoopprijs van FGM in Nederland hoger dan in andere landen. Wanneer de verkoopprijs omlaag gaat, zal de kosteneffectiviteit gunstiger worden.


De fabrikant, Abbott heeft aangegeven dat de prijs afhankelijk is van de afzet van FGM. We verwachten daarom dat de verkoopprijs van FGM in Nederland omlaag kan nu het gebruik van FGM zal gaan toenemen.

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Bewegingsapparaat &
Neurologie

Voor verdere toelichting verwijzen wij u naar het bijgevoegde standpunt en de economische evaluatie.

Datum
12 december 2019

Hoogachtend,


Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Onze referentie
2019061878



Zorginstituut Nederland

Flash Glucose Monitoring bij personen met diabetes mellitus type 1 en type 2 met een intensief insulineschema

Stand van de Wetenschap en Praktijk

Datum 10 december 2019
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2019029128
Volgnummer	2019035050

Sector	Zorg, programma Pakket
--------	------------------------

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—7

1 Inleiding—9

- 1.1 Aanleiding—9
- 1.2 Beoordeling indicatie uitbreiding FGM—9
- 1.3 Centrale vraag—10
- 1.4 Opbouw van het rapport—10

2 Hoe toetst Zorginstituut Nederland?—11

- 2.1 De procedure in vogelvlucht—11
- 2.1.1 Beoordeling interventie—11
- 2.1.2 Welke partijen betrekken wij bij het beoordelingsproces?—11

3 De indicatie: diabetes mellitus type 1 en type 2 met een intensief insulineschema—13

- 3.1 Achtergrond—13
- 3.2 Diabetes mellitus—13
- 3.3 Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling—15
- 3.4 Huidige standaard: zelfcontrole glucosewaarden door vingerprikken—16

4 Zelfcontrole en samenhang met parameters van glykemische regulatie bij patiënten met een intensief insulineschema—17

- 4.1 Parameters voor het bereiken van optimale glykemische regulatie—17
- 4.2 Relatie tussen zelfcontrole en HbA1c—17
- 4.3 Relatie tussen HbA1c en 'time in range'—18
- 4.4 Conclusie—18

5 De nieuwe interventie: FGM—19

- 5.1 FGM: werkingsmechanisme—19
- 5.2 FGM versus SMBG middels vingerprikken—19
- 5.3 Claim—20
- 5.4 Positionering interventie ten opzichte van standaardbehandeling / gebruikelijke behandeling—20
- 5.5 Beschrijving (inter)nationale richtlijnen, adviezen/standpunten en lopend onderzoek—20
 - 5.5.2 Internationale Health Technology Assessments—21
 - 5.5.3 Standpunten—21
 - 5.5.4 Lopend onderzoek—22

6 Methode systematisch literatuuronderzoek—23

- 6.1 Opstellen PICO en onderzoeksprofiel—23
 - 6.1.1 PICOT—23
 - 6.1.2 Passend onderzoeksprofiel—25
- 6.2 Zoeken en selecteren van de evidence—25
- 6.3 Samenvatten van de evidence—25
- 6.4 Beoordelen van de kwaliteit van de evidence—26

7 Resultaten systematisch literatuuronderzoek—27

- 7.1 Resultaten zoekactie—27

7.2	EUnetHTA-rapport—27
7.3	Kenmerken en risk of bias geïncludeerde studies—28
7.3.1	Kenmerken IMPACT-studie—28
7.3.2	Kenmerken REPLACE-studie—29
7.3.3	Kenmerken RCT Yaron et al., 2019—29
7.3.4	Kenmerken observationele studie van Tyndall et al. 2019—30
7.4	Effecten interventie—30
7.4.1	Diabetes mellitus type 1 met een intensief insulineschema: PICOT1—30
7.4.1.1	Complicaties/bijwerkingen—36
7.4.2	Conclusie: samenhang van resultaten—37
7.4.3	Diabetes mellitus type 2 met een intensief insulineschema: PICOT 2—37
7.4.3.1	Complicaties/bijwerkingen—45
7.4.4	Conclusie: samenhang resultaten—45

8 Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk'—47

8.1	Bespreking relevante aspecten—47
8.1.1	Positionering en claim—47
8.1.2	FGM versus SMBG via vingerprikken—47
8.1.3	Passend onderzoek en effecten—47
8.1.4	Overige overwegingen—49
8.1.4.1	Optimale fysiologische glucoseregulatie—49
8.1.4.2	Effectiever zelfmanagement—49
8.1.4.3	Effectievere consultvoering—49
8.1.4.4	Waarborgen door beroepsgroepen—49
8.1.5	Afweging alle relevante aspecten—50
8.2	Conclusie—51

9 Beoordelingsproces en standpunt—53

9.1	Raadpleging partijen—53
9.1.1	Voortraject—53
9.1.2	Consultatie conceptbeoordeling—54
9.2	Advies Wetenschappelijke Adviesraad (WAR)—55
9.3	Standpunt Zorginstituut Nederland—56

10 Consequenties voor de praktijk—57

10.1	Zorgaanbieders—57
10.2	Patiëntenorganisaties—57
10.3	Zorgverzekeraars—57
10.4	Financiële paragraaf—58
10.5	Evaluatie en monitoring—59
10.6	Ingangsdatum standpunt—59

Bijlage 1 - Wet- en regelgeving—61

Bijlage 2 - Standpunten, richtlijnen, Health Technology Assessments en lopende klinische gerandomiseerde studies—63

Bijlage 3 - Zoekstrategie—75

Bijlage 4 - Uitgesloten studies—77

Bijlage 5 - AMSTAR beoordeling EUnetHTA rapport—81

Bijlage 6 - Kenmerken geïncludeerde studies—83

Bijlage 7 – Kwaliteitsbeoordeling—87

Bijlage 8 – Beoordeling Risk of bias—89

Bijlage 9 – Reacties van partijen op conceptstandpunt—91

Samenvatting

Flash Glucose Monitoring (FGM) is een effectief hulpmiddel voor personen met diabetes mellitus type 1 en 2 met een intensief insulineschema (basaal-bolus). Dit zijn mensen die minstens vier keer per dag vingerprikken om hun glucosewaarden te meten. In het standpunt '*Flash Glucose Monitoring bij personen met diabetes mellitus met een intensief insulineschema*' stelt Zorginstituut Nederland vast dat FGM voor de omschreven groep mensen met diabetes type 1 en 2 vanaf 10 december 2019 onder voorwaarden wordt vergoed via het basispakket. In totaal gaat het om 75.000 tot 115.000 mensen voor wie FGM met ingang van 10 december 2019 verzekerde zorg is.

Al sinds eind 2017 valt FGM voor 4 groepen mensen met diabetes mellitus onder de basisverzekering als alternatief voor het 'real-time continue glucose monitoring systeem' (RT-CGM). De groep diabetespatiënten die aangewezen is op standaard monitoring van bloedglucose door frequent vingerprikken, viel toen buiten de vergoedingscriteria. De reden hiervoor was dat er bij deze doelgroep nog geen eenduidig klinisch-wetenschappelijk onderzoek bestond naar de meerwaarde van FGM.

Voorwaarden om voor vergoeding in aanmerking te komen

Dit standpunt beantwoordt de vraag waarom Flash Glucose Monitoring vanaf 10 december 2019 effectieve en daarmee verzekerde zorg is voor personen met diabetes mellitus type 1 en 2 met een intensief insulineschema (basaal-bolus). FGM voldoet voor deze groepen patiënten aan de stand van wetenschap en praktijk en behoort daarmee tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet. Dit betekent niet dat iedere verzekerde automatisch FGM vergoed krijgt. Het Zorginstituut stelt in zijn standpunt als voorwaarde dat voor iedere individuele verzekerde moet worden nagegaan of FGM in zijn geval bijdraagt aan het behalen van de behandeldoelen op basis van zijn vermogen tot zelfmanagement. Dit zal gebeuren op basis van kwaliteitscriteria. Deze worden opgesteld door zorgverleners.

De aanleiding voor dit standpunt

Het dagelijks controleren van glucosewaarden is cruciaal in de behandeling van mensen met diabetes met een intensief insulineschema. Zij moeten minstens vier keer (maar bij voorkeur zes tot tien keer) per dag hun glucosewaarden controleren om zowel hoge glucosewaarden (hyperglykemie) als lage glucosewaarden (hypoglykemie) tijdig op te merken. Het overgrote deel van alle mensen met diabetes type 1 en 2 met een intensief insulineschema prikt zichzelf in de vingers om de eigen glucosewaarden te controleren. Dat is niet alleen pijnlijk maar vaak ook sociaal belastend en daarmee moeilijk vol te houden. Bovendien is een vingerprik telkens slechts een momentopname, waarop niet goed of afdoende kan worden gestuurd om het risico op hypoglykemieën te verkleinen. Nieuwe inzichten van (internationale) deskundigen vormden vanaf de zomer van 2019 aanleiding voor het Zorginstituut om in samenwerking met patiëntenverenigingen en zorgaanbieders een nieuw traject te starten om duidelijkheid te krijgen of FGM voor mensen met diabetes die vingerprikken, vergoed kan worden.

Meerwaarde voldoende bewezen van FGM

FGM maakt gebruik van sensortechnologie die het mogelijk maakt glucosewaarden beter te monitoren. Trends in schommelingen van glucosewaarden worden zonder vingerprikken in kaart gebracht. Door de mogelijkheden van sensortechnologie kan

er beter gestuurd worden op dagelijkse schommelingen voor een goede glucoseregulatie. Anders dan bij het HbA1c-gehalte – dat het gemiddelde van de bloedglucosewaarden over de afgelopen twee tot drie maanden geeft en dus achteraf een indruk geeft van de glucoseregulatie – kan iemand met behulp van FGM beter handelen bij de dreiging van te hoge of te lage glucosewaarden. Het Zorginstituut acht voldoende bewezen dat hierdoor het risico op hyperglykemieën en hypoglykemieën wordt verkleind. Bovendien verkleint ook de kans op langetermijncomplicaties.

Conclusie over vergoeding van Flash Glucose Monitoring uit het basispakket

Het Zorginstituut oordeelt dat voldoende is aangetoond dat FGM gemakkelijker is in gebruik en meer inzichten geeft, waardoor behandelresultaten verbeteren. In feite kan worden gesteld dat zelfs de behandelstrategie verbetert, waardoor korte- en langetermijncomplicaties verminderd dan wel voorkomen kunnen worden. Het Zorginstituut concludeert dan ook dat voldoende is aangetoond dat FGM meerwaarde heeft ten opzichte van vingerprikken in het behalen van de behandeldoelen bij deze groep diabetes patiënten met een intensief insulineschema en dat FGM bij deze indicatie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

De ingangsdatum van dit standpunt is 10 december 2019. De geschatte kosten voor het basispakket worden geraamd op maximaal € 106,7 miljoen per jaar.

De stand van de wetenschap en praktijk

Zorg in het basispakket is verzekerde zorg en wordt vergoed. Adviezen geven over de inhoud van het basispakket is een belangrijke taak van het Zorginstituut. Soms is dit behoorlijk ingewikkeld. Juist omdat iederéén goede en betaalbare zorg moet kunnen krijgen, bekijkt het Zorginstituut het effect voor de hele samenleving en niet per persoon. Om te kunnen beoordelen of een behandeling of medicijn echt werkt, bestuderen we alle (internationale) onderzoeken die gedaan zijn en gaan we heel nauwkeurig te werk bij het vaststellen of de behandeling of het medicijn echt werkt. In de wet heet dit: of de zorg voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Niet meer dan nodig, niet minder dan noodzakelijk

Patiënten, zorgverleners en zorgverzekeraars hebben inspraak tijdens het opstellen van een standpunt. Zij kunnen aangeven welke vragen zij belangrijk vinden om mee te nemen bij de beoordeling. Ook kunnen zij op het standpunt reageren voordat het Zorginstituut dit vaststelt. Uiteindelijk worden alle standpunten van het Zorginstituut zorgvuldig gelezen en besproken door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR). Hierin zitten onafhankelijke wetenschappers, zoals epidemiologen en artsen die het belang van patiënten centraal stellen. Samen geven zij adviezen over het standpunt. Pas na hun advies kan de Raad van Bestuur van het Zorginstituut de minister voor Medische Zorg en Sport informeren. Zo bewaken we met elkaar dat het basispakket zorg van goede kwaliteit bevat, niet meer dan nodig en niet minder dan noodzakelijk.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Flash Glucose Monitor (FGM) voldoet als technische variant van het real-time continue glucose monitoring systeem aan de stand van de wetenschap en praktijk voor vier indicaties, te weten¹:

- kinderen met diabetes type 1;
- volwassenen met slecht ingesteld diabetes type 1 (ondanks standaard controle blijvend hoog HbA1c (>8% of >64 mmol/mol));
- zwangere vrouwen met bestaande diabetes (type 1 en 2);
- vrouwen met zwangerschapswens bij een preconceptionele diabetes (type 1 en type 2).

Sinds 27 november 2017 behoort FGM bij de genoemde indicaties tot de basisverzekering van de Zorgverzekeringswet.

Dat over de vergoeding van FGM voor de groep patiënten met diabetes die aangewezen is op standaard monitoring van bloedglucose (SMBG) door frequent vingerprikken nog geen duidelijkheid is, had te maken met het nog ontbreken van eenduidig klinisch-wetenschappelijk onderzoek naar de meerwaarde van FGM op relevante uitkomstmaten bij deze doelgroep.

1.2 Beoordeling indicatie uitbreiding FGM

Op 10 mei 2019 heeft de Rondetafel Diabeteszorg² besloten om op basis van het beschikbare onderzoek Zorginstituut Nederland (voortaan: het Zorginstituut) te verzoeken een standpunt in te nemen over FGM bij patiënten met diabetes met een intensief insulineschema (basaal-bolus), die standaard aangewezen zijn op zelfcontrole middels vingerprikken.

Het dagelijkse toedienen van insuline via een injectie of pomp is altijd nodig bij patiënten met diabetes type 1, omdat geen insuline wordt aangemaakt. Ook bij patiënten met diabetes type 2 kan het toedienen van insuline om diverse redenen noodzakelijk zijn. De zelfcontrole van glucosewaarden is daarmee een cruciaal onderdeel van de behandeling met insuline.

Voor de behandeling met insuline wordt in richtlijnen aanbevolen dat patiënten met diabetes met een intensief insulineschema (basaal-bolus) tenminste 4 keer per dag, maar liever 6-10 keer per dag hun glucosewaarden zouden moeten controleren om optimaal te kunnen anticiperen op afwijkende waarden. Dit doet een groot beroep op zelfmanagementvaardigheden van deze patiënten. Zij dienen dagelijks hun glucosewaarden in goede banen te leiden. Hierbij gaat het niet alleen om het anticiperen op hoge waarden als ook om lage waarden te voorkomen. Het gebruik van insuline gaat namelijk gepaard met een hogere kans op lage glucosewaarden, en daarmee een hoger risico op hypoglykemieën.

Ondanks dat deze patiënten het belang van frequent zelfcontrole erkennen, vinden ze vingerprikken zeer belastend en pijnlijk. Het blijkt dat meer dan de helft van de patiënten niet in staat is om de minimale aanbevolen frequentie van tenminste vier keer per dag bloedglucosewaarden te controleren via vingerprikken. Aangezien patiënten met een intensief insulineschema onvoldoende frequent in staat zijn tot vingerprikken en het behandelen met insuline tot lage glucosewaarden kan leiden,

¹ <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/standpunten/2018/04/30/standpunt-flash-glucose-monitoring-freestyle-libre-bij-diabetes>

² een samenwerkingsverband van de Nederlandse Diabetes Federatie (NDF), Diabetesvereniging Nederland (DVN), Stichting BIDON, medisch specialisten, huisartsen, zorgverzekeraars, producenten, met het Zorginstituut als toehoorder.

lopen zij een verhoogd risico op het frequent optreden van acute complicaties en op lange termijn op vaat- en neurologische complicaties.

FGM maakt gebruik van sensortechnologie waarmee het glucosegehalte in het interstitiële weefsel wordt gemeten. Met een speciale 'reader' of telefoonapplicatie kunnen gebruikers actuele glucosewaarden en (trends in) glucosewaarden van de afgelopen acht uur aflezen door de reader langs de sensor te 'flashen'. De reader bevat een algoritme dat de interstitiële glucosewaarden 'vertaalt' in bloedglucosewaarden. FGM stelt zo de gebruiker in staat om inzage te krijgen in actuele (real-time) en trends in glucosewaarden.

Zelfcontrole met FGM is minder belastend en pijnlijk voor patiënten, waardoor zij beter in staat zijn de gewenste meetfrequentie (6-10 keer/dag) te bereiken. Bovendien stelt FGM de gebruiker in staat om naast inzage in actuele (real-time), ook beter inzage te krijgen in patronen en trends in glucosewaarden. Patiënten en beroepsgroepen claimen dat bij patiënten met een intensief insulineschema door het gebruik van FGM de zelfcontrole verbetert met als gevolg dat glucosewaarden en kwaliteit van leven geoptimaliseerd worden in vergelijking met SMBG via vingerprikken.

Door de mogelijkheden van de sensortechnologie zijn er nieuwe en veranderende inzichten in de waarde van klinische uitkomstmaten van glykemische controle. Hoewel HbA1c een waardevolle uitkomstmaat blijft, voegen uitkomstmaten, die direct inzage geven in de mate van glykemische controle, veel waarde toe als uitkomstmaten, doordat nu de mogelijkheid ontstaat sneller te kunnen handelen. Deze inzichten hebben geleid tot het formuleren van nieuwe aanbevelingen (juni 2019) van een internationaal panel van experts over behandeldoelen in de zorg voor patiënten met diabetes. Mede ook hierdoor heeft het Zorginstituut besloten tot een beoordeling van de relatieve effectiviteit van FGM in vergelijking met SMBG middels vingerprikken.

1.3 Centrale vraag

De centrale vraag van dit standpunt is of FGM bij patiënten met diabetes die behandeld worden met een intensief insulineschema (basaal-bolus) voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Is dit het geval, dan valt de interventie bij de genoemde indicatie onder de basisverzekering van de Zorgverzekeringswet.

1.4 Opbouw van het rapport

In hoofdstukken 2 en 3 worden de beoordelingswijze en de indicatie toegelicht. Om een weloverwogen standpunt in te kunnen nemen lichten we in hoofdstuk 4 toe wat de relatie tussen zelfcontrole en een goede glykemische instelling is, en hoe de samenhang/de relatie tussen verschillende uitkomstmaten gezien moet worden. In hoofdstuk 5 worden de nieuwe interventie, de claim en positionering beschreven. Vervolgens wordt in hoofdstuk 6 de centrale vraag en PICOT gedefinieerd en het passend onderzoeksprofiel beschreven op basis waarvan de literatuur search wordt verricht, en in hoofdstuk 7 worden de resultaten van deze search besproken. Ten slotte wordt in hoofdstuk 8 alle beschikbare onderbouwing samengenomen en de uiteindelijke conclusie geformuleerd (van "total body of evidence" naar conclusie).

2 Hoe toetst Zorginstituut Nederland?

Een wettelijke taak van het Zorginstituut is om, op eigen initiatief of op verzoek, op basis van de regelgeving te verduidelijken of zorg al dan niet tot het te verzekeren basispakket van de Zorgverzekeringswet (Zvw) behoort. Het maken van deze standpunten noemen wij 'duiden van zorg'.

In dit geval gaat het om een standpunt over de vraag of de te beoordelen interventie, in dit geval een hulpmiddel, te scharen is onder één van de functiegerichte omschrijvingen binnen de Zvw. Verder moet worden getoetst of de interventie voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Voor de relevante wet- en regelgeving verwijzen wij naar bijlage 1.

2.1 De procedure in vogelvlucht

2.1.1 *Beoordeling interventie*

Wij stellen allereerst vast of de te beoordelen interventie valt onder één van de aanspraken op grond van het Besluit zorgverzekering (Bzv). Vervolgens beantwoorden wij de vraag of de interventie voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Kan de interventie als effectief worden beschouwd en, zo ja, bij welke indicatie(s)?

In dit geval gaat het om een hulpmiddel (FGM) en gaat het om de vraag of FGM tenminste even effectief is SMBG via vingerprikken voor patiënten met diabetes type 1 of type 2 met een intensief insulineschema (basaal-bolus).

Onze werkwijze om 'de stand van de wetenschap en praktijk', effectiviteit, te beoordelen is uitgebreid beschreven in het rapport 'Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk'.

2.1.2 *Welke partijen betrekken wij bij het beoordelingsproces?*

Wij hebben de beoordeling van 'de stand van de wetenschap en praktijk' van interventies ingebed in een proces, dat waarborgt dat de benodigde relevante input beschikbaar komt en dat een weloverwogen standpunt kan worden ingenomen. In beginsel worden professionals via hun wetenschappelijke verenigingen, patiëntenverenigingen en zorgverzekeraars op verschillende momenten in het beoordelingstraject geconsulteerd.³

Om ons te verzekeren van inbreng van actuele wetenschappelijke kennis en van ervaring met de medische praktijk, heeft het Zorginstituut een Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) in het leven geroepen. Deze is multidisciplinair samengesteld en bestaat uit externe, onafhankelijke leden met deskundigheid en ervaring op het terrein van assessment vraagstukken in de zorg. De WAR adviseert de Raad van Bestuur van het Zorginstituut op basis van de kwaliteit van het wetenschappelijke bewijs en van de overige overwegingen/argumenten die naar zijn inzicht een rol in de beoordeling spelen. De Raad van Bestuur weegt alle relevante informatie en formuleert op basis daarvan een standpunt over 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

³ Zo nodig – afhankelijk van de te beoordelen interventie – zullen wij ook (koepels van) geneesmiddelen- en hulpmiddelenfabrikanten bij de beoordeling betrekken.

3 De indicatie: diabetes mellitus type 1 en type 2 met een intensief insulineschema

3.1 Achtergrond

Het indicatiegebied waarvoor FGM als onderdeel van de behandeling in dit rapport wordt beoordeeld is diabetes mellitus type 1 en type 2 met een intensief insulineschema (basaal-bolus). Voor een optimale glykemische regulatie dienen deze patiënten tenminste dagelijks vier keer, maar liever 6-10 keer hun glucosewaarden te monitoren. In onderstaande paragrafen worden aard en omvang van het indicatiegebied en de huidige standaardbehandeling verder toegelicht.

3.2 Diabetes mellitus

Diabetes Mellitus (verder: diabetes) is een chronische stofwisselingsziekte, waarbij sprake is van een stoornis in de regulatie van het glucosegehalte van het bloed en van het transport van glucose vanuit het bloed naar de weefselcellen. Dit wordt veroorzaakt door onvoldoende insulineproductie of onvoldoende werkzaamheid van de beschikbare insuline. Dit leidt tot een verhoogd glucosegehalte in het bloed oftewel hyperglykemie.

Er zijn meerdere typen diabetes, waarvan diabetes type 1 en diabetes type 2 de meest voorkomende zijn.

Diabetes type 1 is een auto-immuunziekte: een ziekte die wordt veroorzaakt door een fout in het afweersysteem. Door die fout vernietigt het afweersysteem de bètacellen (Eilandjes van Langerhans) in de alvleesklier die normaal insuline maken. Hierdoor is sprake van een absoluut tekort aan insuline. Door dit gebrek aan insuline kunnen de cellen onvoldoende glucose (meer) opnemen waardoor te veel glucose in het bloed komt. Patiënten met diabetes type 1 gebruiken insuline om ervoor te zorgen dat de bloedglucosespiegel niet te hoog wordt. Als de dosering van insuline te hoog is, als de patiënt te weinig eet of een te grote lichamelijke inspanning heeft geleverd, kan een hypoglykemie optreden.

Bij diabetes type 2 is vaak sprake van een combinatie van factoren: de aanmaak van insuline neemt langzaam af en het lichaam wordt minder gevoelig voor insuline. Dit laatste wordt insulineresistentie genoemd. Dit komt vaak voor in combinatie met andere problemen, zoals een hoge bloeddruk en een te hoog cholesterolgehalte. Het is niet helemaal duidelijk wat de oorzaak is van diabetes type 2. Zowel overgewicht als erfelijkheid spelen een rol. Het optreden van hypoglykemie bij diabetes type 2 is zeldzaam, tenzij behandeld met insuline of bepaalde geneesmiddelen.

Patiënten met een intensief insulineschema hebben een verhoogd risico op een te lage bloedglucosespiegel oftewel een hypoglykemie. Een milde hypoglykemie kan een patiënt zelf opvangen, bij een ernstige hypoglykemie is hulp van anderen nodig om deze op te vangen. Naar schatting ervaart de helft van patiënten met type 1 diabetes op streefwaarde van het HbA1c drie keer per jaar een ernstige hypoglykemie, en een kwart van patiënten met diabetes type 2 met een intensief insulineschema één keer per jaar.⁴ Ook hebben herhaalde episodes van milde hypoglykemieën een negatief effect op het dagelijkse functioneren en kwaliteit van leven.⁵ Bovendien is het een belangrijke limiterende factor voor het bereiken van

⁴ UK Hypoglycaemia Group (2007). "Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration." *Diabetologia* **50**(6): 1140-1147.

⁵ Davis, R. E., et al. (2005). "Impact of hypoglycaemia on quality of life and productivity in type 1 and type 2 diabetes." *Current Medical Research and Opinion* **21**(9): 1477-1483.

scherpere (fysiologische) glucosewaarden.⁶ Dit kan op termijn leiden tot het ontstaan van hypo unawareness, waardoor een hogere kans op een ernstige hypoglykemie of zelfs neurologische verschijnselen als coma, insult of overlijden.⁷

3.2.1 *Prevalentie en incidentie*

In 2018 waren naar schatting 1.186.400 mensen met diabetes bekend bij de huisarts en het aantal nieuwe gevallen is geschat op ongeveer 53.600.⁸ Ongeveer 9% van alle bekende gevallen van diabetes heeft type 1 (dit betreft circa 106.776 mensen). In overige gevallen betreft het vooral diabetes type 2. Op jonge leeftijd bestaat de prevalentie bijna volledig uit diabetes type 1. Dit neemt af met de leeftijd. Van de mensen van 80 jaar en ouder is het aandeel met diabetes type 1 ongeveer 1%.

3.2.2 *Beloop*

Diabetes kan leiden tot verschillende ernstige acute en late complicaties.

Acute complicaties

Hypoglykemie, hyperglykemie, diabetes ketoacidose (DKA) en hyperosmolair hyperglycemisch syndroom (HSS) zijn acute complicaties.

Hypoglykemie is gedefinieerd als een te laag bloedsuikergehalte. Er wordt uitgegaan van een plasmaglucozewaarde van < 3 mmol/l voor volwassenen.⁹ Hypoglykemie komt veelvuldig voor bij patiënten met diabetes type 1 en diabetes type 2 met een intensief insulineschema. Herhaalde hypoglykemieën kunnen leiden tot een verminderde symptoomwaarneming en zelfs tot hypo-unawareness, hetgeen kan leiden tot verwondingen, bewustzijnsverlies, coma of de dood als dit niet op tijd herkend en behandeld wordt.

Hyperglykemie is gedefinieerd als een te hoog bloedsuikergehalte. Er wordt uitgegaan van een plasmaglucozewaarde van >10,0 mmol/l voor volwassenen.¹⁰ Als de hoeveelheid glucose in het bloed te hoog wordt, verlaat de glucose het lichaam via de nieren. Zo verliest het lichaam veel vocht. Dan krijgt iemand dorst, droge mond, veel drinken, veel plassen, ongewild gewichtsverlies en vermoeidheid. DKA is een toestand waarbij het interne milieu verstoord is door hyperglykemie (=te hoog bloedsuikergehalte) en door toenemende ketonenvorming doordat het lichaam vet gaat afbreken om toch energie te kunnen leveren (verzuring=acidose), beide veroorzaakt door een absoluut insulinetekort.

Hyperglykemie, ketose en acidose zijn de belangrijkste kenmerken van DKA. DKA kan zich binnen enkele uren tot dagen ontwikkelen. De ernst van DKA wordt vooral bepaald door de mate van acidose. Een pH < 7,20 heeft schadelijke effecten op de hartfunctie en microcirculatie en kan leiden tot bewustzijnsstoornissen en insulineresistentie. De mortaliteit van DKA is bij goede behandeling < 5%. De mortaliteit neemt toe bij hogere leeftijd, aanwezigheid van coma, hypotensie of ernstige comorbiditeit.¹⁰

⁶ Heller SR et al. Glucose concentrations of less than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) should be reported in clinical trials: a joint position statement of the American diabetes association and the european association for study of diabetes. *Diabetes Care*, 2017; 40:155-157

⁷ Cryer, P. E. (2011). "Death during intensive glycemic therapy of diabetes: mechanisms and implications." *Am J Med* 124(11): 993-996.

⁸ <https://www.volksgezondheidszorg.info/onderwerp/diabetes-mellitus/cijfers-context/huidige-situatie>, 13 november 2019.

⁹ NIV richtlijn module 'Hypoglycemie.' (NIV module Diabetes Mellitus Type 1, NIV richtlijn Diabetes Mellitus, 2013).

¹⁰ NIV Module 'Behandeling van acute ontregeling van diabetes mellitus. Diabetische ketoacidose en hyperosmolair hyperglycemisch syndroom'. NIV richtlijn Diabetes Mellitus, 2013.

HHS kenmerkt zich door het samengaan van ernstige hyperglykemie met dehydratie in afwezigheid van noemenswaardige ketonenproductie. De ernst van HHS wordt bepaald door de mate van plasma-hyperosmolariteit. Deze is gecorreleerd aan de mate van bewustzijnsstoornis. Vaak is sprake van enige overlap tussen DKA en HHS.

Late complicaties

Jarenlange (te) hoge bloedsuikerwaardes kunnen op den duur als gevolg van glycolysering bloedvaatjes en zenuwen aantasten. Dit proces is onomkeerbaar. Voorbeelden van deze complicaties zijn:

- Ziekten van bloedvaten rondom het hart (met als gevolg hartinfarct, angina pectoris), in hersenen (beroertes) en in de benen (etalagebenen, soms met wonden en amputaties tot gevolg);
- Ziekten van kleine bloedvaten in de nieren (eiwitverlies via urine, later leidend tot verlies van nierfunctie en uiteindelijk tot dialyse);
- Zenuwaandoeningen (neuropathie): sensibel (verminderd gevoel aan voeten, wat tot wonden kan leiden en mogelijk resulterend in amputaties), motorisch en autonoom (hypotensie, diarree en maagontledingsstoornissen);
- Cognitieve klachten (als gevolg van langdurige ernstige hypoglykemieën bij kinderen en/of langdurige hyperglykemie);
- Retinopathie (visusproblemen).

3.3

Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling

Diabetes is vooralsnog niet te genezen. Voor diabetes type 1 is de enige behandeling het dagelijks meermaals toedienen van insuline met een spuit (MDI) of insulinepomp (CSII). Voor diabetes type 2 geldt een gezonde levensstijl (gezonde voeding, meer bewegen, niet roken en gewichtsvermindering) samen met een goede medicatie voor een zo normaal mogelijk leven. Als de bloedglucosewaarden, ondanks een gezonde leefstijl en medicatie niet meer laag genoeg blijven, moeten mensen met diabetes type 2 ook insuline toegediend krijgen.

En hoewel diabetes type 1 en type 2 verschillend zijn in oorzaak, ziektebeloop en daarop afgestemd behandelbeleid, is in het geval van patiënten met een intensief insulineschema (zo ook type 2) noodzakelijk dat bloedglucosewaarden dagelijks frequent gecontroleerd moeten worden om vervolgens bij afwijkende waarden te zorgen dat deze weer binnen de normale grenzen worden teruggebracht. Hierbij is het van belang dat zowel te hoge als te lage bloedglucosewaarden vermeden dienen te worden, omdat deze beide verband houden met acute en lange termijn complicaties.^{11 12 13}

Diabetes onderscheidt zich van veel andere chronische aandoeningen door de relatieve zwaarte van de zelfmanagementvereisten. Voor het bereiken van een goede glucoseregulatie wordt dagelijks een groot beroep gedaan op het zelfregulerend vermogen van de patiënt. Het gaat hierbij om het zelf controleren van bloedglucosewaarden en vervolgens het veilig en effectief toedienen van insuline. Hierbij dient rekening gehouden te worden met schommelingen in bloedglucosewaarden, soort en hoeveelheid voeding, lichamelijke inspanning en stress. Dagelijks terugkerende handelingen die discipline vereisen en die zich veelal buiten de medische setting afspelen.¹⁴

Dagelijkse zelfcontrole van glucosewaarden is dus een integrale en noodzakelijke

¹¹ Zoungas S1, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular episodes and death. *N Engl J Med.* 2010;363(15):1410-8.

¹² Consensusdocument 'Kwaliteitscriteria voor standaard bloedglucosemeting 1.2'. Nederlandse Diabetes Federatie, Amersfoort. December 2018

¹³ Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care* 2019;42 (Suppl. 1):S71-S80.

¹⁴ NDF. Zelfmanagement en zelfmanagementondersteuning als integraal onderdeel van diabeteszorg, 2017

component van de standaardbehandeling van patiënten met diabetes met een intensief insulineschema.

3.4 **Huidige standaard: zelfcontrole glucosewaarden door vingerprikken**

Diabetes patiënten met een intensief insulineschema (basaal-bolus), die niet tot patiëntengroepen behoren, die in aanmerking komen voor FGM dan wel rt-CGM, zijn standaard aangewezen op zelfcontrole door middel van vingerprikken. Voor een goede glucoseregulatie adviseren vele nationale¹⁵ en internationale richtlijnen¹⁶ dat patiënten met een intensief insulineschema minimaal vier keer per dag hun glucose checken. Optimaler is echter 6-10 keer per dag om een goed beeld te krijgen van de schommelingen in glucosewaarden, en te anticiperen met voldoende insulinetoediening, rekening houdend met de koolhydraatname, lichamelijke inspanning en risicovolle ondernemingen. Dat houdt in dat patiënten dagelijks bezig moeten zijn met het inpassen van meetmomenten voor maaltijden, voor het slapen gaan, voor het nuttigen van snacks, voor het sporten, voor verkeersdeelname of andere risicovolle activiteiten.¹⁷ Bij ziekte en bij bepaalde beroepen (bv. chauffeur) is het zelfs meer dan noodzakelijk om meerdere keren per dag glucosetesten uit te voeren om te voorkomen dat er een onverwachte hypoglykemie optreedt, die gevaar kan opleveren voor zowel de patiënt als anderen.

Naast dat herhaaldelijk prikken belastend is voor de patiënt ervaren veel patiënten pijn bij het prikken in de vinger. Bovendien is het zichtbaar en de patiëntenvereniging geeft aan dat patiënten vaak regelmatig onder slechte hygiënische omstandigheden moeten prikken. Dit zijn allen belangrijke redenen om minder en vooral minder graag te prikken. De verschillende prikmomenten zorgen voor traumata ter hoogte van de vingers, waardoor versnelde eeltvorming optreedt. Deze eeltvorming heeft als gevolg dat de verkregen hoeveelheid bloed vermindert en hierdoor is het nodig nog meer tests uit te voeren.¹⁸ Uit Zweeds onderzoek is gebleken dat vingerprikken zo belastend en pijnlijk is dat minder dan 50% van de patiënten niet in staat is om tenminste vier keer per dag glucosewaarden te controleren.¹⁹ Volgens de beroepsgroepen zijn de ervaringen in de klinische praktijk in Nederland vergelijkbaar met de uitkomsten van het Zweedse onderzoek. En hoewel patiënten zich bewust zijn van het belang van frequente zelfcontrole, zijn dus toch vele patiënten niet in staat om optimale glucosewaarden te bereiken.^{20 21}

Kortom: zelfcontrole middels vingerprikken kost tijd, is evident zichtbaar voor de omgeving met opnieuw identificatie als patiënt, is niet altijd mogelijk, is bovenal pijnlijk, en kan tot versnelde eeltvorming leiden, waardoor tests onbetrouwbaarder worden, en nog vaker geprikt moet worden. Vingerprikken interfereert negatief op vele manieren met het dagelijks leven en daarom kiezen vele patiënten ervoor het niet te doen.

¹⁵ Consensusdocument 'Kwaliteitscriteria voor standaard bloedglucosemeting 1.2.'. Nederlandse Diabetes Federatie, Amersfoort, December 2018.

¹⁶ Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care* 2019; 42 (Suppl.1): S71-S80.

¹⁷ Miller KM, Beck RW, Bergenstal RM, et al. Evidence of a strong association between frequency of self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A1c levels in T1D exchange clinic registry participants. *Diabetes Care* 2013;36:2009-14.

¹⁸ Moeyersoms A. Ondersteuning van een diabetespatiënt in de opvolging van zijn glycemiewaarden. Gent, proefschrift, 2014.

¹⁹ Moström P, Ahlén E, Imberg H, Hansson P-O, Lind M. Adherence of self-monitoring of blood glucose in persons with type 1 diabetes in Sweden. *BMJ Open Diabetes Research and Care*, 2017;5:e000342.

²⁰ Vincze G, Barner JC, Lopez D. Factors associated with adherence to self-monitoring among persons with diabetes. *Diabetes Educ*, 2004;30:112-125.

²¹ Mostrom P, Ahlen E, Imberg H, Hansson PO, Lind M. Adherence of self-monitoring of blood glucose in persons with type 1 diabetes in Sweden. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017;5:e000342.

4 Zelfcontrole en samenhang met parameters van glykemische regulatie bij patiënten met een intensief insulineschema

4.1 Parameters voor het bereiken van optimale glykemische regulatie

Voor lange termijn complicaties wordt HbA1c beschouwd als de belangrijkste klinisch meetbare voorspeller. De Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) heeft aangetoond dat er een directe relatie is tussen hoogte van het HbA1c en complicaties, zoals retinopathie.²² De algemene streefwaarde voor HbA1c van volwassenen is minder dan 53 mmol/mol (7%), maar een behandelaar kan in overleg met de patiënt op basis van leeftijd, ziekteduur en type behandeling een andere streefwaarde afspreken. Het HbA1c is een maat voor de (gemiddelde) glykemische regulatie over de afgelopen 2-3 maanden.

HbA1c is echter niet meetbaar door zelfcontrole en geeft geen inzicht in de dagelijkse fluctuaties. Dit betekent dat direct therapeutische handelingen op basis van HbA1c door de patiënt niet mogelijk zijn en zo de kans op acute complicaties zoals een hypoglykemie te voorkomen. Inzicht in dagelijkse fluctuaties is noodzakelijk om direct te kunnen anticiperen op afwijkende glucosewaarden. Dagelijkse zelfcontrole van de patiënt is erop gericht om schommelingen in glucosewaarden zoveel mogelijk binnen de normale grenzen te houden oftewel 'time in range': dat wil zeggen tussen 3,9 mmol/l en 10 mmol/l. Een hogere 'time in range' gaat enerzijds samen met minder 'time below range' (hypoglykemieën) en/of anderzijds met minder 'time above range' (hyperglykemieën).

4.2 Relatie tussen zelfcontrole en HbA1c

Klinische studies tonen aan dat intensieve zelfcontrole door SMBG via vingerprikken sterk geassocieerd is met lagere HbA1c waarden bij personen met diabetes die behandeld werden met een intensief insulineschema (basaal-bolus).^{23 24} Het verschil in HbA1c-waarden tussen personen die nooit of zelden meten en personen die 4 keer per dag meten is 1% (=10 mmol/mol). Het verschil tussen 4 keer per dag meten en 10 keer per dag meten heeft wederom een effect van 1%.²⁵ De DCC trial laat echter zien dat patiënten die op HbA1c-streefwaarde zaten een 2-3 keer verhoogde kans hadden op een ernstige hypoglykemie vergeleken met patiënten die niet op streefwaarde zaten.²⁶ Ook onderzoek uit het Verenigd Koninkrijk laat zien dat patiënten met een intensief insulineschema die goed ingesteld waren op HbA1c vaker ernstige hypoglykemieën ondervonden: gemiddeld drie keer per jaar ondervond 50% van de patiënten met diabetes type 1 en gemiddeld één keer per jaar ondervond 25% van de patiënten met diabetes type 2 een ernstige hypoglykemie.²⁷

²² The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329(14):977-986.

²³ Nathan DM, Genuth S, Lachin J, et al.; Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-986.

²⁴ Holman RR1, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008 Oct 9;359(15):1577-89.

²⁵ Miller, K. M., et al. (2013). "Evidence of a strong association between frequency of self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A1c levels in T1D exchange clinic registry participants." *Diabetes Care* 36(7): 2009-2014.

²⁶ The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329(14):977-986.

²⁷ UK Hypoglycaemia Group (2007). "Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration." *Diabetologia* 50(6): 1140-1147.

4.3 Relatie tussen HbA1c en 'time in range'

De relatie tussen schommelingen in glucosewaarden op basis van 'time in range' en het risico op lange termijn complicaties op basis van HbA1c kon voordat sensortechnologie beschikbaar was niet goed worden onderzocht.²⁸ Recente studies van Beck et al. (2019a,b) toonden aan dat er een correlatie bestaat tussen 'time in range' en HbA1c: een gemiddelde toename van 10% (2,4 uur per dag) in 'time in range' correspondeert met een gemiddelde afname in HbA1c waarde van 0,6-0,8%.²⁹ ³⁰ Bij goed gereguleerde patiënten met diabetes type 1 is een gemiddelde toename van 5% (1,2 uur per dag) in 'time in range' geassocieerd met minder acute complicaties.³⁰ Verder is er een sterke correlatie gevonden tussen de tijd in normaalwaarden gedurende de dag en gemiddelde glucosewaarden, tijd in hyperglykemie en een hoge bloed glucose index³¹ ($p \geq 0,90$). Andere recente studies³² ³³ hebben aangetoond dat bij elke 10% reductie in 'time in range' de kans op retinopathie met 64% wordt verhoogd en nierschade met 40%.

4.4 Conclusie

Op basis van de in dit hoofdstuk beschreven relaties is het aangetoond dat voor een goede glucoseregulatie naast HbA1c, time in range een cruciale uitkomstmaat is. Bovendien is het bij patiënten met een intensief insulineschema van belang om HbA1c en 'time in range' oftewel tijd in normaalwaarden in samenhang te beschouwen bij de beoordeling van de effectiviteit van FGM. Dit sluit aan bij de recente aanbeveling voor praktijk en effectiviteitsonderzoek³⁴. HbA1c moet op streefwaarde zijn met de hoogst haalbare 'time in range' (tijd met normaalwaarden), en laagst mogelijke 'time below range' en 'time above range'. Voor de effectiviteitsbeoordeling van de FGM betekent dit dat alle uitkomsten in samenhang moeten worden gezien.

²⁸ Wilmot, E. G., et al. (2019). "Glycaemic variability: The under-recognized therapeutic target in type 1 diabetes care." *Diabetes Obes Metab* **21**(12): 2599-2608.

²⁹ Beck RW, Bergenstahl RM, Cheng P, et al. The relationships between Time in Range, Hyperglycemia metrics and HbA1c. *J Diabetes Sci Technol*, 2019;13(4):614-26

³⁰ Vigersky RA, McMahon C. The relationship of hemoglobin A1C to Time-in-Range in patients with diabetes. *Diabetes Technol Ther*, 2019;21(2):81-5.

³¹ Bloed glucose index: een index die aangeeft hoe snel koolhydraten worden opgenomen in het bloed. Voeding met een lage waarde wordt minder snel opgenomen, geeft minder hoge pieken en minder schommelende bloedsuikers.

³² Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, et al. Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials. *Diabetes Care* 2019;42:400-405

³³ Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, Kollman C. The association of biochemical hypoglycemia with the subsequent risk of a severe hypoglycemic event: analysis of the DCCT data set. *Diabetes Technol Ther* 2019;21:1-5

³⁴ *Clinical targets for continuous glucose monitor data Interpretation: recommendations from the international consensus on time in range, Diabetes Care, June 2019*

5 De nieuwe interventie: FGM

5.1 FGM: werkingsmechanisme

FGM maakt gebruik van sensortechnologie waarmee het glucosegehalte in het interstitiële weefsel wordt gemeten. De sensor heeft een afmeting van 3,5 cm x 0,5 cm met een levensduur van 14 dagen. De sensor wordt op de huid aangebracht, meestal op de bovenarm. Een dun, flexibel en steriel naaldje in de sensor prikt door de huid tot een diepte van 5 mm. Het naaldje onttrekt interstitiële vloeistof van de spier naar de sensor, waar glucosewaarden automatisch elke minuut worden gemeten en opgeslagen in intervallen van 15-minuten gedurende acht uur. Met een speciaal geprepareerde 'reader' kunnen gebruikers de actuele glucosewaarde, glucosewaarden van de laatste acht uur en de trend in glucosewaarden aflezen door de reader 1-4 cm boven de sensor te houden en gedurende 1 seconde ('flashen'). De reader bevat een algoritme dat de interstitiële glucosewaarden 'vertaalt' in bloedglucosewaarden. Voor een volledig 24-uurs beeld van de waarden, dienen de gebruikers tenminste één keer in de acht uur een scan uit te voeren. FGM stelt zo de gebruiker in staat om inzage te krijgen in actuele (real-time) en trends in glucosewaarden.

5.2 FGM versus SMBG middels vingerprikken

SMBG middels vingerprikken is een relatief eenvoudige handeling. Niettemin is frequent vingerprikken belastend en pijnlijk voor de patiënt met een intensief insulineschema. Zoals beschreven in hoofdstuk 3 interfereert vingerprikken op vele manieren met het dagelijks leven en kiezen vele patiënten ervoor dit niet te doen. Daarbij komt dat deze methode zijn beperkingen heeft, aangezien het slechts momentopnames zijn. Patiënten hebben hierdoor minder zicht op de fluctuaties en patronen in glucosewaarden, en dit kan tot gevolg hebben dat daardoor ook te laat ingegrepen wordt in geval van een hypoglykemie. Beroepsgroepen geven aan dat vele patiënten uit angst voor een hypoglykemie hogere bloedglucose waarden accepteren. Ook moet de gebruikte apparatuur voor deze zelftests conform de richtlijnen worden gecontroleerd en gekalibreerd om betrouwbare metingen te krijgen.^{35 36}

FGM is ontwikkeld als alternatief voor patiënten die meerdere malen per dag glucosewaarden moeten meten door middel van SMBG via vingerprikken. Op de plek waar de sensor wordt geplaatst, op de bovenarm, komen minder zenuwuiteinden samen dan in de vingers. Het één keer in de twee weken plaatsen van het naaldje van de sensor wordt als minder pijnlijk ervaren. Bovendien is het voor gebruikers gemakkelijker en minder opvallend glucosewaarden te controleren en gemakkelijker in te passen in het dagelijkse leven.

Kalibratie is in de fabriek gebeurd en ijking middels een vingerprik is niet meer nodig. De fabrikant adviseert alleen nog SMBG via vingerprikken in periodes van snel veranderende glucosespiegels, als (dreigende) hypoglykemie door het systeem wordt gemeld of als de waargenomen symptomen niet met de metingen van het systeem overeenkomen.

³⁵ Zorgstandaard Addendum diabetes type 1 (Volwassenen / Kinderen en adolescenten) 2009 NDF.

³⁶ Consensusdocument 'Kwaliteitscriteria voor standaard bloedglucosemeting 1.1'. Nederlandse Diabetes Federatie, Amersfoort. September 2017.

In een observationele studie van *Dunn et al. (2018)*³⁷ werden data geanalyseerd die werden uitgelezen uit FGM onder ruim 50.000 FGM gebruikers wereldwijd. De resultaten lieten zien dat FGM gebruikers gemiddeld 16,3 keer per dag hun glucosewaarden scannen (mediaan: 14 scans (IQR: 10-20 scans)) en dat frequenter scannen geassocieerd is met betere glykemische waarden; de geschatte gemiddelde HbA1c waarde was van 8% (64 mmol/mol) bij 4,4 keer scannen en nam lineair af tot 6,7% (50 mmol/mol) bij 48,1 keer scannen. Het aantal minuten per dag dat een persoon waarden had < 3,9 mmol/L was 93,4 minuten bij 4,4 keer scannen per dag en nam af tot 79,3 minuten bij 48,1 keer scannen. De tijd in normaalwaarden was 12 uur per dag bij 4,4 keer scannen en nam lineair toe tot 17 uur per dag bij 48,1 keer scannen. De duur van waarden boven de 10,0 mmol/L varieerde van 10,5 uur per dag bij 4,4 keer scannen en nam lineair af tot 6 uur per dag bij 48,1 keer scannen. Deze studie gaf geen inzicht in patiëntkenmerken.

Vergeleken met SMBG via vingerprikken kan FGM dus het frequenter monitoren van glucosewaarden doen toenemen bij mensen met diabetes die genoodzaakt zijn hun glucosewaarden dagelijks frequent te meten om te anticiperen en risicovolle schommelingen in glucosewaarden tijdig op te vangen. In een Belgische observationele studie bij patiënten met diabetes type 1, de COMISAIR-studie, zijn verschillende behandelstrategieën, gebaseerd op monitoring via continue monitorsystemen of via vingerprikken gecombineerd met multiple insuline injecties of een insulinepomp, onderzocht. Hieruit is gebleken dat de manier van monitoring, in casu een continue monitoring systeem een grotere bijdrage heeft aan het bereiken van een goede glucoseregulatie (verlaging HbA1c en vermindering hypoglykemieën) dan het toedienen van insuline via een pen of pomp.³⁸

5.3 Claim

Geclaimd wordt dat FGM leidt tot een frequentere zelfcontrole en afhankelijk van het te bereiken behandeldoel, kunnen glucosewaarden en/of kwaliteit van leven verbeteren in vergelijking met SMBG via vingerprikken.

5.4 Positionering interventie ten opzichte van standaardbehandeling / gebruikelijke behandeling

Frequente glucose zelfcontrole van glucosewaarden (≥ 4 keer per dag) is noodzakelijk bij mensen met diabetes met een intensief insulineschema (basaal-bolus). FGM is een alternatief voor het belastende en pijnlijke vingerprikken bij mensen met diabetes, die behandeld worden met een intensief insulineschema als onderdeel van zelfmanagement.

5.5 Beschrijving (inter)nationale richtlijnen, adviezen/standpunten en lopend onderzoek

5.5.1 Richtlijnen

Nationaal

In de NDF Zorgstandaard Diabetes (2015)³⁹, de NHG standaard diabetes type 2⁴⁰ en

³⁷ Dunn, T. C., et al. (2018). "Real-world flash glucose monitoring patterns and associations between self-monitoring frequency and glycaemic measures: A European analysis of over 60 million glucose tests." *Diabetes Research and Clinical Practice* 137: 37-46.

³⁸ Šoupal J, Petruželková L, Flekač M, Pelcl T, Matoulek M, Daňková M, Škrha J, Svačina Š, Prázný M. Comparison of Different Treatment Modalities for Type 1 Diabetes, Including Sensor-Augmented Insulin Regimens, in 52 Weeks of Follow-Up: A COMISAIR Study. *Diabetes Technol Ther*. 2016 Sep;18(9):532-8. doi: 10.1089/dia.2016.0171. Epub 2016 Aug 2. PMID: 27482825; PMCID: PMC5035377.

³⁹ <http://www.zorgstandaarddiabetes.nl/>

⁴⁰ <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-diabetes-mellitus-type-2>

de richtlijn Diabetes (2014)⁴¹ van de NIV worden (nog) geen specifieke aanbevelingen gedaan over het gebruik van FGM. Er is een multidisciplinaire kwaliteitstandaard met landelijke kwaliteitscriteria in ontwikkeling voor de optimale en doelmatige inzet van rt-CGM en FGM.

Internationaal

Diabetes UK Consensus Guideline for Flash Glucose Monitoring, gepubliceerd in augustus 2017, beschrijft welke patiëntgroepen voordeel kunnen hebben van FGM, hoe zorgprofessionals patiënten kunnen ondersteunen bij het optimaal gebruik van FGM en overwegingen voor beleidsmakers inzake vergoeding voor specifieke patiënten en patiëntgroepen.

Het Duitse diabetes genootschap stelt, in de richtlijn voor de behandeling van patiënten met type 1 diabetes, dat zelfmanagement met behulp van FGM moet worden aangeboden als individuele behandeldoelen niet worden gehaald. Patiënten die gebruik maken van FGM moeten wel een specifieke training voor het gebruik en de interpretatie van het systeem ontvangen.

Volgens de American Diabetes Association kan de met tussenpozen gescande continue glucose monitor (FGM) beschouwd worden als vervanger voor zelfcontrole van bloedglucose bij volwassenen met diabetes die regelmatig de bloedglucose moeten controleren.

5.5.2

Internationale Health Technology Assessments

In diverse landen zijn Health Technology Assessments (HTA) gepubliceerd, die allemaal in ieder geval gebaseerd zijn op dezelfde gerandomiseerde klinische studies, te weten de IMPACT-studie van Bolinder et al. (2016) en de REPLACE-studie van Haak et al. (2017). Een aantal organisaties nemen ook niet vergelijkende studies mee in hun beoordeling.

In vier van de zes HTA studies wordt de GRADE methodiek gebruikt om de kwaliteit van het bewijs te beoordelen. De auteurs van de verschillende HTA studies komen tot andere conclusies m.b.t. de kwaliteit van het bewijs voor dezelfde uitkomstmaten. Zo oordelen EUnetHTA en Norwegian Institute of Public Health (NIPH) dat het kwaliteit van bewijs m.b.t. de uitkomstmaat 'tijd in hypoglykemie' zeer laag is, Health Quality Ontario Canada voor dezelfde uitkomstmaat oordeelt dat de kwaliteit van bewijs matig is.

Twee HTA's hebben de kwaliteit van de gebruikte studies niet beoordeeld met behulp van de GRADE methodiek. In HTA rapport van Dental and Pharmaceutical Benefits Agency uit Zweden wordt aangegeven dat 'de mate van onzekerheid met betrekking tot de resultaten gematigd hoog tot hoog was'. Dit is niet verder per uitkomstmaat gespecificeerd. In het HTA rapport van Health Technology Assessment Group Ierland wordt geen uitspraak over de kwaliteit van de gebruikte studies gedaan.

Een samenvatting van de resultaten van de HTA studies is weergegeven in bijlage 2.

5.5.3

Standpunten

Wij hebben vijf buitenlandse standpunten geïdentificeerd. Wetenschappelijke basis voor alle standpunten waren de IMPACT-studie van Bolinder et al. (2016) en Haak et al. (2017). In alle landen hebben (vooral de) overige aanvullende argumenten bijgedragen tot een positief standpunt over vergoeding van FGM uit publieke middelen onder de strikte voorwaarde van een (medische) noodzaak. Ook worden er

⁴¹https://richtlijnen database.nl/richtlijn/diabetes_mellitus/hypoglykemie/

strikte voorwaarden gesteld, waaronder klinische beoordelingen in termijnen om ervoor te zorgen dat gebruik van FGM de diabeteszorg van de patiënt blijft ondersteunen. Een overzicht van standpunten staat in bijlage 2.

5.5.4 *Lopend onderzoek*

In het clinicaltrials.gov-register zijn op 25 september 2019 vijf gerandomiseerde studies geregistreerd naar de effectiviteit van FGM vergeleken met SMBG bij volwassen patiënten met diabetes type 1. Er zijn geen gerandomiseerde studies geregistreerd bij patiënten met diabetes type 2. De PICO's van de studies staan in bijlage 2.

In Nederland is het Diabetesonderzoekscentrum van Isala per mei 2016, in samenwerking met Diabetesvereniging Nederland (DVN), een registratie, de FLARE-NL studie gestart om de meerwaarde van FGM en met name de Freestyle Libre als glucosemeetmethode op HbA1c, ervaren episodes van hypoglykemieën, gebruikerservaringen en kwaliteit van leven van gebruikers te bestuderen. Deze registratie gebeurt onder governance van de Stichting Basisstructuur Innovatief Diabetes Onderzoek (BIDON) met financiële ondersteuning van Zilveren Kruis Achmea.⁴² Het betreft een diverse populatie van 1365 patiënten met diabetes mellitus met HbA1c-waardes van 64 mmol/l en hoger (77% type 1, 16% type 2 en 7% andere vormen). De eerste resultaten na 1 jaar follow-up laten positieve tendensen zien op HbA1c en gebruikers ervaren minder episodes van hypoglykemieën. Ervaringen van de gebruikers laten zien dat het gebruiksgemak in het dagelijks leven toeneemt en gebruikers ervaren een positieve verbetering van kwaliteit van leven. Deze resultaten over 1 jaar follow-up zijn geaccepteerd voor publicatie in *BMJ Open Diabetes Research & Care*.⁴³

⁴² www.fslregister.nl

⁴³ Fokkert MJ, Dijk van PR, Edens MA, et al. Improved well-being and decreased disease burden after one-year use of flash glucose monitoring (FLARE-NL4). *BMJ Open Diabetes Research & Care* (accepted for publication)

6 Methode systematisch literatuuronderzoek

6.1 Opstellen PICO en onderzoeksprofiel

De centrale vraag is: voldoet de Flash Glucose Monitoring bij patiënten met diabetes type 1 en type 2 met een intensief insulineschema aan het in de Zorgverzekeringswet gestelde criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'?

Bij het beantwoorden van deze vraag gaan wij uit van de PICOTs, die voor dit standpunt geconsulteerd en afgestemd zijn met alle relevante stakeholders.

- Patient = de relevante patiëntenpopulatie, waarbij ook de setting van belang kan zijn (bijvoorbeeld: huisartsenpraktijk versus medisch specialistische praktijk);
- Intervention = de te beoordelen interventie;
- Comparison = bestaande interventie (controle-interventie);
- Outcome = de cruciale uitkomsten;
- Time = De minimale behandel en/of follow-up periode per uitkomst.

Daarnaast bepalen wij:

- De klinische relevantie grens per uitkomst (het minimale verschil tussen de interventie en controlegroep om van een klinisch relevant verschil te kunnen spreken);
- Het passend onderzoeksprofiel.

6.1.1 PICOT

PICOT 1

Tabel 1 Patiënt, setting, interventie, controle-interventie

Patiënt en setting	Interventie	Controle-interventie
Patiënten met diabetes mellitus type 1 gebruikmakend van intensief insulineschema (basaal-bolus)	Flash Glucose Monitoring	Standaard monitoring bloedglucose (SMBG) middels vingerprikken

Tabel 2 Cruciale uitkomsten, behandelduur/follow-up en klinische relevantiegrens

Cruciale uitkomsten	Behandelduur	Klinische relevantiegrens
Frequentie SMBG middels vingerprikken/scannen (zelfmanagement van bloedglucose): gemiddeld aantal per dag <i>Glykemische waarden:</i> HbA1c (mmol/mol): - Percentage - Gemiddelde Hypoglykemie (< 3,9 mmol/l): - aantal episodes per dag	6 maanden	GRADE default ≥0,4% GRADE default SMD>0,2 SMD>0,2

<ul style="list-style-type: none"> - gemiddelde tijd in uren in 24 uur Tijd binnen de normaalwaarden van bloedglucose (3,9-10,0 mmol/l): <ul style="list-style-type: none"> - gemiddelde tijd in uren in 24 uur Kwaliteit van leven		SMD>0,2 GRADE default
---	--	------------------------------

Belangrijke uitkomsten: Patiënttevredenheid en bijwerkingen

PICOT 2

Tabel 3 Patiënt, setting, interventie, controle-interventie

Patiënt en setting	Interventie	Controle-interventie
Patiënten met diabetes mellitus type 2 gebruikmakend van een intensief insulineschema (basaal-bolus)	Flash Glucose Monitoring	Standaard monitoring bloedglucose (SMBG) middels vingerprikken

Tabel 4 Cruciale uitkomsten, behandelduur/follow-up en klinische relevantiegrens

Cruciale uitkomsten	Behandelduur	Klinische relevantiegrens
Frequentie SMBG middels vingerprikken/scannen (zelfmanagement van bloedglucose): gemiddeld aantal per dag Glykemische waarden: HbA1c (mmol/mol): <ul style="list-style-type: none"> - Percentage - Gemiddelde Hypoglykemie (< 3,9 mmol/l): <ul style="list-style-type: none"> - aantal episodes per dag - gemiddelde tijd in uren in 24 uur Tijd binnen de normaalwaarden van bloedglucose (3,9-10,0 mmol/l): <ul style="list-style-type: none"> - gemiddelde tijd in uren in 24 uur Kwaliteit van leven	6 maanden	GRADE default ≥0,4% GRADE default SMD>0,2 SMD>0,2 SMD>0,2 GRADE default

Belangrijke uitkomsten: Patiënttevredenheid en bijwerkingen

Toelichting op de klinisch relevantiegrenzen en meetinstrumenten

Voor de cruciale uitkomstmaten moet van tevoren vastgesteld zijn welk verschil tussen de behandelgroepen voor de patiënt klinisch relevant is.

Voor de uitkomstmaat percentage HbA1c wordt een minimale verschil van 0,4% tussen groepen noodzakelijk gevonden om te spreken over een klinisch relevant effect, indien een patiënt niet goed ingesteld is op het HbA1c. Hetzelfde verschil hebben wij aangehouden bij de beoordeling van real time continue glucose monitoring ten opzicht van SMBG middels vingerprikken.

Voor de overige uitkomstmaten hebben wij geen minimaal vereist klinisch relevant verschil kunnen bepalen tussen groepen. Voor continue uitkomstmaten hanteren we normaliter een standardized mean difference (SMD) GRADE default waarde van 0,5; een matig effect. In deze beoordeling hanteren we deze SMD voor kwaliteit van leven, gemeten met de Diabetes Quality of Life questionnaire (DQoL). De DQoL is een ziekte specifiek meetinstrument voor kwaliteit van leven. De totaalscore loopt van 1 tot 5, waarbij 1 een hoge kwaliteit van leven en 5 een slechte kwaliteit van leven representeert. Voor de uitkomstmaten hypoglykemie en tijd in normaalwaarden hanteren we in deze beoordeling een lagere SMD. Zoals ook al eerder in hoofdstuk 3 is aangegeven geeft een hypoglykemie niet alleen symptomen als zweten, hartkloppingen, angstig gevoel, honger etc., maar beïnvloedt ook het cognitief functioneren. Zoals eerder beschreven zijn patiënten uitermate angstig voor een hypoglykemie en accepteren daarom zelfs hogere bloedglucose waarden. Herhaalde hypoglykemieën hebben een grote impact op het dagelijkse leven en kunnen op termijn leiden tot het ontstaan van hypo unawareness, waardoor een hogere kans op een ernstige hypoglykemie of zelfs neurologische verschijnselen als coma, insult of uiteindelijk vroegtijdig overlijden. Iedere hypoglykemie die voorkomen kan worden, beschouwen wij als klinisch relevant. Daarom wordt voor de uitkomstmaten hypoglykemie en tijd in normaalwaarden een SMD van 0,2. Voor dichotome uitkomstmaten hanteren we de default waarden van GRADE. Dit is een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25. Dit komt overeen met een matig tot redelijk effect.

Zoals in hoofdstuk 4 is toegelicht is het van belang dat voor de beoordeling van de effectiviteit van FGM alle uitkomsten in samenhang moeten worden gezien. Dit betekent bijvoorbeeld dat in geval een patiënt goed ingesteld is op HbA1c en een goede kwaliteit van leven heeft, een verdere daling op HbA1c en achteruitgang in kwaliteit van leven niet gewenst is, en het klinisch relevant is als de patiënt op streefwaarde blijft bij gelijkblijvende kwaliteit van leven.

6.1.2 *Passend onderzoeksprofiel*

Het passend onderzoeksprofiel betreft een inschatting van het soort onderzoek dat – gegeven de interventie en de indicatie(s) – praktisch gezien nodig en haalbaar is. De optimale studieopzet is een gerandomiseerde gecontroleerde trial (RCT) van voldoende omvang en kwaliteit waarin FGM wordt vergeleken met SMBG middels vingerprikken. Uitkomsten worden bij voorkeur beoordeeld door een geblindeerde effectbeoordelaar. Bij uitkomstmaten die door de patiënt zelf beoordeeld worden (zoals kwaliteit van leven) is dit niet mogelijk.

6.2 **Zoeken en selecteren van de evidence**

Hoewel er verschillende HTA-studies zijn gedaan, is gebleken dat de beoordeling van risk of bias en GRADE verschillend zijn uitgevoerd. Besloten is daarom in juni 2019 dat het Zorginstituut zelf een zoekactie uitvoert naar gepubliceerde studies en systematische reviews voor de twee PICOTs. De zoekactie en doorzochte databases zijn weergegeven in bijlage 3.

6.3 **Samenvatten van de evidence**

Indien de studies voldoende klinisch en methodologisch homogeen waren zijn de resultaten gepoold in een meta-analyse. De statistische heterogeniteit is beoordeeld

aan de hand van de overlap van de betrouwbaarheidsintervallen, de Chi² toets en I² waarde. Bij substantiële heterogeniteit (I² >50%) is gekozen voor een random-effects-model in plaats van een fixed-effects-model.

6.4 Beoordelen van de kwaliteit van de evidence

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. RCT's zijn beoordeeld met de Cochrane Risk of bias tool.

Grade methode

De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Per uitkomst is een gradering van de kwaliteit van de evidence toegekend: deze kan hoog, middelmatig, laag of zeer laag zijn. Hoe hoger de kwaliteit van de evidence, hoe meer zekerheid dat het geschatte effect overeenkomt met het werkelijke effect. Startpunt voor de gradering is de onderzoeksopzet. Voor effectiviteitsvragen start evidence afkomstig van RCT's als hoge kwaliteit, evidence van observationele studies (cohortstudies, patiënt controle onderzoeken, patiëntenseries) start als lage kwaliteit door gebrek aan randomisatie. Vervolgens kunnen risico op bias, inconsistente, niet precieze resultaten, indirectheid van het bewijs en publicatie bias leiden tot een lager oordeel over de kwaliteit. Voor observationele studies zonder beperkingen in opzet en uitvoering van de studie kunnen een sterk effect, een dosis-respons relatie en overwegingen over de richting van vertekening van de resultaten leiden tot opwaardering. Voor een uitgebreide beschrijving van deze methode verwijzen wij naar het rapport Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk (geactualiseerde versie 2015).⁴⁴

⁴⁴ <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2015/01/15/beoordeling-stand-van-de-wetenschap-en-praktijk>

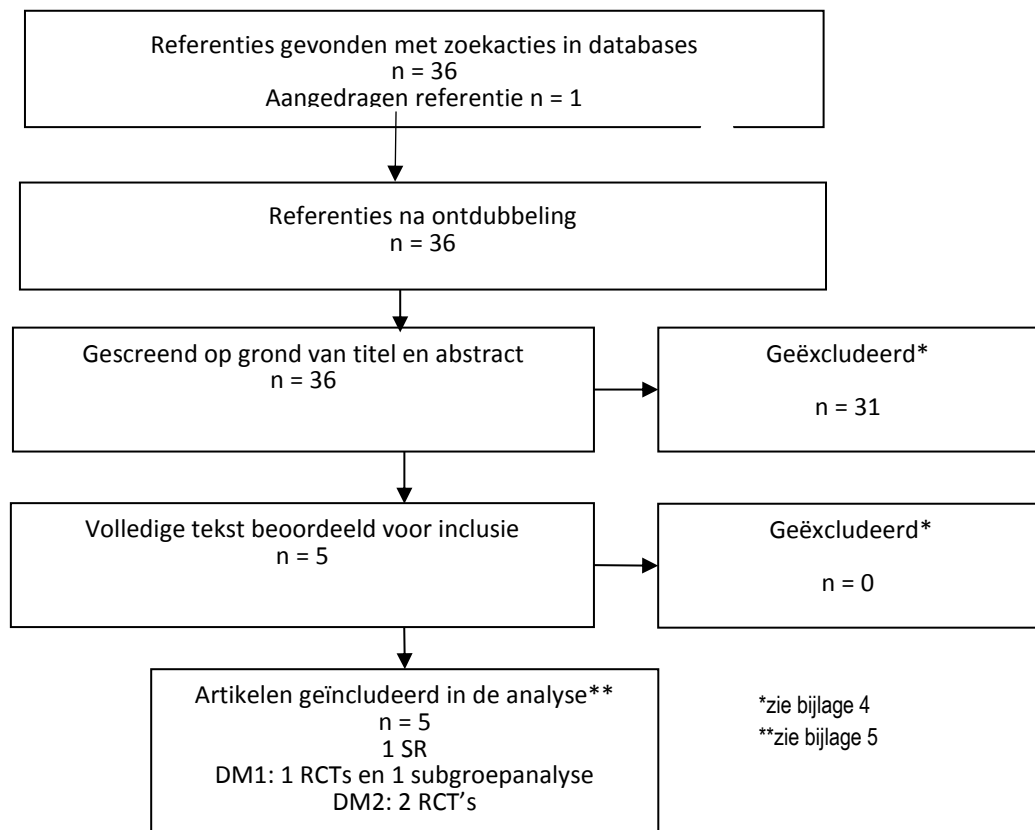
7 Resultaten systematisch literatuuronderzoek

7.1 Resultaten zoekactie

De zoekstrategie resulteerde in 36 referenties over FGM; 5 van deze studies voldeden aan de inclusiecriteria. De studies die zijn geëxcludeerd staan in bijlage 4.

Er werd één rapport gevonden waarin de effectiviteit van FGM bij patiënten met diabetes met type 1 en type 2 apart op systematische wijze beoordeeld is, te weten het rapport van het *European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)*, en vier publicaties over drie gerandomiseerde klinische studies. Dit zijn: de IMPACT-studie (Bolinder et al., 2016; Oskarsson et al., 2018), de REPLACE-studie (Haak et al., 2017) en de studie van Yaron et al. (2019). Eerstgenoemde studies zijn uitgevoerd bij patiënten met diabetes type 1 en twee laatstgenoemde bij mensen met diabetes type 2. Naast de hierboven beschreven RCT's is een recent gepubliceerde studie van Tyndall et al. (2019) aangedragen door partijen. Deze publicatie is van latere datum dan onze zoekactie, en nemen we hier mee omdat de studie voldoet aan onze PICOT.

Figuur 5.1 Flowchart inclusie studies



7.2 EUnetHTA-rapport

In juli 2018 heeft *EUnetHTA* het rapport *Continuous glucose monitoring (CGM) and flash glucose monitoring (FGM) as personal, standalone systems in patients treated with insulin* gepubliceerd. Het doel van het rapport was om de relatieve effectiviteit en de veiligheid van FGM, als persoonlijk en 'stand alone' systemen, te evalueren bij

patiënten met diabetes mellitus (type 1 en type 2) die met insuline worden behandeld. We hebben deze systematische review (SR) bestudeerd. De SR includeerde de IMPACT-studie (Bolinder et al., 2016; Oskarrson et al., 2018) voor PICOT1 en de REPLACE-studie (Haak et al., 2017) voor PICOT2.

Hoewel er overeenkomsten zijn in de vraagstellingen (PICOT1 en PICOT2) en de kwaliteit van deze SR goed is (zie bijlage 5), hebben we vastgesteld dat de risk of bias en de GRADE-beoordeling niet conform onze werkwijze is uitgevoerd. We hebben daarom besloten dit rapport niet als uitgangspunt te nemen. Bovendien heeft onze search een aanvullende gerandomiseerde klinische studie bij patiënten met diabetes type 2 (PICOT2) opgeleverd.

7.3 Kenmerken en risk of bias geïncludeerde studies

Hieronder volgt een beschrijving van de kenmerken (zie ook bijlage 6), de kwaliteitsbeoordeling en beoordeling van risk of bias van de geïncludeerde RCT's staan in bijlage 7, respectievelijk bijlage 8.

7.3.1 Kenmerken IMPACT-studie

De Europese IMPACT-studie (Bolinder et al. 2016)⁴⁵ is een multicenter prospectieve, gerandomiseerde, niet-geblindeerde studie om het voorkomen van hypoglykemie van de FGM ten opzichte van SMBG middels vingerprikken te vergelijken bij patiënten met diabetes mellitus type 1. Het betrof volwassen (> 18 jaar) patiënten met goed gereguleerde ($HbA1c \leq 58$ mmol/mol [7,5%]) diabetes type 1 met een meerdaags insulineschema (MDI) en continuous subcutaneous insulinfusie via insulinpompen (CSII), die door de onderzoeker in staat werden geacht om de technologie van FGM te gebruiken.⁴⁶ Voor randomisatie werd gedurende 14 dagen bij alle patiënten een sensor aangebracht en kregen patiënten instructies om in de geblindeerde modus elke 8 uur metingen uit te voeren. Patiënten met tenminste 50% sensor data of tenminste 650 individuele sensor readings werden in de verhouding 1:1 gerandomiseerd toegewezen aan de interventie- (n=119) of controle-arm (n=120). In de interventie-arm werd FGM ongeblindeerd, en in de controle-arm gingen patiënten verder met SMBG via vingerprikken.

De primaire uitkomst van dit onderzoek is de tijd in hypoglykemie (<3,9 mmol/L (<70 mg/dL)). Follow-up metingen werden uitgevoerd in de laatste 14 dagen voor het eind van 3 maanden en voor het eind van 6 maanden. Deze werd in beide armen gemeten met FGM. In de controlegroep droegen de patiënten in de laatste 14 dagen wederom een sensor en werden ze geïnstrueerd om iedere 8 uur te scannen in de geblindeerde modus. Secundaire uitkomsten van dit onderzoek zijn o.a. HbA1c, de frequentie vingerprikken en sensor scans per dag gedurende de studieperiode, aantal, duur van perioden in hypoglykemie en tijd binnen de normaalwaarden (3,9–10,0 mmol/L (70–180 mg/dL)). Additionele uitkomsten zijn onder andere ziektespecifieke kwaliteit van leven, bijwerkingen en symptomen van de sensor-insertie-site en aantal ernstige hypoglykemie-episodes, waarvoor assistentie door derden nodig was.

Bij aanvang van de studie was de gemiddelde HbA1c 6,7% (SD 0,5); 50,1 mmol/L

⁴⁵ Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Nov 5;388(10057):2254-2263. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31535-5. Epub 2016 Sep 12.

⁴⁶ Individuen kwamen in aanmerking om deel te nemen als ze goed-gecontroleerde type 1-diabetes hadden (gediagnosticeerd voor ≥ 5 jaar) met een $HbA1c \leq 58$ mmol / mol [7,5%], MDI-therapie gebruikten en op hun huidige insuline-regime zaten voor ≥ 3 maanden, hun bloedglucose controleerden op een regelmatige basis (gelijk aan ≥ 3 maal / dag) gedurende ≥ 2 maanden en technisch in staat werden geacht om de FGM glucose technologie te gebruiken.

(SD 5,7) in de FGM groep en 6,7% (SD 0,6); 50,2 mmol/L (SD 6,5) in de controle-arm. Deze uitgangssituatie is niet verschillend. De studie is gesponsord door Abbott Diabetes Care. Abbott Diabetes Care heeft invloed gehad op het design van de studie en publicatie van de data, maar niet in de interpretatie van de resultaten of het schrijven van het manuscript. Twee auteurs zijn als consultant werkzaam bij één of meerdere fabrikanten, zoals Abbott en Astra Zenica.

Oskarsson et al. (2018) beschrijft de resultaten van een vooraf gedefinieerde subgroepanalyse van de IMPACT studie⁴⁷, te weten de groep patiënten met (alleen) MDI (FGM, n = 81; vingerprikken n = 79). In deze studie is gekeken naar de verandering in tijd in hypoglykemie (<3,9 mmol/L) tussen baseline en 6 maanden.

7.3.2 Kenmerken REPLACE-studie

De Europese REPLACE-studie (Haak et al. 2017)⁴⁸ is een open-label multicenter prospectieve, gerandomiseerde studie om de effectiviteit en veiligheid van de FGM te onderzoeken en de plaats ten opzichte van vingerprikken in de behandeling van DM te bepalen. Het betrof volwassen (> 18 jaar) patiënten met zowel goed als niet goed gereguleerde (HbA1c >58-108 mmol/mol (7,5-12%)) diabetes type 2 - met een intensief insulineschema - die door de onderzoeker in staat werden geacht om de technologie van FGM te gebruiken⁴⁹.

Voor randomisatie werd gedurende 14 dagen bij alle patiënten een sensor aangebracht en kregen patiënten instructies om in de geblindeerde modus elke 8 uur metingen uit te voeren. Patiënten met tenminste 50% sensor data of tenminste 650 individuele sensor readings werden in de verhouding 2:1 gerandomiseerd toegewezen aan de interventie- (n=149) of controle-arm (n=75). In de interventie-arm werd FGM ongeblindeerd, en in de controle-arm gingen patiënten verder met SMBG via vingerprikken.

De primaire uitkomst van dit onderzoek is het verschil in HbA1c-waarden tussen baseline en op zes maanden. Bij aanvang van de studie was de gemiddelde HbA1c 8,65% (SD 1,01); 71,0 mmol/L (SD 11,1) in de FGM groep en 8,75% (SD 0,98); 72,1 mmol/L (SD 10,7) in de vingerprik-groep. Deze uitgangssituatie is niet verschillend. Secundaire uitkomstmaten zijn tijd in hypoglykemie, effect van leeftijd en patiënttevredenheid. In beide armen werd de tijd in gemeten met FGM. In de controlegroep droegen de patiënten daarom in de laatste 14 dagen wederom een sensor en werden ze geïnstrueerd om iedere 8 uur te scannen in de geblindeerde modus.

De studie is gesponsord door Abbott Diabetes Care. Abbott Diabetes Care heeft invloed gehad op het design van de studie en publicatie van de data, maar niet in de interpretatie van de resultaten of het schrijven van het manuscript. Auteurs zijn als consultant werkzaam bij één of meerdere fabrikanten, zoals Abbott en Medtronic.

7.3.3 Kenmerken RCT Yaron et al., 2019

De Israëlische studie is een open-label prospectief gerandomiseerde studie

⁴⁷ Oskarsson P, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger 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 Mar;61(3):539-550. doi: 10.1007/s00125-017-4527-5. Epub 2017 Dec 23.

⁴⁸ Haak T, Hanraire H, Ajjan R, et al. 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 Ther* 2016. Doi 10.1177/s13300-016-0223-6.

⁴⁹ Individuen kwamen in aanmerking om deel te nemen als ze niet goed-gecontroleerde diabetes type 2 hadden met een HbA1c 58-108 mmol / mol [7,5-12,0%], die MDI-therapie gebruikten voor tenminste 6 maanden en op hun huidige insuline-regime zaten gedurende ≥3 maanden, zelf hun bloedglucose controleerden op een regelmatige basis (gelijk aan ≥ 10maal /week) gedurende ≥ 2 maanden en technisch in staat werden geacht om de FGM-glucose technologie te gebruiken.

uitgevoerd in twee centra om de tevredenheid en diabetes controle van de FGM-gebruik te onderzoeken ten opzichte van vingerprikken. Het betrof volwassenen (30-80 jaar) patiënten met diabetes type 2 - met een intensief insulineschema. Patiënten werden in deze studie gerandomiseerd voor de FGM (n = 53) of SMBG via vingerprikken (n = 48).

De primaire uitkomst van dit onderzoek is het verschil in tevredenheid na tien weken FGM-gebruik. Secundaire uitkomsten zijn de verandering in HbA1c, kwaliteit van leven, percentage patiënten dat behandeldoel op HbA1c bereikt en veranderingen in hypoglykemie episodes.

Bij aanvang van de studie was de gemiddelde HbA1c 8,68% (SD 0,87) in de FGM-arm en 8,34% (SD 0,74) in de controle-arm. Deze uitgangssituatie is verschillend. Hier is in de analyses voor gecorrigeerd. De studie is gesponsord en gefinancierd door Abbott. Negen van de 12 auteurs geven regelmatig consulten aan patiënten van het Diabetes Medical center, waarvan Geffen Medical Ltd., FSL distributeur, gedeeltelijk eigenaar is.

7.3.4 *Kenmerken observationele studie van Tyndall et al. 2019*

In deze niet gerandomiseerde vergelijkende studie is het effect van FGM onderzocht in een groep patiënten die FGM gebruiken⁵⁰ (n = 565) vergeleken met een groep patiënten die FGM niet gebruiken (n = 518). Het betrof een dynamisch cohort met volwassenen (> 18 jaar) patiënten met diabetes type 1 - met een intensief insulineschema, die een trainingssessie, om de technologie van FGM te leren gebruiken, hadden bijgewoond. De primaire uitkomst van dit onderzoek is het verschil in HbA1c-waarden tussen baseline en de eerste meting na de trainingssessie; mediane duur was 245 dagen (IQR 182 tot 330 dagen). Secundaire uitkomstmaten zijn o.a. veranderingen in hypoglykemie, kwaliteit van leven, flash monitoring data en ziekenhuis opnamen. Twee auteurs zijn als consultant werkzaam bij één of meerdere fabrikanten, zoals Abbott en Dexcom. De resultaten van deze observationele studie zijn opgenomen in de voetnoot van tabel 7.1.

7.4 **Effecten interventie**

De effecten van de interventie en kwaliteit van de studies waarin FGM versus vingerprikken bij patiënten met diabetes mellitus type 1 met een intensief insulineschema (basaal-bolus) worden onderzocht, is samengevat in de GRADE Evidence tabel (tabel 7.1).

7.4.1 *Diabetes mellitus type 1 met een intensief insulineschema: PICOT1*

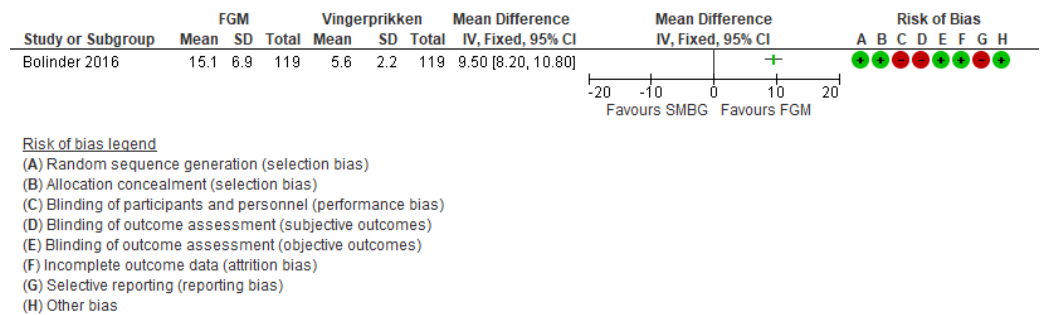
Cruciale uitkomsten

Frequentie van glucose testen via vingerprikken (SMBG) of scans met FGM

In de IMPACT-studie (Bolinder et al., 2016) was het gemiddeld aantal SMBG testen per dag op baseline 5,5 (SD 2,0) en met FGM na zes maanden 15,1 scans (SD 6,9) in de FGM-arm. In de controle-arm was dit respectievelijk 5,8 SMBG testen (SD 1,7) en 5,6 SMBG testen (SD 2,2). De MD voor gemiddelde aantal testen was 9,5 [95% BI 8,2 tot 10,8] tussen de studie-armen⁵¹. FGM resulteert waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) in een klinisch relevante toename van glucosetesten per dag.

⁵⁰ Deze FGM groep bestaat uit patiënten die de FGM zelf hebben gefinancierd (< februari 2018, n = 162) en een groep patiënten die de FGM gefinancierd hebben gekregen vanuit National Health Service (> februari 2018, n = 403).

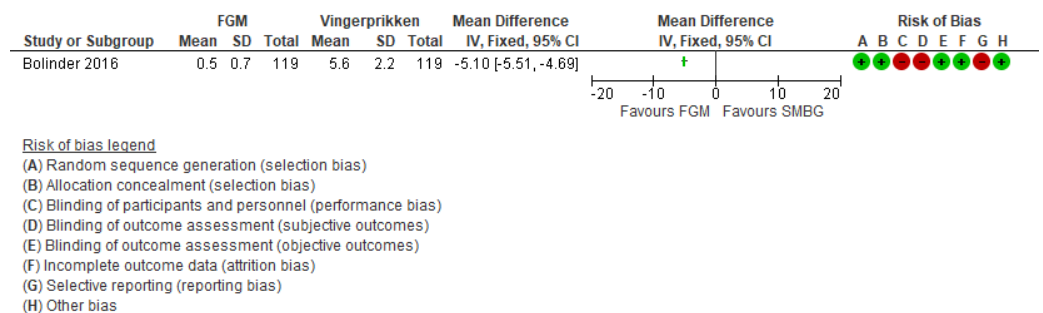
⁵¹ SMD: 1,85 [95% BI: 1,54 tot 2,15]



Figuur 7.1 Gemiddeld aantal testen via vingerprikken of scans per dag na zes maanden

Frequentie van glucose testen via vingerprikken

In de IMPACT-studie (Bolinder et al., 2016) was het gemiddeld aantal SMBG testen per dag op baseline 5,5 (SD 2,0) en na zes maanden 0,5 (SD 0,7) in de FGM-arm. In de controle-arm was dit respectievelijk 5,8 SMBG testen (SD 1,7) en 5,6 SMBG testen (SD 2,2). De MD voor gemiddelde aantal testen was -5,1 [95% BI -5,51 tot -4,69] tussen de studie-armen⁵². FGM resulteert waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) in een klinisch relevante afname van glucosetesten middels vingerprikken per dag.

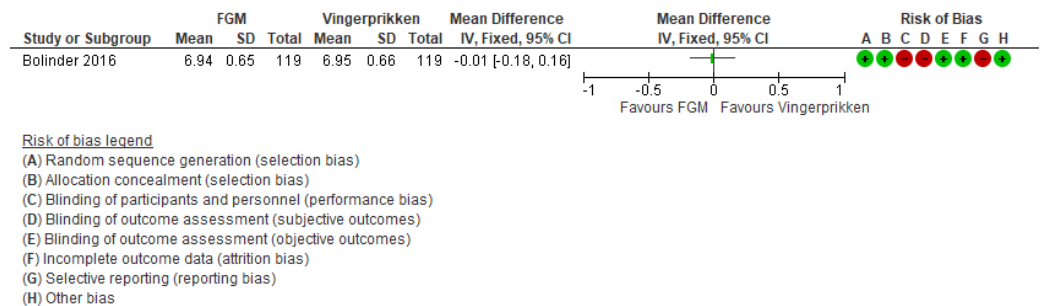


Figuur 7.2 Gemiddeld aantal testen via vingerprikken per dag na zes maanden

Gemiddeld %HbA1c na zes maanden

In de IMPACT-studie (Bolinder et al., 2016) was het %HbA1c op baseline 6,97 (SD 0,52) en na zes maanden 6,94 (SD 0,65) in de FGM-arm. In de controle-arm was dit respectievelijk 6,78 (SD 0,64) en 6,95 (SD 0,66). De MD voor %HbA1c na zes maanden was -0,01 [95% BI -0,18 tot 0,16] tussen de studie-armen. FGM heeft waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) geen klinisch relevant effect op het %HbA1c na zes maanden. Deze bevinding is in lijn met de behandeldoelen bij patiënten die goed ingesteld zijn op het HbA1c (zie paragraaf 8.1.4.1).

⁵² SMD: -3,11 [95% BI: -3,49 tot -2,73]

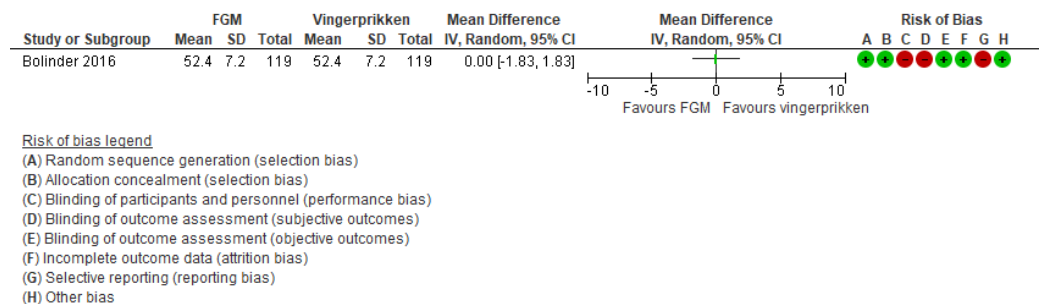


Figuur 7.3 Gemiddelde HbA1c (%) na zes maanden

Gemiddeld HbA1c (mmol/mol) na zes maanden

In de IMPACT-studie (Bolinder et al., 2016) was het gemiddelde HbA1c op baseline 50,7 mmol/mol (SD 5,7) en na zes maanden 52,4 mmol/mol (SD 7,2) in de FGM-arm. In de controle-arm was dit respectievelijk 50,6 mmol/mol (SD 7,0) en 52,4 mmol/mol (SD 7,2). De MD voor gemiddelde HbA1c na zes maanden was 0,0 [95% BI -1,83 tot 1,83] tussen de studie-armen⁵³. FGM heeft waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) geen klinisch relevant effect op het gemiddelde HbA1c na zes maanden. Deze bevinding is in lijn met de behandeldoelen bij patiënten die goed ingesteld zijn op het HbA1c (zie paragraaf 8.1.4.1).

Deze bevinding wordt ondersteund door de resultaten van de observationele studie van Tyndall et al. (2019). Daarnaast laat deze observationele studie ook zien dat bij patiënten met langdurig hoge HbA1c waarden van 58-75 mmol/mol (7,5-9,0%) vóór gebruik van FGM, de HbA1c afneemt met gebruik van FGM.



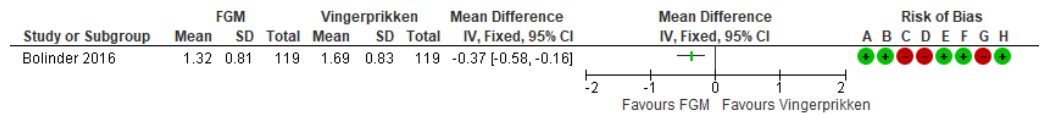
Figuur 7.4 Gemiddelde HbA1c in mmol/mol na zes maanden

Gemiddeld aantal episodes hypoglykemieën (<3,9 mmol/L) in 24 uur na zes maanden

In de IMPACT-studie (Bolinder et al., 2016) was het gemiddelde aantal episodes in hypoglykemie in 24 uur op baseline 1,81 (SD 0,90) en na zes maanden 1,32 (SD 0,81) in de FGM-arm. In de controle-arm was dit respectievelijk 1,67 (SD 0,80) en 1,69 (SD 0,83). De MD voor gemiddelde aantal episodes in hypoglykemie in 24 uur na zes maanden was -0,37 [95% BI -0,58 tot -0,16] tussen de studie-armen.⁵⁴ Dit betekent dat het gemiddeld aantal episodes hypoglykemie in de FGM-arm met 21% afneemt vergeleken met de controle-arm. Het is mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) dat FGM kan resulteren in een klinisch relevante verlaging van het gemiddeld aantal episodes in hypoglykemie in 24 uur.

⁵³ SMD: 0,0 [95% BI: -0,25 tot 0,25]

⁵⁴ SMD: -0,45 [95% BI: -0,71 tot -0,19]

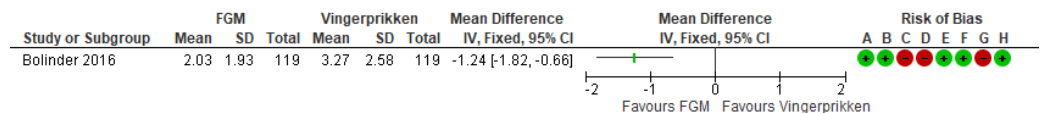


Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (subjective outcomes)
- (E) Blinding of outcome assessment (objective outcomes)
- (F) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (G) Selective reporting (reporting bias)
- (H) Other bias

Figuur 7.5 Gemiddeld aantal episodes in hypoglykemie in 24 uur na zes maanden

Gemiddelde tijd in uren in hypoglykemie (< 3,9 mmol/L) in 24 uur na zes maanden
 In de IMPACT-studie (Bolinder et al., 2016) was de gemiddelde tijd in hypoglykemie in 24 uur op baseline 3,38 uur (SD 2,31) en na zes maanden 2,03 uur (SD 1,93) in de FGM-arm. In de controle-arm was dit respectievelijk 3,44 uur (SD 2,62) en 3,27 uur (SD 2,58). De MD voor gemiddelde aantal episodes in hypoglykemie in 24 uur na zes maanden was -1,24 uur [95% BI -1,82 tot -0,66] tussen de studie-armen.⁵⁵ Over 24 uur betekent dit een afname van 5% van de tijd in hypoglykemie in de FGM-arm ten opzichte van de controle-arm. FGM resulteert waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) in een klinisch relevante verlaging van de gemiddelde tijd in uren in hypoglykemie in 24 uur.



Risk of bias legend

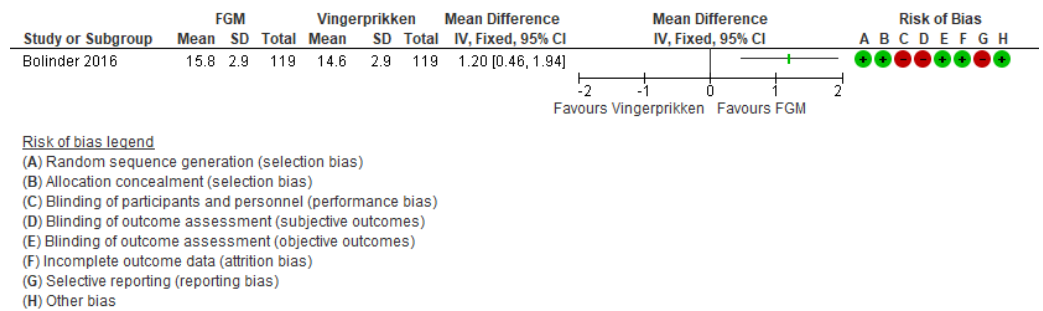
- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (subjective outcomes)
- (E) Blinding of outcome assessment (objective outcomes)
- (F) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (G) Selective reporting (reporting bias)
- (H) Other bias

Figuur 7.6 Gemiddelde tijd in uren in hypoglykemie in 24 uur na zes maanden

Tijd in normaalwaarden (3,9 -10,0 mmol/L) in 24 uur na zes maanden
 In de IMPACT-studie (Bolinder et al., 2016) was de gemiddelde tijd in uren in normaalwaarden in 24 uur op baseline 15,0 uur (SD 2,5) en na zes maanden 15,8 uur (SD 2,9) in de FGM-arm. In de controle-arm was dit respectievelijk 14,8 uur (SD 2,8) en 14,6 uur (SD 2,9). De MD voor gemiddelde tijd in uren in normaalwaarden in 24 uur na zes maanden was 1,20 uur [95% BI 0,46 tot 1,94] tussen de studie-armen⁵⁶. Over 24 uur betekent dit een toename van 5% van de tijd in normaalwaarden in de FGM-arm ten opzichte van de controle-arm. Het is mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) dat FGM kan resulteren in een klinisch relevante verhoging van de gemiddelde tijd in uren in normaalwaarden in 24 uur.

⁵⁵ SMD: -0,54 [95% BI: -0,80 tot -0,28]

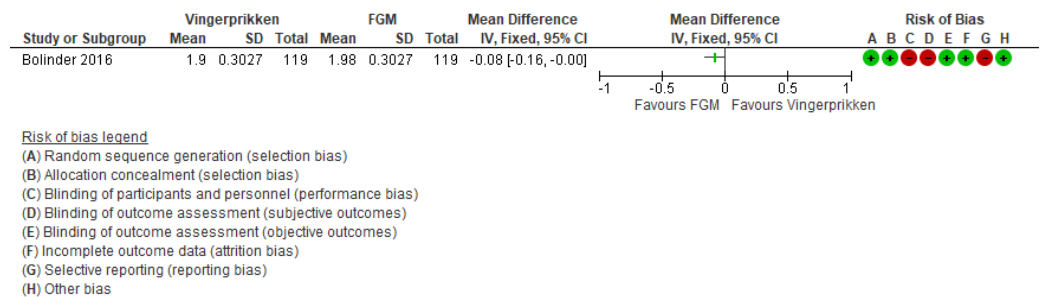
⁵⁶ SMD: 0,41 [95% BI: 0,16 tot 0,61]



Figuur 7.7 Tijd in normaalwaarden in 24 uur na zes maanden

Kwaliteit van leven

In de IMPACT-studie (Bolinder et al., 2016) was de score op de DQoL na zes maanden 1,9 (SD 0,3) in de FGM-arm. In de controle-arm was dit respectievelijk 1,98 (SD 0,3). De MD was -0,08 [95% BI -0,16 tot -0,00] tussen de studie-armen.⁵⁷ Het is onduidelijk (bewijs van lage kwaliteit) of FGM kan resulteren in een klinisch relevante verbetering van kwaliteit van leven gemeten met de DQoL. Patiënten in deze studie scoorden reeds goed op de DQoL bij aanvang van de studie en de scores bleven gelijk over de tijd (een lage score indiceerde een betere kwaliteit van leven).



Figuur 7.8 Kwaliteit van leven na zes maanden

⁵⁷ -0,26 [95% BI: -0,52;-0,01]

Tabel 7.1 GRADE evidence tabel

Auteur(s): Bolinder et al. 2016

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijis	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	FGM	SMBG via vingerprikken	Relatief (95% CI)	Absoloot (95% CI)		
SMBG via vingerprikken/scannen												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^{a,b}	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig ^c	niet gevonden	119	119	-	MD 9.5 hoger (8.2 hoger tot 10.8 hoger)	⊕⊕⊕ ○ REDELIJK	CRUCIAL
Afname vingerprikken na zes maanden												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^{a,b}	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	119	119	-	MD 5 lager (5.51 lager tot 4.69 hoger)	⊕⊕⊕ ○ REDELIJK	CRUCIAL
HbA1c (%) bij 6 maanden												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^{a,b}	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	119	119	-	MD 0.01 lager (0.18 lager tot 0.16 hoger)	⊕⊕⊕ ○ REDELIJK	CRUCIAL
HbA1c (mmol/mol) bij 6 maanden												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^{a,b}	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	119	119	-	MD 0 (1.83 lager tot 1.83 hoger) ^h	⊕⊕⊕ ○ REDELIJK	CRUCIAL
Gemiddeld aantal events hypoglykemie (< 3,9 mmol/l) 24 uur bij zes maanden												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^{a,b}	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^d	niet gevonden	119	119	-	MD 0.37 lager (0.58 lager tot 0.16 lager)	⊕⊕○ ○ LAAG	CRUCIAL

Tijd (in uren) in hypoglykemie (< 3,9 mmol/L)/24 uur na zes maanden

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	FGM	SMBG via vingerprikken	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^{a,b}	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	119	119	-	MD 1.24 lager (1.82 lager tot 0.66 lager)	⊕⊕⊕ ○ REDELIJK	CRUCIAL

Tijd (in uren) in normaalwaarden ((3,9 mmol-10.0 mmol/L)/ 24 uur na zes maanden

1	gerandomiseerde trials	ernstig ^{a,b}	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^e	niet gevonden	119	119	-	MD 1.2 hoger (0.46 hoger tot 1.94 hoger)	⊕⊕○ ○ LAAG	CRUCIAL
---	------------------------	------------------------	--------------	--------------	----------------------	---------------	-----	-----	---	--	------------------	---------

Kwaliteit van leven (follow up: gemiddeld 6 maanden; vastgesteld met: DQoL; Scale from: 1 tot 5)

1	gerandomiseerde trials	ernstig ^f	ernstig ^g	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	119	119	-	MD 0.08 lager (0.16 lager tot 0)	⊕⊕○ ○ LAAG	CRUCIAL
---	------------------------	----------------------	----------------------	--------------	--------------	---------------	-----	-----	---	--	------------------	---------

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

a. Patiënten, onderzoekers, behandelaren niet geblindeerd

b. Gedurende de studieperiode is de primaire uitkomstmaat niet veranderd, secundaire uitkomstmaten wel. Aan de onafhankelijkheid van onderzoekers kan getwijfeld worden, gezien sponsoring en ontvangen honoraria.

c. Het in het onderzoek gevonden gemiddelde is klinisch relevant en het betrouwbaarheidsinterval omvat alleen klinisch relevante waarden (SMD: 1,85 [95% BI: 1,54 tot 2,15]).

d. Het in het onderzoek gevonden gemiddelde is klinisch relevant, echter het betrouwbaarheidsinterval omvat ook niet klinisch relevante waarden (SMD: -0,45 [95% BI: -0,71 tot 0,19]).

e. Het in het onderzoek gevonden gemiddelde is klinisch relevant, echter het betrouwbaarheidsinterval omvat ook niet klinisch relevante waarden (SMD: 0,41 [95% BI: 0,16 tot 0,61]).

f. Patiënt is niet geblindeerd en vult zelf de vragenlijst in.

g. Het in het onderzoek gevonden gemiddelde is niet klinisch relevant, echter het betrouwbaarheidsinterval omvat ook klinisch relevante waarden (SMD: -0,26 [-0,52; -0,01]).

h. De observationele studie van Tyndall et al. (2019) laat, net als bij de Impact studie zien dat in een groep patiënten met diabetes mellitus type 1 – met intensief insuline schema – en HbA1c < 58 mmol/mol de HbA1c niet verder afneemt. Deze observationele studie laat ook zien dat bij patiënten met langdurig hoge HbA1c waarden van 58-75 mmol/mol (7.5-9.0%) vóór gebruik van FGM, de HbA1c afneemt met een mediaan van 5 mmol/mol (-0,5%; IQR -10 tot -1) met gebruik van FGM. Deze daling wordt niet gezien in de groep die geen FGM gebruiken.

7.4.1.1 Complicaties/bijwerkingen

In de IMPACT studie werden 276 complicaties gerapporteerd door 124 deelnemers (FGM 138 bij 63 deelnemers en SMBG 138 bij 61 deelnemers).

Een ernstige hypoglykemie kwam bij 5 deelnemers voor (FGM n = 2 en SMBG n = 3). Geen van de hypoglykemische episodes waren gerelateerd aan FGM gebruik. Er werden tijdens de studie geen episodes van ketodacidose gemeld.

Gedurende de baselinemeting, vóór randomisatie, werden door 65 deelnemers in beide groepen bijwerkingen ervaren bij het aanbrengen van de sensor, zoals bloedingen (25), pijn (38), oedeem (8), verkalking (5), en kneuzingen (5). Zeven

deelnemers trokken zich tijdens deze fase terug uit de studie als gevolg van deze sensor-gerelateerde bijwerkingen. Na randomisatie rapporteerden in de FGM-arm tien deelnemers 13 bijwerkingen als gevolg van het dragen van de sensor: allergieën, jeuk, huiduitslag, erythema, oedeem. Deze bijwerkingen werden allemaal opgelost.

7.4.2 Conclusie: samenhang van resultaten

De bevindingen uit de IMPACT-studie zijn in overeenstemming met de gewenste behandeldoelen bij patiënten die goed ingesteld zijn op het HbA1c, te weten dat het HbA1c tenminste gelijk blijft, en in ieder geval niet toeneemt. Patiënten gaan met FGM frequenter meten, conform de aanbevelingen, waardoor het aantal episodes en tijd in hypoglykemie afneemt, met een gelijkblijvende kwaliteit van leven (die bij aanvang een goede kwaliteit van leven hadden). Zoals in paragraaf 4.3 is beschreven is aangetoond dat bij goed gereguleerde patiënten met diabetes type 1 een gemiddelde toename van 5% in 24 uur in 'time in range' geassocieerd is met minder acute complicaties.

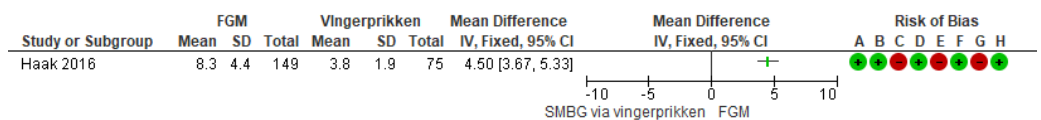
7.4.3 Diabetes mellitus type 2 met een intensief insulineschema: PICOT 2

De effecten van de interventie en kwaliteit van de studies waarin FGM versus SMBG via vingerprikken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 met een intensief insulineschema (basaal-bolus) worden onderzocht, is samengevat in de GRADE Evidence tabel (tabel 7.2).

Cruciale uitkomsten

Frequentie van glucose testen (SMBG) via vingerprikken of scans na zes maanden

In de REPLACE-studie (Haak et al., 2017) was het gemiddeld aantal SMBG testen per dag op baseline 3,8 (SD 1,4) en na zes maanden 8,3 scans (SD 4,4) in de FGM-arm. In de controle-arm was dit respectievelijk 3,9 SMBG testen (SD 1,5) en 3,8 SMBG testen (SD 1,9). De MD voor gemiddelde aantal testen was 4,5 [95% BI 3,67 tot 5,33] tussen de studie-armen⁵⁸. FGM resulteert waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) in een klinisch relevante toename van glucosetesten per dag.



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (objective outcome)
- (E) Blinding of outcome assessment (subjective outcome)
- (F) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (G) Selective reporting (reporting bias)
- (H) Other bias

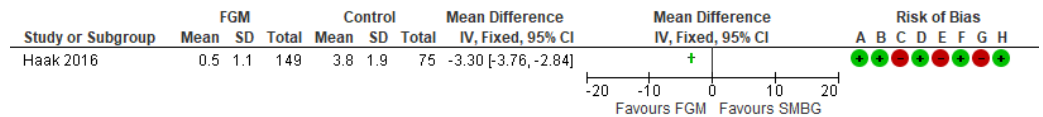
Figuur 7.9 Gemiddeld aantal testen via vingerprikken of scans per dag na zes maanden

Frequentie van glucosetesten (SMBG) via vingerprikken na zes maanden

In de REPLACE-studie (Haak et al., 2017) was het gemiddeld aantal SMBG testen per dag op baseline 3,8 (SD 1,4) en na zes maanden 0,5 (SD 1,1) in de FGM-arm. In de controle-arm was dit respectievelijk 3,9 SMBG testen (SD 1,5) en 3,8 SMBG testen (SD 1,9). De MD voor gemiddelde aantal testen was -3,3 [95% BI -3,76 tot -

⁵⁸ SMD: 1,19 [95% BI: 0,89 tot 1,49]

2,84] tussen de studie-armen⁵⁹. FGM resulteert waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) in een klinisch relevante afname van glucosetesten via vingerprikken per dag na zes maanden.



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (objective outcome)
- (E) Blinding of outcome assessment (subjective outcome)
- (F) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (G) Selective reporting (reporting bias)
- (H) Other bias

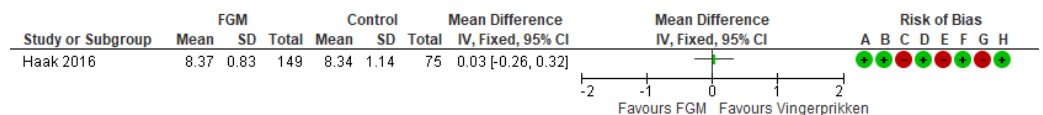
Figuur 7.10 Gemiddeld aantal testen via vingerprikken per dag na zes maanden

Gemiddeld %HbA1c

In de REPLACE-studie (Haak et al., 2017) de resultaten over de cruciale uitkomstmaat %HbA1c gepresenteerd als 'mean difference' en in de studie van Yaron et al. (2019) werd deze uitkomstmaat gepresenteerd als 'change score'. Vandaar dat de resultaten hieronder apart zijn weergegeven.

Gemiddeld %HbA1c na zes maanden

In de REPLACE-studie (Haak et al., 2017) was het %HbA1c op baseline 8,65 (SD 1,01) en na zes maanden 8,37 (SD 0,83) in de FGM-arm. In de controle-arm was dit respectievelijk 8,75 (SD 0,98) en 8,34 (SD 1,14). FGM verlaagt waarschijnlijk niet of nauwelijks het %HbA1c na zes maanden (bewijs van redelijke kwaliteit).



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (objective outcome)
- (E) Blinding of outcome assessment (subjective outcome)
- (F) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (G) Selective reporting (reporting bias)
- (H) Other bias

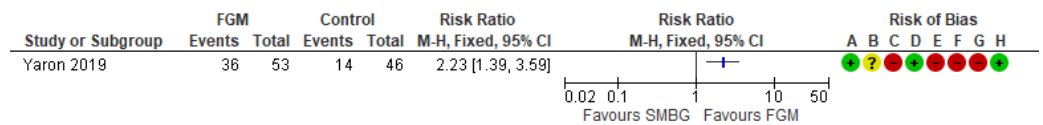
Figuur 7.11 Gemiddelde HbA1c (%) na zes maanden

Gemiddeld %HbA1c na 10 weken

In de studie van Yaron et al. (2019) was het %HbA1c 8,68 (SD 0,87) op baseline. Deze was gereduceerd met 0,82 (SD 0,84) na 10 weken in de FGM-arm. In de controle-arm was dit respectievelijk 8,34 (SD 0,74) en gereduceerd met 0,33 (SD 0,78). De MD voor %HbA1c was -0,49 [95% BI -0,81 tot -0,17]⁶⁰ tussen de studie-armen. Het effect van FGM op %HbA1c na 10 weken is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit).

⁵⁹ SMD: -2,32 [95% BI: -2,67 tot -1,97]

⁶⁰ SMD -0,60 [95%BI -1,0 tot -0,20]



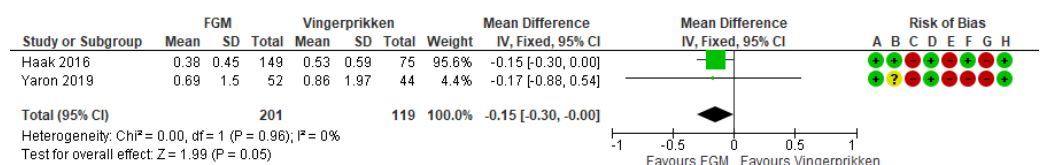
Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (objective outcome)
- (E) Blinding of outcome assessment (subjective outcome)
- (F) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (G) Selective reporting (reporting bias)
- (H) Other bias

Figuur 7.14 Aantal responders HbA1c>0,5% afname in mmol/mol na 10 weken

Gemiddeld aantal episodes in hypoglykemie (<3,9 mmol/L) in 24 uur na zes maanden

In de REPLACE-studie (Haak et al., 2017) was het gemiddelde aantal episodes in hypoglykemie in 24 uur op baseline 0,64 (SD 0,63) en na zes maanden 0,38 (SD 0,45) in de FGM-arm. In de controle-arm was dit respectievelijk 0,63 (SD 0,66) en 0,53 (SD 0,59). Dit betekent dat in deze studie het gemiddeld aantal episodes in hypoglykemie in de FGM-arm met 28% afneemt vergeleken met de controle-arm. In de studie van Yaron et al. (2019) zijn alleen het aantal episodes hypoglykemieën na 10 weken gerapporteerd; in de FGM-arm was dit gemiddeld 0,69 (SD 1,5) en in de controle-arm was dit 0,86 (SD 1,97). Dit betekent dat in deze studie het gemiddeld aantal episodes in de FGM-arm met 20% afneemt vergeleken met de controle-arm. De gepoolde MD was -0,15 [95% BI -0,30 tot -0,00].⁶² Het effect van FGM (bewijs van zeer lage kwaliteit) op een klinisch relevante verlaging van het gemiddeld aantal episodes in hypoglykemie in 24 uur na zes maanden is zeer onzeker.



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (objective outcome)
- (E) Blinding of outcome assessment (subjective outcome)
- (F) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (G) Selective reporting (reporting bias)
- (H) Other bias

Figuur 7.15 Gemiddeld aantal episodes in hypoglykemie in 24 uur na zes maanden

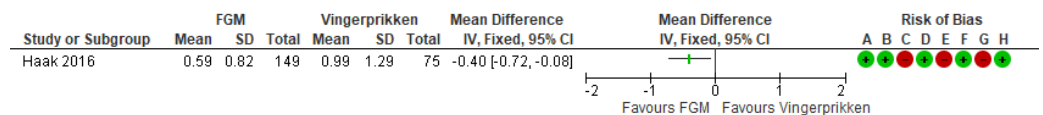
Gemiddelde tijd in uren in hypoglykemie (< 3,9 mmol/L) in 24 uur na zes maanden

In de REPLACE-studie (Haak et al., 2017) was de gemiddelde tijd in hypoglykemie in 24 uur op baseline 1,30 uur (SD 1,78) en na zes maanden 0,59 uur (SD 0,82) in de FGM-arm. In de controle-arm was dit respectievelijk 1,08 uur (SD 1,58) en 0,99 uur (SD 1,29). De MD voor gemiddelde aantal episodes in hypoglykemie in 24 uur na zes maanden was -0,40 uur [95% BI -0,72 tot -0,08] tussen de studie-armen.⁶³ Over 24 uur betekent dit een afname van 2% van de tijd in hypoglykemie in de FGM-arm ten opzichte van de controle-arm. Het is mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) dat FGM kan resulteren in een klinisch relevante verlaging van de gemiddelde tijd in hypoglykemie in 24 uur. Een follow-up studie van de patiënten uit

⁶² SMD: -0,23 [95% BI: -0,46 tot -0,00]

⁶³ SMD: -0,40 [95% BI: -0,68 tot -0,12]

de REPLACE-studie die FGM gebruiken laat zien dat de reductie in tijd in hypoglykemie in deze groep ook na 12 maanden aanwezig is. De tijd in hypoglykemie in 24 uur was gereduceerd met 0,70 uur (SD 1,85) ten opzichte van baseline.⁶⁴ Dit betekent dat na 12 maanden nog verder afneemt en een afname van 3% van de tijd in hypoglykemie in de FGM-arm bereikt kan worden.



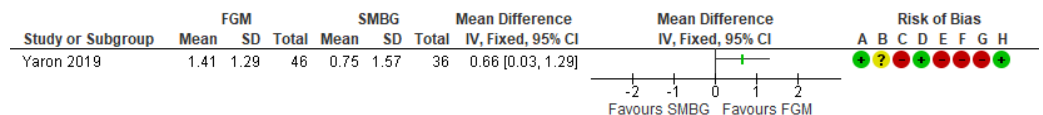
Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (objective outcome)
- (E) Blinding of outcome assessment (subjective outcome)
- (F) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (G) Selective reporting (reporting bias)
- (H) Other bias

Figuur 7.16 Gemiddelde tijd in uren in hypoglykemie in 24 uur na zes maanden

Ervaren frequentie van hypoglykemie na zes maanden

In de studie van Yaron et al. (2019) is de ervaren frequentie van hypoglykemie gemeten met de DTSQ. In de studie van Yaron et al. (2019) zijn alleen de scores op de DTSQ schaal ervaren frequentie van hypoglykemie gerapporteerd na 10 weken; in de FGM-arm was de gemiddelde score 1,41 (SD 1,29) en in de controle-arm was dit 0,75 (SD 1,57). De MD was 0,66 [95% BI 0,03 tot 1,29].⁶⁵ Het effect van FGM op ervaren frequentie van hypoglykemie na zes maanden is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit).



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (objective outcome)
- (E) Blinding of outcome assessment (subjective outcome)
- (F) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (G) Selective reporting (reporting bias)
- (H) Other bias

Figuur 7.17 Ervaren frequentie van hypoglykemie na 6 maanden

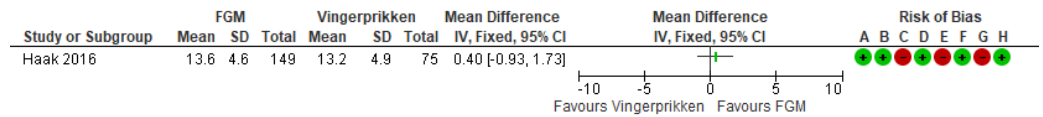
Tijd in normaalwaarden (3,9 -10,0 mmol/L) in 24 uur na zes maanden

In de REPLACE-studie (Haak et al., 2017) was de gemiddelde tijd in uren in normaalwaarden in 24 uur op baseline 13,9 uur (SD 4,5) en na zes maanden 13,6 uur (SD 4,6) in de FGM-arm. In de controle-arm was dit respectievelijk 13,5 uur (SD 5,2) en 13,2 uur (SD 4,9). De MD voor gemiddelde tijd in uren in normaalwaarden in 24 uur na zes maanden was 0,40 uur [95% BI -0,93 tot 1,73] tussen de studie-armen.⁶⁶ Over 24 uur betekent dit een toename van 2% van de tijd in normaalwaarden in de FGM-arm ten opzichte van de controle-arm. Het is onduidelijk (bewijs van lage kwaliteit) of FGM kan resulteren in een klinisch relevante verhoging van de gemiddelde tijd in uren in normaalwaarden in 24 uur.

⁶⁴ Haak T, Hanaire H, Ajjan R, et al. Use of Flash Glucose-Sensing Technology for 12 months as a Replacement for Blood Glucose Monitoring in Insulin-treated Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther* 2017; 8: 573-86.

⁶⁵ SMD: 0,46 [95% BI: 0,02 tot 0,90]

⁶⁶ SMD: 0,08 [95% BI: -0,19 tot 0,36]

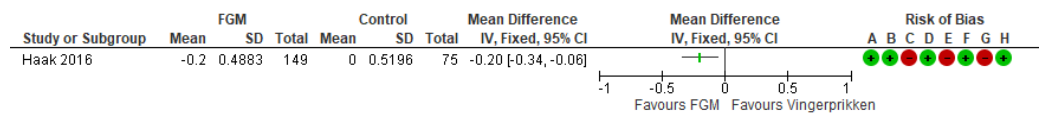


Risk of bias legend
 (A) Random sequence generation (selection bias)
 (B) Allocation concealment (selection bias)
 (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
 (D) Blinding of outcome assessment (objective outcome)
 (E) Blinding of outcome assessment (subjective outcome)
 (F) Incomplete outcome data (attrition bias)
 (G) Selective reporting (reporting bias)
 (H) Other bias

Figuur 7.18 Gemiddelde tijd in uren in normaalwaarden in 24 uur na zes maanden

Kwaliteit van leven

In de REPLACE-studie (Haak et al., 2017) was de verschillscore op de subschaal tevredenheid van de DQoL na zes maanden -0,2 (SD 0,49) ten opzichte van baseline in de FGM-arm. In de controle-arm was dit respectievelijk 0,0 (SD 0,52). De MD was -0,2 [95% BI -0,34 tot -0,06] tussen de studie-armen.⁶⁷ Het is onduidelijk (bewijs van lage kwaliteit) of FGM kan resulteren in een klinisch relevante verbetering op de subschaal tevredenheid gemeten met de DQoL.



Risk of bias legend
 (A) Random sequence generation (selection bias)
 (B) Allocation concealment (selection bias)
 (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
 (D) Blinding of outcome assessment (objective outcome)
 (E) Blinding of outcome assessment (subjective outcome)
 (F) Incomplete outcome data (attrition bias)
 (G) Selective reporting (reporting bias)
 (H) Other bias

Figuur 7.19 Kwaliteit van leven na zes maanden (subschaal tevredenheid)

Tabel 7.2 GRADE evidence profile

Auteur(s): Haak et al., 2017 en Yaron et al., 2019

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurig heid	Ander e factoren	FGM	SMBG via vingerprikken	Relatief (95% CI)	Absoloot (95% CI)		
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^{a,b}	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig ^c	niet gevonden	149	75	-	MD 4.5 hoger (3.67 hoger tot 5.33 hoger)	⊕⊕⊕ ○ REDELIJK	CRUCIAL

⁶⁷ SMD: -0,40 [95% BI: -0,68;-0,12]

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijis	Onnauwkeurigheid	Ander e factoren	FGM	SMBG via vingerprikken	Relatief (95% CI)	Absoloot (95% CI)		

Afname vingerprikken na zes maanden

1	gerandomiseerde trials	ernstig ^{a,b}	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	149	75	-	MD 3.3 lager (3.76 lager tot 2.84 lager)	⊕⊕⊕ ○ REDELIJK	CRUCIAL
---	------------------------	------------------------	--------------	--------------	--------------	---------------	-----	----	---	--	----------------------	---------

HbA1c (%) na zes maanden

1	gerandomiseerde trials	ernstig ^{a,b}	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	149	75	-	MD 0.03 hoger (0.26 lager tot 0.32 hoger)	⊕⊕⊕ ○ REDELIJK	CRUCIAL
---	------------------------	------------------------	--------------	--------------	--------------	---------------	-----	----	---	---	----------------------	---------

%HbA1c na 10 weken (follow up: gemiddeld 10 weken)

1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	ernstig ^d	ernstig ^a	niet gevonden	53	48	-	0 (0 tot 0)	⊕○○○ ○ ZEER LAAG	CRUCIAL
---	------------------------	----------------------	--------------	----------------------	----------------------	---------------	----	----	---	-------------	------------------------	---------


Gemiddelde HbA1c (mmol/l) na zes maanden

1	gerandomiseerde trials	ernstig ^{a,b}	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig ^f	niet gevonden	149	75	-	MD 0.3 hoger (2.86 lager tot 3.46 hoger)	⊕⊕⊕ ○ REDELIJK	CRUCIAL
---	------------------------	------------------------	--------------	--------------	---------------------------	---------------	-----	----	---	--	----------------------	---------


Responders: afname %HbA1c met meer dan 0,5% na 10 weken

1	gerandomiseerde trials	ernstig ^{a,b}	niet ernstig	ernstig ^g	niet ernstig	niet gevonden	36/53 (67.9%)	14/46 (30.4%)	RR 2.23 (1.39 tot 3.59)	374 meer per 1.000 (from 119 meer tot 788 meer)	⊕⊕○ ○ LAAG	CRUCIAL
---	------------------------	------------------------	--------------	----------------------	--------------	---------------	---------------	---------------	-------------------------	---	------------------	---------


Gemiddeld aantal events hypoglykemie (< 3,9 mmol/L)/24 uur na zes maanden

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijis	Onnauwkeurigheid	Ander e factoren	FGM	SMBG via vingerprikken	Relatief (95% CI)	Absoloot (95% CI)		
2	gerandomiseerde trials	ernstig ^{a,b}	niet ernstig	ernstig ^h	ernstig ^l	niet gevonden	201	119	-	MD 0.15 lager (0.3 lager tot 0)	 ZEER LAAG	CRUCIAL


Tijd (in uren) in hypoglykemie (< 3,9 mmol/L)/24 uur na zes maanden

1	gerandomiseerde trials	ernstig ^{a,b}	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^l	niet gevonden	149	75	-	MD 0.4 lager (0.72 lager tot 0.08 lager)	 LAAG	CRUCIAL
---	------------------------	------------------------	--------------	--------------	----------------------	---------------	-----	----	---	--	---	---------


Ervaren frequentie in hypoglykemie na 10 weken

1	gerandomiseerde trials	ernstig ^{a,b}	niet ernstig	ernstig ^k	ernstig ^l	niet gevonden	46	36	-	MD 0.66 hoger (0.03 hoger tot 1.29 hoger)	 ZEER LAAG	CRUCIAL
---	------------------------	------------------------	--------------	----------------------	----------------------	---------------	----	----	---	---	--	---------

Tijd (in uren) in normaalwaarden (3,9-10,0 mmol/L)/24 uur na zes maanden

1	gerandomiseerde trials	ernstig ^{a,b}	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^m	niet gevonden	149	75	-	MD 0.4 hoger (0.93 lager tot 1.73 hoger)	 LAAG	CRUCIAL
---	------------------------	------------------------	--------------	--------------	----------------------	---------------	-----	----	---	--	---	---------

Kwaliteit van leven na zes maanden (follow up: gemiddeld 6 maanden; vastgesteld met: DQoL)

1	gerandomiseerde trials	ernstig ⁿ	ernstig ^o	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	149	75	-	MD 0.2 lager (0.34 lager tot 0.06 lager)	 LAAG	CRUCIAL
---	------------------------	----------------------	----------------------	--------------	--------------	---------------	-----	----	---	--	---	---------

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

a. Patiënten, onderzoekers en behandelaren niet geblijnd.

b. Aan onafhankelijkheid van onderzoekers kan getwijfeld worden, gezien sponsoring en ontvangen honoraria.

c. Het in het onderzoek gevonden gemiddelde is klinisch relevant en het betrouwbaarheidsinterval omvat alleen klinisch relevante waarden (SMD 1,19 [95%BI 0,89 tot 1,49]).

d. In de PICOT is een behandelduur van 6 maanden vastgesteld. De studie van Yaron et al. (2019) heeft een behandelduur van 10 weken. Er is afgewaardeerd op indirecteheid omdat het effect op % HbA1c een indicator is voor de bloedglucose van de afgelopen 3 maanden. Het is onbekend of dit te extrapoleren is naar een behandelduur van 6 maanden.

e. Het in het onderzoek gevonden gemiddelde is klinisch relevant, echter het betrouwbaarheidsinterval omvat zowel klinisch als niet klinisch relevante waarden (SMD -0,60 [95%BI -1,0 tot -0,20]).

f. Het in het onderzoek gevonden gemiddelde is niet klinisch relevant en ook bevat het betrouwbaarheidsinterval geen klinisch relevante waarden

(SMD: 0,03 [95% BI -0,25 tot 0,31]).

g. In de PICOT is een behandelduur van 6 maanden vastgesteld. De studie van Yaron et al. (2019) heeft een behandelduur van 10 weken. Er is afgewaardeerd op indirectheid omdat het effect onbekend is na zes maanden.

h. In de PICOT is een behandelduur van 6 maanden vastgesteld. De studie van Yaron et al. (2019) heeft een behandelduur van 10 weken. Er is afgewaardeerd op indirectheid omdat het effect op aantal events in hypoglykemie onbekend is na zes maanden.

i. Het in het onderzoek gevonden gemiddelde is klinisch relevant en het betrouwbaarheidsinterval omvat niet klinisch relevante waarden (SMD: -0,23 [95%BI -0,46 tot -0,00]).

j. Het in het onderzoek gevonden gemiddelde is klinisch relevant, echter het betrouwbaarheidsinterval omvat zowel klinisch als niet klinisch relevante waarden (SMD -0,40 [95%BI -0,68 tot -0,12]).

k. In de PICOT is een behandelduur van 6 maanden vastgesteld. De studie van Yaron et al. (2019) heeft een behandelduur van 10 weken. Er is afgewaardeerd op indirectheid omdat het effect op aantal ervaren events in hypoglykemie onbekend is na zes maanden.

l. Het in het onderzoek gevonden gemiddelde is klinisch relevant, echter het betrouwbaarheidsinterval omvat ook niet klinisch relevante waarden (SMD 0,46 [95%BI 0,02 tot 0,90]).

m. Het in het onderzoek gevonden gemiddelde is niet klinisch relevant en het betrouwbaarheidsinterval omvat ook klinisch relevante waarden (SMD 0,08 [95%BI -0,19 tot 0,36]).

n. Patiënten zijn niet geblindeerd en vullen zelf vragenlijst in.

o. Het in het onderzoek gevonden gemiddelde is niet klinisch relevant, echter het betrouwbaarheidsinterval omvat ook klinisch relevante waarden (SMD -0,40 [95% BI -0,68; -0,12])

7.4.3.1 Complicaties/bijwerkingen

In de beschreven klinische studies werden complicaties/bijwerkingen alleen in de REPLACE-studie gerapporteerd. In deze studie werden 515 complicaties gerapporteerd door 161 deelnemers, 114 (76,5%) deelnemers in de FGM-arm over zes maanden tijd en 47 (62,7%) in de controlearm over vier weken. In totaal hadden vier deelnemers een ernstige episode van hypoglykemie (FGM n = 3; SMBG n = 1). Deze waren niet gerelateerd aan het gebruik van FGM. Drie deelnemers (FGM n = 1; SMBG n = 2) trokken zich terug uit de studie vanwege een ernstige complicatie, waarvan de auteurs aangeven dat deze complicaties niet device-gerelateerd waren. Er werden tijdens studie geen episodes van diabetische ketoacidose of hyperosmolar hyperglykemie gerapporteerd. Er werden door 50 deelnemers in beide groepen 158 bijwerkingen ervaren bij het aanbrengen van de sensor, die vergelijkbaar zijn aan de bijwerkingen van een vingerprik, zoals pijn, bloedinkjes en blauwe plekken. Dit betrof 41 deelnemers (27,5%) gedurende zes maanden voor de FGM-arm en 9 deelnemers (12,0%) gedurende vier weken voor de controle-arm. Alle bijwerkingen werden opgelost zonder medische interventie.

7.4.4 Conclusie: samenhang resultaten

Op basis van deze studies is het minder goed vast te stellen of behandeldoelen bij patiënten met diabetes type 2 bereikt worden, omdat de variatie in uitgangswaarden van het HbA1c in de onderzochte populaties groot is (59-103 mmol/mol/7%->10%), en behandeldoelen op subgroepniveau kunnen verschillen. Echter, de bevindingen laten duidelijk zien dat patiënten met FGM frequenter gaan meten, conform de aanbevelingen. Uit één van de studies blijkt dat er mogelijk op de uitkomstmaat HbA1c een groter percentage responders (afname van HbA1c van meer dan 0,5%) is met gebruik van FGM ten opzichte van SMBG via vingerprikken. De andere studie laat geen verschil in effecten zien op %HbA1c, gemiddelde HbA1c waarden tussen FGM en vingerprikken voor de totale groep. Bij patiënten onder de 65 jaar wordt wel een afname gezien ten opzichte van vingerprikken. In deze studie wordt dit effect opgeheven in de totale populatie, omdat patiënten boven de 65 jaar een tegengesteld effect laten zien. Er is mogelijk wel een gunstig effect van FGM op de tijd in hypoglykemie na zes maanden, dat ook nog te zien is op 12 maanden, bij gelijk blijvende kwaliteit van leven. Daarom concluderen we dat het aannemelijk is dat met FGM binnen subgroepen behandeldoelen bereikt worden.

8 Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk'

8.1 Bespreking relevante aspecten

8.1.1 *Positionering en claim*

Frequente glucose zelfcontrole door middel van SMBG via vingerprikken (≥ 4 keer per dag) is noodzakelijk bij mensen met diabetes met een intensief insulineschema (basaal-bolus). FGM is een alternatief voor het belastende en pijnlijke vingerprikken bij mensen met diabetes, die behandeld worden met een intensief insulineschema als onderdeel van zelfmanagement. Geclaimd wordt dat FGM leidt tot een frequentere zelfcontrole en afhankelijk van het te bereiken behandeldoel, kunnen glucosewaarden en/of kwaliteit van leven verbeteren in vergelijking met SMBG via vingerprikken.

8.1.2 *FGM versus SMBG via vingerprikken*

Frequent vingerprikken geeft ongemak en is belastend en pijnlijk voor de patiënt, en daardoor moeilijk vol te houden. Velen blijken niet in staat om tenminste vier keer per dag hun glucosewaarden te controleren. Bovendien zijn dit momentopnames, en kunnen milde vormen van hypoglykemie gemist worden. FGM is een nagenoeg pijnloze, minder belastende manier om glucosewaarden te meten. Bovendien blijkt uit Nederlandse FLARE-NL studie dat FGM beter inpasbaar is in het dagelijkse leven van patiënten met diabetes met een intensief insulineschema.⁶⁸

FGM maakt namelijk gebruik van sensortechnologie waarmee automatisch het glucosegehalte in het interstitiële weefsel wordt gemeten. Met een speciale 'reader' of telefoonapplicatie kunnen gebruikers actuele glucosewaarden en (trends in) glucosewaarden van de afgelopen acht uur aflezen door de reader langs de sensor te 'flashen'. De reader bevat een algoritme dat de interstitiële glucosewaarden 'vertaalt' in bloedglucosewaarden.

Met FGM is het mogelijk met meer gebruiksgemak (minder pijnlijk en beter inpasbaar in het dagelijkse leven) glucosewaarden te monitoren. Bovendien levert FGM meer inzicht in dagelijkse fluctuaties in glucosewaarden en patronen van hypo- en hyperglykemieën, doordat de sensor glucosewaarden tot 8 uur voor de scan registreert en op basis hiervan trends voorspeld kunnen worden. Hierdoor zijn patiënten beter geïnformeerd en kunnen ze tijdig dagelijkse risicovolle schommelingen in de glucosewaarden managen wat bijdraagt aan een optimale instelling van glucosewaarden en uiteindelijk aan een vermindering van complicaties.

8.1.3 *Passend onderzoek en effecten*

De optimale studieopzet is een RCT van voldoende omvang en kwaliteit waarin FGM wordt vergeleken met SMBG via vingerprikken.

Diabetes type 1

Voor de beoordeling van de effectiviteit van FGM ten opzichte van SMBG via vingerprikken hebben we één gerandomiseerde studie beoordeeld. In deze RCT zijn patiënten met diabetes type 1 geïnccludeerd met al goed gereguleerde HbA1c-waarden. De geïnccludeerde patiënten (zowel in de interventie als controlegroep) behaalden bij aanvang van de studie gemiddeld reeds de minimaal aanbevolen

⁶⁸ Fokkert MJ, Dijk van PR, Edens MA, et al. Improved well-being and decreased disease burden after one-year use of flash glucose monitoring (FLARE-NL4). *BMJ Open Diabetes Research & Care* (accepted for publication)

frequentie van tenminste vier keer per dag glucosewaarden controleren. Met FGM bleek na zes maanden het aantal keren dat patiënten hun glucosewaarden controleren toegenomen vergeleken met de groep patiënten met SMBG via vingerprikken. Het gemiddeld aantal keren dat laatstgenoemde groep patiënten hun glucosewaarden controleerden was ten opzichte van baseline niet veranderd. De studie laat zien dat FGM kan resulteren in een grote klinisch relevante verlaging van 5% van de tijd in hypoglykemie gedurende 24 uur, en mogelijk een grote klinisch relevante reductie van het aantal episodes in hypoglykemie van 21% en een klinisch relevante toename van de tijd in normaalwaarden (5%). De studie laat zien dat de kwaliteit van leven gelijk blijft bij deze patiëntengroep die reeds bij aanvang een goede kwaliteit van leven hadden (verbetering is dan ook niet aan de orde in deze patiëntengroep). De studie rapporteert een gering aantal bijwerkingen die te maken hebben met het aanbrengen en dragen van de sensor, welke allen oplosbaar waren. De studie laat zien dat slechts een klein percentage van de patiënten met FGM, vooral allergische, bijwerkingen ervaart als gevolg van het plaatsen en dragen van de sensor.

De bevindingen zijn in overeenstemming met de gewenste behandeldoelen bij patiënten die goed ingesteld zijn op het HbA1c, te weten dat het HbA1c constant houden en hypoglykemieën voorkomen. Patiënten gaan met FGM frequenter meten, conform de aanbevelingen, waardoor het aantal episodes en tijd in hypoglykemie afneemt, met een gelijkblijvende kwaliteit van leven.

Diabetes type 2 met een intensief insulineschema

Voor de beoordeling van de effectiviteit van FGM ten opzichte van SMBG via vingerprikken hebben we twee gerandomiseerde studies beoordeeld. In deze studies werden patiënten met diabetes type 2 met een intensief insulineschema met HbA1c-waarden (59-104 mmol/mol; 7%->10%) geïncludeerd. Het gemiddeld aantal keren SMBG via vingerprikken was bij aanvang gemiddeld minder dan de aanbevolen frequentie van tenminste vier keer per dag in zowel de interventie- als controlegroep. Met gebruik van FGM bleek uit een van de studies dat het aantal keren dat patiënten controleren met FGM na zes maanden verdubbelde en gemiddeld binnen de gewenste range van 6-10 keer per dag lag vergeleken met SMBG via vingerprikken.

Uit één van de studies bleek dat er mogelijk op de uitkomstmaat HbA1c een groter percentage responders (afname van HbA1c van meer dan 0,5%) is met gebruik van FGM ten opzichte van SMBG via vingerprikken. De andere studie laat geen verschil in effecten zien op %HbA1c, gemiddelde HbA1c waarden tussen FGM en vingerprikken. In beide groepen is wel een daling van HbA1c van 3-4 mmol/l ten opzichte van baseline. En bovendien is er mogelijk een gunstig effect van FGM op de tijd in hypoglykemie na zes maanden, dat ook nog te zien is op 12 maanden. De studie laat zien dat de kwaliteit van leven gelijk blijft bij deze patiëntengroep. Er is slechts een klein percentage van de patiënten met FGM, dat vooral allergische bijwerkingen ervaart als gevolg van het plaatsen en dragen van de sensor. Op basis van deze studies is het minder goed vast te stellen of behandeldoelen bereikt worden bij patiënten met diabetes type 2, omdat de variatie in uitgangswaarden van het HbA1c in de onderzochte populaties groot is, en behandeldoelen op subgroepniveau kunnen verschillen. De bevindingen laten duidelijk zien dat patiënten met FGM frequenter gaan meten, conform de aanbevelingen, en dat er effecten te zien zijn op de verschillende klinische uitkomstmaten. Daarom concluderen we dat het aannemelijk is dat met FGM binnen subgroepen behandeldoelen bereikt worden, bij gelijkblijvende kwaliteit van leven.

8.1.4 Overige overwegingen

8.1.4.1 Optimale fysiologische glucoseregulatie

HbA1c wordt beschouwd als een belangrijke voorspeller voor de ontwikkeling van lange termijn complicaties en vroegtijdige sterfte. Klinische studies hebben aangetoond dat zowel type 1 als type 2 diabetes een lager HbA1c gepaard gaat met minder complicaties. Echter, het HbA1c is vooral een maat voor de (gemiddelde) glykemische regulatie over de afgelopen 2-3 maanden, maar geeft geen inzicht in de dagelijkse fluctuaties en de kans op acute complicaties. Ook acute complicaties verhogen de kans op vroegtijdige sterfte bij zowel patiënten met type 1 als type 2 diabetes.^{69 70} Inzicht in dagelijkse fluctuaties is noodzakelijk om direct te kunnen anticiperen op afwijkende glucosewaarden. Dagelijkse zelfcontrole van de patiënt is erop gericht om de glucosewaarden zoveel mogelijk binnen de normale grenzen te houden oftewel 'time in range'. Er is aangetoond dat patiënten die goed ingesteld zijn op HbA1c-waarden, dagelijks fluctuaties kunnen ervaren en een 2-3 keer verhoogde kans hebben op hypoglykemieën. Bovendien bestaat er een relatie tussen HbA1c en 'time in range': een gemiddelde toename van 10% (2,4 uur per dag) in 'time in range' correspondeert met een gemiddelde afname in HbA1c waarde van 0,6-0,8%. Dit betekent dat HbA1c waarden en hypoglykemieën kunnen variëren en elkaar beïnvloeden. De interpretatie van de cruciale uitkomsten dient daarom in samenhang en afhankelijk van de uitgangswaarden te gebeuren. Bij gelijkblijvend goede instelling is het vooral van belang om hypoglykemieën te voorkomen, terwijl als het HbA1c boven streefwaarde is het primaire behandeldoel verlagings van het HbA1c is. Van belang is dat op (individueel niveau) in samenhang waarden van HbA1c en 'time in range' en 'time in hypoglykemie' worden gezien afhankelijk van de van behandeldoelen.

8.1.4.2 Effectiever zelfmanagement

FGM kan het belastende en pijnlijke vingerprikken vervangen waardoor zelfcontrole makkelijker wordt. Bovendien geeft FGM naast actuele glucosewaarden veel meer informatie over dagelijkse fluctuaties in glucosewaarden en patronen in hypo- en hyperglykemieën. Met FGM wordt de patiënt bewuster van zijn glucosewaarden, de trends daarbij. Hierdoor kan de patiënt beter geïnformeerd anticiperen op dagelijkse fluctuaties in glucosewaarden en patronen van hypo- en hyperglykemieën. Een observationele studie bij 50.000 FGM gebruikers bevestigt dat de gewenste meetfrequentie ruim gehaald wordt: het gemiddelde aantal metingen over een periode van 9 maanden was 16,3. Als ook dat een betere glucoseregulatie behaald werd bij een hogere meetfrequentie.

8.1.4.3 Effectievere consultvoering

FGM geeft ook de zorgverlener op een objectieve manier beter inzicht in de glucosewaarden van patiënten over de tijd. FGM stelt de zorgverlener in staat om beter geïnformeerd de patiënt gerichtere adviezen te geven en daarmee effectiever te handelen bij het behalen van behandeldoelen.

8.1.4.4 Waarborgen door beroepsgroepen

Technologische innovaties om zelfmanagement van patiënten te ondersteunen gaan steeds een grotere rol spelen in de gezondheidszorg. Van belang is dat patiënten beschikken over het vermogen om te leren omgaan met nieuwe technologieën. Een goede patiënten selectie is dan ook één van de kritische succesfactoren voor een optimaal gebruik van technologie, in dit geval FGM.

⁶⁹ Lind M, Svensson A-M, Kosiborod M, et al. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. N Engl J Med 2014; 371:1972-1982

⁷⁰ Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and deaths. N Engl J Med 2010; 363:1410-1418.

Het Zorginstituut vindt het noodzakelijk dat naast indicatiestelling, een goede selectie en voorbereiding door educatie van patiënten of mantelzorgers geborgd is. Daarnaast zijn follow-up, evaluatie en therapiemanagement kritische succesfactoren voor een optimaal gebruik van FGM en het behouden en behalen van de gestelde behandoelen. Omdat niet duidelijk is of en welke patiënten de meetfrequentie met FGM behouden op de langere termijn, dienen in het vervolgtraject vaste evaluatiemomenten voor klinische beoordeling door de behandelaar te worden gepland. Dit om ervoor te zorgen dat gebruik van FGM de diabeteszorg van de patiënt blijft ondersteunen.

Wij verwachten dat beroepsgroepen samen met patiënten en zorgverzekeraars kwaliteitscriteria uitwerken voor einde tweede kwartaal 2020 voor wie binnen de groep patiënten met diabetes met een intensief insulineschema in aanmerking komt voor FGM in plaats van SMBG via vingerprikken. Om gepast gebruik van FGM in de praktijk te bevorderen verwachten wij concrete uitwerking van de volgende punten:

1. Vaststellen van concrete behandoelen en vastleggen in het patiëntendossier;
2. in- en exclusiecriteria en zelfmanagementvaardigheden. Waaraan moeten patiënten voldoen om in aanmerking te komen voor FGM in plaats van SMBG via vingerprikken;
3. criteria voor voorbereiding en start, hierbij aangeven welke voorbereiding en educatie patiënten dienen te krijgen, voordat FGM verstrekt wordt;
4. criteria voor begeleiding tijdens de chronische fase(vervolgtraject): welke termijnen er vastgelegd worden, waarop een klinische beoordeling plaatsvindt en geëvalueerd of FGM nog bijdraagt aan het behalen van de behandoelen. Evaluatiemomenten (inclusief eventuele veranderingen in behandoelen) vastleggen in patiëntendossier;
5. stopcriteria: aangeven wanneer gestaakt wordt met het gebruik van FGM;
6. criteria voor organisatie en infrastructuur: taken en verantwoordelijkheden patiënten, behandelaars, leveranciers FGM en zorgverzekeraars beschrijven.

De Nederlandse Diabetes Federatie (NDF) geeft aan dat de werkgroep RTCGM/FGM een concept consensusdocument heeft ontwikkeld, en de uitwerking van de kwaliteitscriteria FGM wordt onderdeel van dit consensusdocument. De werkgroep zal worden uitgebreid met een vertegenwoordiger van de eerste lijn. De oplevering van het consensusdocument staat gepland einde tweede kwartaal 2020.

Het Zorginstituut zal de uitwerking van de kwaliteitscriteria en het opvolgen van bovenstaande punten met belangstelling volgen.

8.1.5 *Afweging alle relevante aspecten*

Bij patiënten met een intensief insulineschema speelt zelfmanagement een grote rol bij het bereiken van een goede glucoseregulatie. Het dagelijks frequent meten van glucosewaarden door de patiënt zelf speelt hierbij een cruciale rol. Standaard monitoring middels vingerprikken kent veel nadelen (pijn en ongemak) en doet een groot beroep op het aanpassingsvermogen van zowel de patiënt als diens sociale omgeving. Bovendien geeft monitoring via een vingerprik slechts een momentopname, terwijl de patiënt fluctuaties in bloedglucosewaarden over de dag moet managen. Het is bekend dat een hogere meetfrequentie geassocieerd is met een betere glucoseregulatie. Bij patiënten met een intensief insulineschema wordt aanbevolen om tenminste vier keer per dag te meten, maar beter nog 6-10 keer per dag. Vanwege het belastende en pijnlijke vingerprikken is gebleken dat meer dan de helft van deze patiënten zelfs vier keer per dag prikken niet halen.

Uit de beoordeelde studies blijkt dat patiënten met diabetes met een intensief insulineschema met FGM in staat zijn de gewenste meetfrequentie van

glucosewaarden (6-10 keer per dag) te behalen.

Bij goed ingestelde patiënten met diabetes met een intensief insulineschema is het behandeldoel gericht op het constant houden van HbA1c waarden en het voorkomen van hypoglykemieën. De beoordeelde studie bij goed ingestelde patiënten met diabetes type 1 laat zien dat met FGM een grote klinisch relevante reductie optreedt in hypoglykemieën, door toename in tijd in normaalwaarden van 5%, terwijl het HbA1c gehalte gelijk blijft.

Bij niet goed ingestelde patiënten met een intensief insulineschema is het behandeldoel primair gericht op het verlagen van het HbA1c, zonder het risico op hypoglykemieën te verhogen. De beoordeelde studie bij niet goed ingestelde patiënten met diabetes type 2 met een intensief insulineschema laat een relevante reductie van HbA1c waarden en mogelijk effectief in het reduceren van de tijd in hypoglykemie. Observationale studies, inclusief de FLARE-NL studie, laten zien dat ook bij niet goed ingestelde patiënten met diabetes type 1 een relevante reductie op HbA1c wordt bereikt. Voor beide groepen bleef de kwaliteit van leven met gebruik van FGM gelijk. Dit was bij deze patiëntengroep ook niet het doel van de behandeling. Immers, deze patiënten hadden al een goede kwaliteit van leven bij instroom in de studie. Hieruit kan geconcludeerd worden dat hoewel patiënten dus meer bezig zijn met 'hun ziekte' de kwaliteit van leven niet verslechterde. Van belang is daarom vooral dat we geen achteruitgang hebben kunnen constateren. Wij concluderen dat de resultaten van de klinische studies in overeenstemming zijn met de gewenste effecten op de cruciale uitkomsten conform de behandeldoelen.

Alle relevante aspecten afwegend is aangetoond dat FGM gemakkelijker in gebruik is en meer inzichten geeft, waardoor de behandelresultaten verbeteren. In feite kan dus gesteld worden dat zelfs de behandelstrategie verbetert. Dat dit leidt tot het verminderen dan wel voorkomen van korte en lange termijn complicaties staat niet ter discussie. Wij concluderen daarom dat in voldoende mate is aangetoond dat FGM meerwaarde heeft ten opzichte van SMBG via vingerprikken in het behalen van de behandeldoelen bij patiënten met diabetes mellitus met een intensief insulineschema.

8.2

Conclusie

Wij concluderen dat FGM beschouwd kan worden als een effectieve interventie bij patiënten met diabetes mellitus type 1 en type 2 met een intensief insulineschema (basaal-bolus). Deze interventie voldoet bij de genoemde indicatie(s) daarom aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Gevolg hiervan is dat FGM bij genoemde indicaties behoort tot de verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

Dit betekent niet dat elke verzekerde met diabetes type 1 en diabetes type 2 met een intensief insulineschema (basaal-bolus) automatisch in aanmerking komt voor vergoeding van de kosten van FGM. Een goede selectie van patiënten is hierbij essentieel. Voor iedere individuele verzekerde zal daarom moeten worden nagegaan of FGM in zijn geval bijdraagt aan het behalen van de behandeldoelen op basis van zijn vermogen tot zelfmanagement, conform de door de beroepsgroep nog vast te stellen kwaliteitscriteria, zoals aangegeven in paragraaf 8.1.4.4.

9 Beoordelingsproces en standpunt

9.1 Raadpleging partijen

Vanwege hun praktische kennis van en ervaring met het onderwerp hebben wij de volgende partijen op verschillende momenten in het beoordelingstraject geconsulteerd, te weten:

- Diabetes Vereniging Nederland (DVN)
- Nederlandse Diabetes Federatie (NDF)
- Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)
- Nederlandse Vereniging voor Endocrinologie (NVE)
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)
- Beroepsvereniging van Verzorgenden en Verplegenden (V&VN)
- Zorgverzekeraars Nederland

9.1.1 Voortraject

Op 7 oktober 2019 is de conceptbeoordeling van FGM bij patiënten met diabetes type 1 en type 2 met een intensief insulineschema (basaal-bolus) besproken in de vergadering van de WAR. De leden steunen de bevinding dat de meetfrequentie verbetert. Echter zijn ze op basis van de beschrijving van de overige effecten/resultaten van FGM niet overtuigd van de meerwaarde ten opzichte van het vingerprikken. Het is niet duidelijk wat de relevantie is van de gevonden effecten op glucosewaarden, een uur minder tijd in hypoglykemie en een uur meer tijd in normaalwaarden, op lange termijn complicaties, aangezien er geen effect op tijd in hyperglykemie werd gevonden.

Conform het beoordelingsproces 'de stand van de wetenschap en praktijk' is het conceptstandpunt inclusief de reactie van de WAR op 14 oktober 2019 ter consultatie voorgelegd aan genoemde partijen met de volgende vragen:

A. Inhoudelijk

- Kunt u zich vinden in de conceptbeoordeling?
- Hebben wij relevante (peer-reviewed) wetenschappelijk artikelen gemist of ten onrechte uitgesloten?
- Hebben wij de wetenschappelijke artikelen inhoudelijk op de juiste manier geïnterpreteerd?

Specifieke vragen aan de beroepsgroepen en patiëntenvereniging:

- Kunt u (wetenschappelijke) onderbouwing aanleveren in een Word-document (maximaal 1 A4, inclusief referenties) over:
 - het belang van controle op hypo's en normaalwaarden als personen reeds goed ingesteld zijn op HbA1c?
 - de relatie tussen (schommelingen in) glucosewaarden, zoals hypoglykemie en normoglykemie en late termijn complicaties (al dan niet uitgedrukt in HbA1c)?
 - de relatie tussen vingerprikken en kwaliteit van leven?
 - het feit dat in de beoordeelde studies geen effect te zien is op kwaliteit van leven?
- in deze beoordeling gaan we uit van een meerwaarde van de FGM ten opzichte van vingerprikken voor alle cruciale uitkomstmaten. Dit betekent dat we een groter effect willen zien voor FGM ten opzichte van vingerprikken. Vindt u dit terecht of vindt u dat we moeten uitgaan van gelijke waarde? Kunt u dit motiveren?
- de relevantie van een verbetering van een uur in normaal waarden van de glucosewaarden in relatie tot lange termijn complicaties, als dit alleen een

reductie in tijd in hypoglykemie betreft?

- de vergelijkbaarheid van de resultaten/effekten voor patiënten met diabetes type 1 en patiënten met type 2 met een intensief insulineschema (basaal-bolus)? Of betreft dit twee verschillende patiëntpopulaties met elk hun eigen ziektebeloop? Is co-morbiditeit bij patiënten met diabetes type 2 van invloed op de gevonden effecten/resultaten?

B. Uitvoering standpunt

- Zoals aangegeven neemt het Zorginstituut nog geen standpunt in, omdat conform ons proces, eerst partijen in de gelegenheid worden gesteld inhoudelijk een bijdrage te leveren aan de beoordeling. Niettemin verzoeken wij u omwille van de tijdsdruk toch vooruitlopend op een besluit antwoord te geven op de volgende vragen:
- Voorziet uw organisatie problemen bij de uitvoering mocht dit een positief besluit worden? Zo ja, welke problemen voorziet u dan? En, welke oplossing(en) ziet u hiervoor?

C. Kostenraming

Voor de financiële paragraaf van het uiteindelijk standpunt maken we een schatting van de kosten. In het kader hiervan hebben wij de volgende vragen:

- Kunt u een schatting geven van het aantal patiënten met type 1 diabetes en aantal patiënten met type 2 diabetes met een intensief insulineschema dat per jaar in Nederland in aanmerking komt voor FGM? Zo ja, kunt u aangeven op basis van welke bron(nen) u tot deze schatting komt?
- Als het aantal bekend is, vindt er dan een substitutie-effect plaats ten opzichte van vingerprikken in termen van reductie van strips en lancetten? Kunt u dit (wetenschappelijk) onderbouwen? En zo ja, kunt u dan een schatting geven voor zowel type 1 diabetes als voor type 2 diabetes van hoe groot dit substitutie-effect is?
- Als u daarnaast nog opmerkingen, aanvullende argumenten enz. heeft, relevant voor de kostenraming, horen wij dat ook graag.

9.1.2

Consultatie conceptbeoordeling

Het Zorginstituut heeft van alle partijen een reactie ontvangen. En een aanvullende reactie van Abbott Diabetes Care Nederland. Hierna geven wij de reacties van partijen en ons commentaar daarop weer. In bijlage 9 is de integrale tekst van de ontvangen reactie opgenomen.

A. Inhoudelijk

Met uitzondering van ZN geven alle partijen aan dat er overtuigend bewijs is dat FGM van meerwaarde is voor patiënten met een intensief insulineschema die nu meerdere malen per dag glucosewaarden moeten controleren via vingerprikken. De reactie van ZN is een compilatie van reacties van meerdere zorgverzekeraars, waarvan één zorgverzekeraar het eens is met de stelling van de partijen en andere verzekeraars het eens zijn met de conclusie van de WAR.

Passend bewijs

Uit de meeste reacties blijkt dat partijen het van belang achten dat real world data evidence wordt betrokken bij de interpretatie van de klinische en maatschappelijke impact van FGM. Meerdere partijen hebben referenties aangedragen die zij relevant achten voor de verdere onderbouwing van de claim.

Het belang van frequente glucosemonitoring

Partijen geven aan dat het belang van zelfmanagement en de rol van frequente glucosemonitoring bij diabetes patiënten met een intensief insulineschema in de conceptbeoordeling onderbelicht en onderschat wordt. Met name het feit dat zelfcontrole middels vingerprikken tijd kost, evident zichtbaar is voor de omgeving met opnieuw identificatie als patiënt en op andere manieren interfereert met het dagelijks leven, en bovenal pijnlijk is.

Samenhang tussen cruciale uitkomstmaten

Uit de meeste reacties blijkt dat bij de interpretatie van de cruciale uitkomstmaten onvoldoende rekening werd gehouden met het feit dat de maten niet onafhankelijk van elkaar geïnterpreteerd kunnen worden. Dat betekent dus dat deze uitkomsten in onderlinge samenhang moeten worden geïnterpreteerd afhankelijk van de te behalen doelen. De partijen benadrukken dat deze cruciale uitkomsten bij een (individuele) patiënt op meerdere manieren kunnen variëren en elkaar kunnen beïnvloeden. En dat de verwachte verandering op cruciale uitkomstmaten afhangt van de uitgangswaarde van HbA1c.

Reactie Zorginstituut Nederland

Het Zorginstituut heeft kennis genomen van bovenstaande reacties en argumenten van de geconsulteerde partijen. Op grond van de aangedragen studies en overige argumentatie zijn wij van mening dat nadere uitwerking van bovengenoemde aspecten van toegevoegde waarde is voor het nader onderbouwen van de effectiviteit. We hebben daarom kritisch gekeken naar de aangedragen studies en argumenten, en indien van toepassing zijn deze op verschillende plekken in het rapport verwerkt. Omdat de samenhang tussen de cruciale uitkomstmaten nog onvoldoende belicht waren in ons conceptrapport, hebben wij dit nu in een apart hoofdstuk uitgewerkt.

B. Uitvoering

Met uitzondering van ZN en V&VN geven alle partijen aan geen uitvoeringsproblemen te verwachten. ZN en V&VN geven aan mogelijk leveringsproblemen te verwachten. Daarnaast stelt V&VN dat het belangrijk is om voorwaarden te stellen aan het gebruik van FGM en verwijst hierbij naar het consensusdocument sensortherapie. ZN geeft verder nog aan dat organisatorisch één en ander geregeld moet worden.

Reactie Zorginstituut Nederland

De huidige fabrikant van de FGM, Abbott, geeft in haar reactie aan geen leveringsproblemen te voorzien. Het Zorginstituut gaat hier dan ook vanuit en verwacht dat de partijen de uitvoering onderling goed regelen. Verder adviseren wij de partijen om gezamenlijk kwaliteitscriteria uit te werken, zoals genoemd in paragraaf 8.1.4.4

C. Kostenraming

De reacties op de drie consultatievragen zijn verwerkt in de financiële paragraaf 10.4.

9.2

Advies Wetenschappelijke Adviesraad (WAR)

Zoals in paragraaf 9.1.1 vermeld had de commissie tijdens de eerste bespreking van het conceptstandpunt in de vergadering van 7 oktober 2019 een aantal vragen bij de relevantie van de gevonden effecten op de cruciale uitkomstmaten. De commissieleden stelden vooral vragen bij de betekenis van een uur minder tijd in hypoglykemie per dag en een uur meer tijd in normaalwaarden. En verder vroegen zij zich af wat de onderlinge relatie van deze uitkomstmaten zijn met het HbA1c en

kwaliteit van leven. Het conceptstandpunt is vervolgens geconsulteerd, waarbij wij de partijen deze vragen hebben voorgelegd en gevraagd naar nadere onderbouwing hiervoor.

Wij hebben het conceptstandpunt verder uitgewerkt en hierbij de reactie van partijen op de gestelde vragen meegenomen. In het standpunt zijn de volgende aspecten verder onderbouwd:

1. De negatieve impact van het vingerprikken op het dagelijkse leven;
2. Het belang van frequente zelfcontrole, en de relatie met het HbA1c en tijd in normaalwaarden;
3. De relevantie van de gevonden effecten en het belang van het in beschouwing nemen van de samenhang van de onderzochte cruciale uitkomstmaten.

Dit verder uitgewerkte conceptstandpunt is samen met de reacties van partijen opnieuw voor advies voorgelegd aan de leden van de WAR op 2 december 2019. De leden gaven aan dat ze met de uitwerking op bovengenoemde aspecten antwoord op de door hen gestelde vragen hebben gekregen. Daardoor kon de commissie ten aanzien van de vraag of FGM voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk een positief advies uitspreken. Wel acht de commissie het van belang dat duidelijke kwaliteitscriteria worden opgesteld om gepast gebruik te bevorderen.

9.3

Standpunt Zorginstituut Nederland

Het Zorginstituut concludeert – onder verwijzing naar de motivering in hoofdstuk 8 – dat FGM voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' bij patiënten met diabetes type 1 en type 2 met een intensief insulineschema (basaal-bolus). FGM behoort bij deze indicatie tot de te verzekeren prestaties van de Zvw, te weten de hulpmiddelenzorg als bedoeld in artikel 2.6., onderdeel o, van de Rzv.

10 Consequenties voor de praktijk

10.1 Zorgaanbieders

In de nationale richtlijnen worden nog geen specifieke aanbevelingen gedaan over toepassing van FGM. Nu FGM voor verzekerden met diabetes type 1 en verzekerden met diabetes type 2 met een intensief insulineschema (basaal-bolus) overwogen kan worden, adviseert het Zorginstituut de beroepsgroepen om de bestaande richtlijnen aan te passen, met een (aangepaste) versie voor patiënten. Naar aanleiding van dit standpunt verzoeken wij zorgaanbieders om in samenspraak met zorgverzekeraars en patiëntenorganisaties daarnaast voor het einde van het tweede kwartaal 2020 kwaliteitscriteria uit te werken voor wie binnen de groep verzekerden met diabetes in aanmerking komt voor FGM in plaats van SMBG via vingerprikken.

Het Zorginstituut acht het van belang dat de zorgverlener een goede inschatting maakt of de patiënt in staat is tot zelfmanagement met behulp van FGM. Daarom is het belangrijk dat de zorgverlener alle patiënten en mantelzorgers, die voldoende in staat geacht worden tot zelfmanagement, educatie geeft over het gebruik van FGM en over hoe de behandelstrategie afgestemd moet worden op (afwijkende) FGM-waarden. Omdat niet duidelijk is of en welke patiënten de meetfrequentie met FGM behouden op de langere termijn, dienen in het vervolgtraject vaste evaluatiemomenten voor klinische beoordeling te worden gepland om te evalueren of FGM nog steeds bijdraagt aan het behalen van de behandeldoelen.

10.2 Patiëntenorganisaties

Een standpunt over 'de stand van de wetenschap en praktijk' heeft gevolgen voor de rechten van verzekerden. In dit geval gaat het om toepassing van FGM bij verzekerden met diabetes type 1 en verzekerden met diabetes type 2 met een intensief insulineschema (basaal-bolus), waarbij FGM bijdraagt aan het behalen van de behandeldoelen op basis van hun vermogen tot zelfmanagement.

Wij adviseren de patiëntenorganisaties hun leden te informeren over het voorliggende standpunt.

Daarnaast adviseren wij de patiëntenorganisaties om in samenspraak met de zorgaanbieders en de zorgverzekeraars voor het einde van kwartaal 2020 kwaliteitscriteria uit te werken voor wie binnen de groep verzekerden met diabetes in aanmerking komt voor FGM in plaats van SMBG via vingerprikken.

10.3 Zorgverzekeraars

Verzekerden ontlenen hun recht op (vergoeding van) zorg aan de zorgverzekering (modelovereenkomst/polis) die zij met een zorgverzekeraar hebben gesloten. In alle polissen is de voorwaarde opgenomen dat zorg, wil deze onder dekking van de polis vallen, in ieder geval moet voldoen aan het wettelijk criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Als wordt vastgesteld dat bepaalde zorg wel of niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk', dan werkt dit direct door in de polis. De polis hoeft hiervoor niet te worden aangepast. Dat geldt ook voor het in dit rapport vervatte standpunt over FGM.

Zoals beschreven in dit rapport is FGM een effectieve interventie bij verzekerden met diabetes type 1 en verzekerden met diabetes type 2 met een intensief insulineschema (basaal-bolus). FGM voldoet bij de genoemde indicatie(s) aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Gevolg hiervan is dat FGM bij genoemde indicatie(s) behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet. Wel moet voor iedere individuele verzekerde worden nagegaan of FGM in zijn geval

bijdraagt aan het behalen van de behandeldoelen, op basis van zijn vermogen tot zelfmanagement.

De zorgaanbieders zijn gevraagd om samen met de patiëntenorganisaties en zorgverzekeraars voor het einde van het tweede kwartaal 2020 kwaliteitscriteria uit te werken voor wie binnen de groep verzekerd met diabetes in aanmerking komt voor FGM in plaats van SMBG via vingerprikken. Wij verzoeken de zorgverzekeraars hierbij aan te sluiten.

Uit de consultatie kwam verder naar voren dat de verkoopprijs van FGM in andere landen lager ligt dan in Nederland. Wij adviseren de zorgverzekeraars om goede prijsafspraken met de fabrikant(en) te maken, nu een toename van FGM gebruik zal plaatsvinden.

10.4

Financiële paragraaf

Voor de berekening van de kosten gaan wij er vanuit dat er in Nederland 45.000 tot 65.000 patiënten, met diabetes type 1 met een intensief insulineschema, per jaar potentieel extra in aanmerking komen voor FGM⁷¹: dit wil zeggen exclusief het aantal patiënten dat nu al gebruik kan maken van FGM of rt-CGM. Om de directe kosten te kunnen berekenen, gaan wij uit van de bedragen uit onderstaande tabel.

Directe kosten FGM versus SMBG voor type 1 diabetes

Directe kosten	Prijs	Aantal	FGM	Aantal	SMBG
FreeStyle Libre reader	€ 60	1	€ 60		
FreeStyle Libre sensor	€ 60	26	€ 1.560		
Strips ¹	€ 0,30	233	€ 70	2.555	€ 767
Totaal			€ 1.690		€ 767

¹ FGM leidt tot een afname van stripgebruik met 90,9% (type 1 diabetes).

De sensor van de FreeStyle Libre moet elke twee weken worden vervangen⁷². Op basis van voorgaande gegevens liggen de extra kosten van de behandeling met FGM voor patiënten met diabetes type 1 tussen de € 41,5 miljoen (45.000 patiënten x (€ 1.690 - € 767)) en € 60 miljoen (65.000 patiënten x (€ 1.690 - € 767)) per jaar.

Directe kosten FGM versus SMBG voor type 2 diabetes

Directe kosten	Prijs	Aantal	FGM	Aantal	SMBG
FreeStyle Libre reader	€ 60	1	€ 60		
FreeStyle Libre sensor	€ 60	26	€ 1.560		
Strips ¹	€ 0,30	268	€ 80	2.555	€ 767
Totaal			€ 1.700		€ 767

¹ FGM leidt tot een afname van stripgebruik met 89,5% (type 2 diabetes).

Voor de berekening van de kosten gaan wij er vanuit dat er in Nederland 30.000 tot 50.000 patiënten, met diabetes type 2 met een intensief insulineschema, per jaar in aanmerking komen voor FGM¹. Op basis van de bedragen uit de bovenstaande tabel liggen de extra kosten van de behandeling met FGM voor patiënten met diabetes type 2 tussen de € 28 miljoen (30.000 patiënten x (€ 1.700 - € 767)) en € 46,7 miljoen (50.000 patiënten x (€ 1.700 - € 767)) per jaar.

Uitbreiding van het basispakket met Flash Glucose Monitoring (FGM) voor patiënten met diabetes mellitus type 1 en type 2 met een intensief insulineschema kost naar schatting maximaal € 106,7 miljoen (€ 60 miljoen + € 46,7 miljoen) per jaar. In

⁷¹ Volgens schatting van ZN (schriftelijke mededeling ZN, per email van 4 november 2019).

⁷² <http://www.freestylelibre.nl/products.html>

deze kosten zijn de indirecte kosten niet meegenomen omdat precieze gegevens hierover ontbreken.

10.5 Evaluatie en monitoring

Wij vinden het belangrijk om de consequenties van onze standpunten te volgen. Dat doen wij echter niet automatisch bij alle beoordelingen. Net als bij de keuze of wij zorg beoordelen, richten wij ons ook bij de keuze om een standpunt te evalueren op die gebieden waar de grootste risico's worden voorzien, het zogeheten 'risicogericht pakketbeheer'. Leidend zijn daarbij de ingeschatte risico's, zoals aantallen patiënten, kosten enz.

Het Zorginstituut acht in dit geval belangrijk om implementatie van dit standpunt te evalueren. De patiëntengroep die voor FGM in aanmerking komt wordt met dit standpunt uitgebreid. Het Zorginstituut zal de komende jaren nagaan wat de gevolgen zijn voor kosten en volume van FGM. Verder zullen wij de ontwikkeling van de kwaliteitscriteria, en de waarborging zoals weergegeven in paragraaf 8.1.4.4., voor wie binnen de groep verzekerden met diabetes in aanmerking komt voor FGM in plaats van SMBG via vingerprikken, met belangstelling volgen.

Verder is het succes van FGM afhankelijk van een juiste begeleiding en evaluatie van de verzekerde die FGM gebruikt. Het is belangrijk dat de zorgaanbieders dit proces monitoren, omdat niet duidelijk is of en welke patiënten de meetfrequentie met FGM behouden op de langere termijn.

10.6 Ingangsdatum standpunt

Voor het bepalen van de ingangsdatum gaat het er om dat wordt vastgesteld op welk moment de gegevens die doorslaggevend zijn voor de conclusie dat de zorg voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk', door publicatie openbaar zijn geworden. In dit geval houden wij de datum van de vergadering van de Raad van Bestuur van het Zorginstituut aan, waarin het standpunt is vastgesteld. De ingangsdatum van het standpunt is .. december 2019.

Bijlage 1 – Wet- en regelgeving

De overheid stelt de inhoud en omvang van het basispakket van de Zvw vast. In de Zvw en in de daarop gebaseerde lagere regelgeving, het Besluit zorgverzekering (Bzv) en de Regeling zorgverzekering (Rzv), is het basispakket omschreven. De zorgverzekeraars zijn verplicht om het in de regelgeving omschreven basispakket, ook wel de te verzekeren prestaties genoemd, op te nemen in de zorgverzekeringen die zij op de markt brengen. Een interventie behoort alleen tot het te verzekeren basispakket, als deze valt onder een van de omschrijvingen in de regelgeving en als voldaan is aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Op dit standpunt is de volgende wet- en regelgeving van toepassing.

Zorgverzekeringswet (Zvw)

Artikel 10, onderdeel a, van de Zvw bepaalt dat het krachtens de zorgverzekering te verzekeren risico (onder meer) de behoefte aan geneeskundige zorg inhoudt. Artikel 11, derde lid, van de Zvw bepaalt dat bij algemene maatregel van bestuur de inhoud en omvang van de te verzekeren prestaties nader kunnen worden geregeld. Deze algemene maatregel van bestuur is het Besluit zorgverzekering. Besluit zorgverzekering (Bzv)

Artikel 2.1, tweede lid, van het Bzv bepaalt dat de inhoud en omvang van de vormen van zorg of diensten mede worden bepaald door de stand van 'de wetenschap en praktijk' en, bij het ontbreken van een zodanige maatstaf, door hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg. Het derde lid van artikel 2.1 van het Bzv bepaalt dat een verzekerde alleen recht heeft op een vorm van zorg of een dienst voor zover hij daarop naar inhoud en omvang redelijkerwijs is aangewezen.

In artikel 2.9, eerste lid, van het Bzv is bepaald dat hulpmiddelenzorg de bij ministeriële regeling aangewezen, functionerende hulpmiddelen en verbandmiddelen omvat. In het tweede lid is verder bepaald dat de kosten van normaal gebruik van hulpmiddelen voor rekening van de verzekerde komen, tenzij bij ministeriële regeling anders is bepaald.

Regeling zorgverzekering (Rzv)

In artikel 2.6, onderdeel o, van de Rzv is de functiegericht aanspraak geregeld op uitwendige hulpmiddelen te gebruiken bij het controleren en reguleren van stoornissen in de bloedsuikerspiegel.

Uit de toelichting bij dit onderdeel blijkt dat het gaat om diabeteshulpmiddelen. Hier vallen onder meer de injectiepenningen, apparatuur voor het zelf afnemen van bloed en bloedglucosemeters onder, inclusief de noodzakelijke teststrips en ander toebehoren. FGM valt ook onder deze functiegerichte omschrijving.

Bijlage 2 - Standpunten, richtlijnen, Health Technology Assessments en lopende klinische gerandomiseerde studies

Zoekstrategie standpunten, richtlijnen en lopende klinische studies

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend op standpunten van andere organisaties over FGM: AETNA, CIGNA, Blue Cross Blue Shield, HAS, IQWIG/GBA, KCE, LBI. De databases Dynesys, UptoDate, Pubmed, GIN, Richtlijnendatabase (KIMS), Pubmed, NICE en AWMF zijn gescreend op richtlijnen over FGM.

In het trialregister via <https://clinicaltrials.gov> is gezocht naar lopende klinische trials over FGM versus vingerprikken.

Standpunten andere organisaties

Organisatie	Omschrijving	Standpunt/aanbeveling	Datum laatste update
AETNA	Amerikaanse verzekeraar	AETNA beschouwt de FGM als een acceptabel alternatief voor andere continue glucosemonitoring systemen m.b.t. de medisch noodzakelijke indicaties. AETNA beschouwt lange termijn (> 1 week) therapeutisch gebruik van continue glucose monitoring apparaten medisch noodzakelijk als aanvulling op het testen van de bloedglucose middels een vingerprik bij personen >= 18 jaar met type 1 diabetes, en voor jongeren met type 1 diabetes die terugkerende episoden van ernstige hypoglykemie ervaren (gedefinieerd als >= 2 episoden van hypoglykemie (bloedglucose < 50 mg / dl) in een periode van 30 dagen met hypoglycemia unawareness), ondanks wijzigingen in het insulineschema en frequente zelfcontrole (minimaal 4 vingerprikken / dag). Langdurig gebruik van continue glucose monitoring apparaten wordt beschouwd als experimenteel en dient onderzocht te worden voor alle andere indicaties.	Januari 2019
Anthem	Amerikaanse verzekeraar	Anthem definieert Flash CGM als volgt: een type CGM-apparaat welke gebruik maakt van een sensor om toegang te krijgen tot de glucose data, gemeten wanneer nodig. Glucose gegevens zijn niet voortdurend zichtbaar met dit type apparaat. Continue Glucose Monitoring Lange termijn gebruik van continue interstitiële glucose monitoring apparaten, als aanvulling op de standaard zorg,	Juni 2019

Organisatie	Omschrijving	Standpunt/aanbeveling	Datum laatste update
		<p>wordt door Anthem beschouwd als medisch noodzakelijk voor:</p> <p>A. Volwassenen (≥ 25 jaar) met type 1 diabetes die voldoen aan de volgende criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Onvoldoende glycemische controle, wat blijkt uit HbA1c metingen tussen 7,0% en 10,0% ondanks: <ol style="list-style-type: none"> a. Frequente zelfcontrole (minstens 4 keer per dag); en b. Meerdere wijzigingen in zelfcontrole en insulineschema's om de zorg te optimaliseren; en 2. 3 of meer insuline injecties per dag zijn vereist of een medisch noodzakelijke insulinepomp wordt gebruikt voor het op peil houden van bloedsuikerspiegel; of <p>B. Individuen, ongeacht de leeftijd, met type 1 diabetes, die voldoen aan de volgende criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Terugkerende episodes van ernstige hypoglykemie (minder dan 50 mg/dl); en 2. Onvoldoende glycemische controle ondanks: <ol style="list-style-type: none"> a. Frequente zelfcontrole (minstens 4 keer per dag); en b. Meerdere wijzigingen in zelfcontrole en insulineschema's om de zorg te optimaliseren; en 3. 3 of meer insuline injecties per dag zijn vereist of een medisch noodzakelijke insulinepomp wordt gebruikt voor het op peil houden van bloedsuikerspiegel; of <p>C. Individuen met type 1 diabetes die zwanger zijn en in de loop van de zwangerschap aan de volgende criteria voldoen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Onvoldoende glycemische controle ondanks frequente zelfcontrole (minimaal 4 maal per dag) en met nuchtere hyperglycemie (> 150 mg/dL) of met terugkerende episodien van ernstige hypoglycemie (< 50 mg/dL). De onvoldoende glycemische controle is ondanks de naleving van meerdere veranderingen in self-monitoring en insulineschema's om zorg te optimaliseren; en 2. 3 of meer insuline injecties per dag zijn vereist of een medisch noodzakelijke insulinepomp wordt gebruikt voor het op peil houden van bloedsuikerspiegel; en 3. Vier of meer vingerprikmetingen per dag zijn noodzakelijk. <p>Niet medisch noodzakelijk: Het gebruik van continue interstitiële glucose monitoring apparaten wordt beschouwd als niet medisch noodzakelijk voor alle andere indicaties, waaronder maar niet beperkt tot:</p> <ol style="list-style-type: none"> A. Wanneer aan bovenstaande criteria niet is voldaan. B. Mensen met type 2 diabetes. 	

Organisatie	Omschrijving	Standpunt/aanbeveling	Datum laatste update
CIGNA	Amerikaanse verzekeraar	CIGNA beschouwt FGM medisch noodzakelijk voor het managen van moeilijk te controleren, intensief insuline-behandelde diabetes mellitus type 1 of type 2 (bijvoorbeeld hypo - of hyperglycemische episoden die niet reageren op aanpassingen in de behandeling, asymptomatische nachtelijke hypoglykemie) bij personen van 18 jaar en ouder, voor maximaal 14 dagen of voor maximaal zes afzonderlijke sessies in een periode van 12 maanden.	Februari 2019
Healthcare Improvement Scotland	Overheidsinstelling; onderdeel van de NHS	<p>Advies van SHTG aan NHS Scotland:</p> <p>Het wordt aanbevolen om flash glucosemeting met Freestyle Libre® beschikbaar te maken voor mensen met diabetes die actief betrokken zijn bij het behandelen van hun diabetes en wie gebruik maakt van dagelijks meerdere insuline-injecties of insulinepomptherapie.</p> <p>In overeenstemming met de criteria van de Schotse Diabetes Groep, dient gebruik te worden beperkt tot degenen die:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Akkoord gaan om een lokale flash glucosemeting training bij te wonen; • Akkoord gaan om de glucose waarden minimaal zes keer per dag te scannen; • Voldoende kennis / vaardigheden hebben om zelf (of de mantelzorger) de diabetes te managen; bijvoorbeeld, door een erkend diabetes onderwijsprogramma bijgewoond te hebben. <p>Klinische beoordeling van de termijnen moet worden overeengekomen om ervoor te zorgen dat gebruik van het apparaat de diabeteszorg van de patiënt blijft ondersteunen.</p>	September 2018
NICE	Nationale Gezondheidsinstituut UK	<ul style="list-style-type: none"> • In Groot-Brittannië heeft NICE recent een advies uitgebracht in haar Medtech Innovation Briefing (MIB) over FGM als alternatief toe te passen voor routine bloedglucose monitoring bij patiënten van vier jaar en ouder met diabetes type 1 en type 2, die insuline injecties gebruiken, onder de voorwaarde dat zijzelf, of hun verzorgers, in staat zijn hun diabetes te controleren. • De NHS heeft dit advies overgenomen en met toestemming van de regionale gezondheidsorganisaties kan FGM (de Freestyle Libre) vanaf 1 november 2017 kosteloos ter beschikking worden gesteld aan deze patiënten. In vervolg daarop heeft op 26 oktober 2017 het Regional Medicines Optimisation Committee (RMOC) de toepassing van FGM besproken en hebben zij het volgende advies naar buiten gebracht. • Totdat aanvullende trial gegevens beschikbaar komen, wordt aanbevolen om gegevens te verzamelen over het 	September 2017

Organisatie	Omschrijving	Standpunt/aanbeveling	Datum laatste update
		<p>gebruik van FGM in beperkte en gecontroleerde settings, waar patiënten met diabetes type 1 behandeld worden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patiënten met diabetes type 1, vier jaar en ouder, komen in aanmerking voor FGM als zij meerdere insuline injecties per dag nodig hebben, of met een insulinepomp behandeld worden door een medische specialist, en voldoen aan een of meer van de volgende eisen: <ul style="list-style-type: none"> • noodzaak van intensieve monitoring (8 of meer keer per dag); • voldoen aan de huidige NICE criteria voor insulinepomptherapie (HbA1c > 8,5% (69,4 mmol/ml)) of belemmerende hyperglykemie (volgens NICE TA151), bij wie een succesvolle trial met de Freestyle Libre de noodzaak voor behandeling met een insuline pomp kan voorkomen; • incidente gevallen van ongevoeligheid voor hypoglykemie; voor prevalentie gevallen raadt NICE CGM aan met een alarmeringssysteem. • frequente opnames (meer dan 2 keer per jaar) met DKA of hypoglykemie; • diabetespatiënten die anderen nodig hebben om de monitoring uit te voeren, en bij wie de conventionele manier niet mogelijk is. • Verder is de eis dat alle patiënten en verzorgers verplicht getraind worden in het • gebruik van FGM en zich committeren aan de reguliere follow-up en monitoring in • het kader van het onderzoek. 	

Richtlijnen

Organisatie	Omschrijving	Aanbevelingen	Datum laatste update
DDG	Duitse diabetes genootschap	<p>Zelfmanagement met behulp van rtCGM of iscCGM (FGM) moet worden aangeboden als individuele behandel doelen van patiënten met type 1 diabetes niet worden gehaald.</p> <p>Patiënten met een iscCGM systeem moeten een specifieke opleiding voor het gebruik en de interpretatie van het systeem ontvangen. Per 11/2017 is er een trainingsprogramma. Een evaluatie van het trainingsprogramma wordt uitgevoerd in 2017/2018.</p>	Maart 2018
ADA	American Diabetes Association	<p>Volgens de ADA kan de met tussenpozen gescande continue glucose monitor (ook wel 'Flash' CGM genoemd) beschouwd worden als vervanger voor zelfcontrole van bloedglucose bij volwassenen met diabetes die regelmatig de bloedglucose moeten controleren.</p>	Januari 2019

Health Technology Assessments

Organisatie	Omschrijving	Samenvatting	Datum laatste update
EUnetHTA	European network for health technology assessment	<p>Het doel van het rapport was om de relatieve effectiviteit en de veiligheid van FGM, als persoonlijk en op zichzelf staand systemen, te evalueren bij patiënten met diabetes mellitus die met insuline worden behandeld.</p> <p>De selectie van studies was gebaseerd op de volgende PICO:</p> <p>P: Patiënten met diabetes mellitus (type 1 of type 2, inclusief volwassenen en kinderen, zwangerschapsdiabetes) behandeld met insuline (insulinepomptherapie of meerdere dagelijkse insuline injecties [MDII])</p> <p>I: FGM apparaten als persoonlijk en zelfstandig medisch hulpmiddel</p> <p>C: SMBG</p> <p>O: Mortaliteit, glycemische controle: verandering in HbA1c (geglycosyleerd hemoglobine), incidentie van hypoglykemie (dwz niveau 1, 2 en 3 hypoglykemie), incidentie van hyperglykemie, tijd doorgebracht in normaal range, tijd doorgebracht in hypoglykemie, tijd doorgebracht in hyperglykemie, kwaliteit van leven, patiënttevredenheid, angst voor hypoglykemie, incidentie van diabetische ketoacidose (bij type 1 diabetes), incidentie van hyperosmolaire, hyperglykemische coma (bij type 2 diabetes), gebruik van zorg in verband met diabetes mellitus (aantal bezoeken aan eerste hulp, eerstelijnszorg, specialisten, ziekenhuisopname), aantal dagelijkse vingerpriktesten</p> <p>Studie designs: Overzichts artikelen zoals SR's of HTA's wanneer beschikbaar. Als deze niet beschikbaar zijn dan RCT's.</p> <p>Resultaten: Twee RCT's: Deze studies omvatten patiënten met respectievelijk type 1 diabetes (IMPACT studie) en type 2 diabetes (REPLACE studie) behandeld met zowel MDII als CSII. Een andere studie onderzocht de MDII-subpopulatie van de IMPACT-studie.</p> <p>Kwaliteit van bewijs: De kwaliteit van de studies was beoordeeld volgens de GRADE methodiek. Alle geïncludeerde studies hadden een zekere mate van risico op bias, voornamelijk in verband met het gebrek aan blinding. 'Certainty of evidence' was zeer laag voor de uitkomsten met betrekking tot de HbA1c, tijd in hypoglykemie, aantal hypoglykemie episodes, tijd binnen de normaalwaarden en de kwaliteit van leven.</p>	Juli 2018

Organisatie	Omschrijving	Samenvatting	Datum laatste update
Health Quality Ontario	Instituut gemandateerd om advies te geven aan de overheid - Canada	<p>De twee hoofdvragen van het concept rapport waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wat is de effectiviteit van FGM vergeleken met SMBG bij het managen van de bloedglucosespiegels bij mensen met type 1 of type 2 diabetes? • Wordt FGM geassocieerd met meer bijwerkingen dan SMBG? <p>De selectie van studies was gebaseerd op de volgende PICO:</p> <p>P: mensen van alle leeftijden, gediagnosticeerd met type 1 of type 2 diabetes</p> <p>I: FGM apparaten, ontworpen voor gebruik door patienten</p> <p>C: SMBG</p> <p>O: Tijd doorgebracht in normaal range (3,9-10,0 mmol/L), tijd doorgebracht in hypoglykemie (<3,9 mmol/L), hypoglykemie (<3,9 mmol/L), kwaliteit van leven, glycated hemoglobine (A1C) waarden, ernstige hypoglycemische episodes (hypoglykemie waarvoor hulp van een andere persoon nodig is om het te behandelen)</p> <p>Studie designs: RCT's, observationele cohort studies (voor-na of parallele groepen)</p> <p>Resultaten: Met betrekking tot type 1 diabetes zijn er drie studies geïnccludeerd, een RCT door Bolinder et al en twee observationele studies (Al Hayek et al en Moreno-Fernandez et al). Er is ook een studie geïnccludeerd van Oskarsson et al, die onderzoek deed naar de MDII populatie van de Bolinder-studie. Één RCT (Haak et al) werd geïnccludeerd en één observationele studie (Mitsubishi et al) waarin de effectiviteit van FGM werd vergeleken met die van SMBG bij het managen van type 2 diabetes.</p> <p>Kwaliteit van bewijs: De GRADE beoordeling van de geïnccludeerde studies was matig tot zeer laag. Per uitkomstmaat werd het volgende gerapporteerd:</p> <p>Type 1 diabetes Tijd in normaal range: matig; Tijd in hypoglycemie: matig; Hypoglycemie episodes: matig; Glucose variabiliteit: matig; Kwaliteit van leven: zeer laag; HbA1c: zeer laag;</p>	Januari 2019 (concept rapport)

Organisatie	Omschrijving	Samenvatting	Datum laatste update
		<p>Type 2 diabetes:</p> <p>Tijd in normaal range: laag; Tijd in hypoglycemie: matig; Hypoglycemie episodes: matig; Glucose variabiliteit: laag; Ernstige hypoglycemie episodes: laag; HbA1c: laag; Kwaliteit van leven: laag</p>	
Health Technology Wales	Onafhankelijk advies orgaan gefinancierd door de overheid - Wales	<p>Het rapport beschrijft de klinische effectiviteit en de kosteneffectiviteit van de FGM voor het managen van type 1 of type 2 diabetes.</p> <p>De selectie van studies was gebaseerd op de volgende PICO:</p> <p>P: Mensen met type 1, type 2 of zwangerschapsdiabetes mellitus (inclusief kinderen)</p> <p>I: FGM</p> <p>C: SMBG</p> <p>O: HbA1c, glucose levels, hypoglykemie (frequentie; duur), hyperglykemie/diabetische ketoacidose (frequentie; duur), angst voor hypoglykemie, gedrag, diabetes zelfzorg, diabetes gerelateerde kwaliteit van leven, diabetes distress, depressieve symptomen, patiënttevredenheid, bijwerkingen van testen of behandeling, gebruik van gezondheidszorg, (patiënt gerapporteerde) bruikbaarheid, kosteneffectiviteit</p> <p>Studie designs:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. SR's van RCT's en kosteneffectiviteitsstudies die binnen vijf jaar na datum van de zoekopdracht zijn gepubliceerd 2. RCT's gepubliceerd na mei 2013 3. Lopende klinische studies <p>Resultaten:</p> <p>Drie artikelen die werden geselecteerd voor de beoordeling van klinische effectiviteit waren de twee oorspronkelijke RCT's (IMPACT-studie en de REPLACE-studie) en een subgroepanalyse met betrekking tot de gegevens uit de IMPACT-studie.</p> <p>Kwaliteit van bewijs:</p> <p>Health Technology Wales heeft de Grade beoordeling van EUnetHTA overgenomen.</p>	November 2018
NIPH	Norwegian	In dit rapport is de effectiviteit van de FGM onderzocht bij patienten met DM1 en DM2 met een meerdaags insuline	Augustus 2017

Organisatie	Omschrijving	Samenvatting	Datum laatste update
	Institute of Public Health - Noorwegen	<p>schema.</p> <p>De selectie van studies was gebaseerd op de volgende PICO:</p> <p>P: insuline afhankelijke personen (van elke leeftijd) gediagnosticeerd met DM type 1 of 2</p> <p>I: FGM</p> <p>C: elk ander glucosemonitoringssysteem of procedure inclusief conventionele zelfcontrole van bloedglucose plus meerdere insuline-injecties, gebruik van penapparaat, insulinespuit etc.</p> <p>O: veranderingen in HbA1c, hypo of hyperglykemie (dag, nacht en episoden), kwaliteit van leven, patiënt/behandel tevredenheid, pijn, bijwerking (gerelateerd aan het apparaat of niet, opnames, enz.)</p> <p>Studie designs:</p> <p>RCT's of gecontroleerde studies (gecontroleerd vóór en na met ten minste twee interventie- en twee controle locaties; of onderbroken tijdreeksen met ten minste drie meetmomenten vóór en drie na het tijdstip van de interventie)</p> <p>Kwaliteit van bewijs:</p> <p>De kwaliteit van de geïncludeerde studies was over het algemeen laag. De GRADE beoordeling voor de uitkomsten was laag tot zeer laag. Per uitkomstmaat werd het volgende gerapporteerd:</p> <p>Kwaliteit van leven: laag; HbA1c: laag; Tijd in normaal range: laag; Tijd in hypoglycemie (24h): zeer laag; Hypoglycemie episodes (24h): zeer laag; Tijd in hypoglycemie (nacht): zeer laag; Hypoglycemie episodes (nacht): laag</p>	
TLV	Dental and Pharmaceutica I Benefits Agency - Zweden	<p>Dit rapport gaat over FGM gebruik bij mensen met diabetes type 1 en 2 die worden behandeld met basale insuline in combinatie met maaltijdinsuline of die een insulinepomp gebruiken.</p> <p>In het rapport was geen PICO beschreven die werd gebruikt voor een systematische zoekstrategie. Uit het rapport kan echter het volgende opgemaakt worden:</p> <p>P: personen met type 1 of type 2 diabetes</p> <p>I: CGM-systemen in het algemeen en FMG in het bijzonder evenals real world data voor FGM op lokaal en wereldwijd niveau</p> <p>C: SMBG</p> <p>O: -</p>	November 2017

Organisatie	Omschrijving	Samenvatting	Datum laatste update
		<p>Studie designs: TLV heeft wetenschappelijke studies geëvalueerd.</p> <p>Resultaten: De IMPACT studie en de REPLACE studie. Het rapport bevat daarnaast 8 gepubliceerde, of op een congres gepresenteerde, interventie studies of observationele studies.</p> <p>Kwaliteit van bewijs: Er is geen GRADE beoordeling uitgevoerd. Echter, TLV beoordeelt de kwaliteit van de studies als: De mate van onzekerheid met betrekking tot de resultaten was gematigd hoog tot hoog. Dit is niet per uitkomstmaat verder gespecificeerd.</p>	
HTAG	Health Technology Assessment Group - Ierland	<p>Hoofdvraag van het rapport: Wat is de klinische effectiviteit, veiligheid en budgetimpact van FGM in vergelijking met de huidige glucosemonitoringsmethoden voor mensen van 4 jaar en ouder met diabetes mellitus die meerdere dagelijkse insuline-injecties gebruiken?</p> <p>In het rapport was geen PICO beschreven die werd gebruikt voor een systematische zoekstrategie. Uit het rapport kan echter het volgende opgemaakt worden: P: Personen van 4 jaar en ouder met diabetes mellitus die meerdere dagelijkse insuline-injecties gebruiken I: FGM C: SMBG O: -</p> <p>Studie designs: In het rapport was niet beschreven welke studie designs ze wilden includeren.</p> <p>Resultaten: De beoordeling van de klinische effectiviteit was gebaseerd op twee door het bedrijf gesponsorde open-label, tweearmige gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken: De IMPACT studie (type 1 diabetes) en de REPLACE studie</p>	2017

Organisatie	Omschrijving	Samenvatting	Datum laatste update
		(type 2 diabetes). Kwaliteit van bewijs middels de GRADE systematiek is niet beschreven.	

Lopende klinische gerandomiseerde studies (www.clinicaltrials.gov)

Studie nr. – land - status	PICOT
NCT03522870 China Verwachte einddatum: 30 december 2019	P: volwassen patiënten met diabetes type 1 (HbA1c 7-10%) I: FGM C: SMBG O: HbA1c (cruciaal) T: 26 weken
NCT03815006 FLASH-UK studie Verenigd Koninkrijk Verwachte einddatum: September 2021	P: patiënten met diabetes type 1 (16 jaar en ouder) (HbA1c 7,5-11%) I: FGM C: SMBG O: HbA1c (cruciaal) T: 24 weken
NCT03682237 The Automatic Bolus Calculator Flash Study, Denemarken Verwachte einddatum: 31 Augustus 2020	P: volwassen patiënten met diabetes type 1 (HbA1c > 53 mmol/mol) I: FGM C: SMBG O: Tijd in normaalwaarden (cruciaal) T: 26 weken
NCT03785301 China Verwachte einddatum: 31 december 2019	P: volwassen patiënten met diabetes type 1 I: FGM C: SMBG O: HbA1c (cruciaal) T: 3 maanden
NCT03474393 Zweden	P: volwassen patiënten met diabetes type 1 (HbA1c >58 mmol/mol) I: FGM/CGM

Studie nr. – land - status	PICOT
Verwachte einddatum: 31 december 2021	C: SMBG O: verandering in HbA1c (cruciaal) T: 52 maanden

Bijlage 3 - Zoekstrategie

Zoekstrategie gepubliceerde studies

De zoekstrategie is in juni uitgevoerd in de databases Medline (Pubmed). De volgende zoektermen zijn gebruikt: Blood Glucose Self-Monitoring, strip, strips, capillary, finger, self-monitorm blood, SMBG en flash, freestyle Libre, FSL, FCGM, monitor, glucose, flash, en diabetes mellitus of diabetes.

Er zijn zowel vrije tekstwoorden als ook MeSH-termen gebruikt.

Selectie van de gevonden artikelen vond plaats in twee stappen. In de eerste stap werden potentieel relevante artikelen geselecteerd op basis van titel en abstract. In de tweede stap zijn de inclusie criteria toegepast op de volledige tekst van de potentieel relevante artikelen.

Bijlage 4 – Uitgesloten studies

Referentie	Reden exclusie
Sato T, Oshima H, Nakata K, et al. Accuracy of flash glucose monitoring in insulin-treated patients with type 2 diabetes. <i>J Diabetes Investig</i> 2019; 10: 846-50.	Andere comparator: accuracy
Moser O, Eckstein ML, Mueller A, et al. Impact of physical exercise on sensor performance of the FreeStyle Libre intermittently viewed continuous glucose monitoring system in people with Type 1 diabetes: a randomized crossover trial. <i>Diabet Med</i> 2019; 36: 606-11.	Andere comparator: accuracy
Boucher SE, Gray AR, de Bock M, et al. Effect of 6 months' flash glucose monitoring in adolescents and young adults with type 1 diabetes and suboptimal glycaemic control: managing diabetes in a 'flash' randomised controlled trial protocol. <i>BMC Endocr Disord</i> 2019; 19: 50.	Protocol van RCT
Vergier J, Samper M, Dalla-Vale F, et al. Evaluation of flash glucose monitoring after long-term use: A pediatric survey. <i>Prim Care Diabetes</i> 2019; 13: 63-70.	Andere uitkomstmaat
Leelarathna L and Wilmot EG. Flash forward: a review of flash glucose monitoring. <i>Diabet Med</i> 2018; 35: 472-82.	Geen systematische review
Alsaffar H, Turner L, Yung Z, et al. Continuous Flash Glucose Monitoring in children with Congenital Hyperinsulinism; first report on accuracy and patient experience. <i>Int J Pediatr Endocrinol</i> 2018; 2018: 3.	Andere comparator: accuracy
Paris I, Henry C, Pirard F, et al. The new FreeStyle libre flash glucose monitoring system improves the glycaemic control in a cohort of people with type 1 diabetes followed in real-life conditions over a period of one year. <i>Endocrinol Diabetes Metab</i> 2018; 1: e00023.	Geen systematische review
Park C and Le QA. The Effectiveness of Continuous Glucose Monitoring in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review of Literature and Meta-analysis. <i>Diabetes Technol Ther</i> 2018; 20: 613-21.	Andere comparator
Piona C, Dovc K, Mutlu GY, et al. Non-adjunctive flash glucose monitoring system use during summer-camp in children with type 1 diabetes: The free-summer study. <i>Pediatr Diabetes</i> 2018; 19: 1285-93.	Andere interventie
Reddy M, Jugnee N, El Laboudi A, et al. A randomized controlled pilot study of continuous glucose monitoring and flash glucose monitoring in people with Type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia. <i>Diabet Med</i> 2018; 35: 483-90.	Andere comparator
Scott EM, Bilous RW and Kautzky-Willer A. Accuracy, User Acceptability, and Safety Evaluation for the FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System When Used by Pregnant Women with Diabetes. <i>Diabetes Technol Ther</i> 2018; 20: 180-8.	Andere comparator: accuracy
Staal OM, Hansen HMU, Christiansen SC, et al. Differences Between Flash Glucose Monitor and Fingerprick Measurements. <i>Biosensors (Basel)</i> 2018; 8.	Andere comparator: accuracy
Campbell FM, Murphy NP, Stewart C, et al. Outcomes of	Andere populatie

Referentie	Reden exclusie
using flash glucose monitoring technology by children and young people with type 1 diabetes in a single arm study. <i>Pediatr Diabetes</i> 2018; 19: 1294-301.	
Dunn TC, Xu Y, Hayter G, et al. Real-world flash glucose monitoring patterns and associations between self-monitoring frequency and glycaemic measures: A European analysis of over 60 million glucose tests. <i>Diabetes Res Clin Pract</i> 2018; 137: 37-46.	Andere interventie
Szadkowska A, Gawrecki A, Michalak A, et al. Flash Glucose Measurements in Children with Type 1 Diabetes in Real-Life Settings: To Trust or Not to Trust? <i>Diabetes Technol Ther</i> 2018; 20: 17-24.	Andere comparator: accuracy
Hansen EA, Klee P, Dirlewanger M, et al. Accuracy, satisfaction and usability of a flash glucose monitoring system among children and adolescents with type 1 diabetes attending a summer camp. <i>Pediatr Diabetes</i> 2018; 19: 1276-84.	Andere comparator: accuracy
Landau Z, Abiri S, Gruber N, et al. Use of flash glucose-sensing technology (FreeStyle Libre) in youth with type 1 diabetes: AWeSoMe study group real-life observational experience. <i>Acta Diabetol</i> 2018; 55: 1303-10.	Andere populatie
Massa GG, Gys I, Op 't Eyndt A, et al. Evaluation of the FreeStyle(R) Libre Flash Glucose Monitoring System in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. <i>Horm Res Paediatr</i> 2018; 89: 189-99.	Andere comparator: accuracy
Moreno-Fernandez J, Pazos-Couselo M, Gonzalez-Rodriguez M, et al. Clinical value of Flash glucose monitoring in patients with type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion. <i>Endocrinol Diabetes Nutr</i> 2018; 65: 556-63.	Retrospectieve studie
Ancona P, Eastwood GM, Lucchetta L, et al. The performance of flash glucose monitoring in critically ill patients with diabetes. <i>Crit Care Resusc</i> 2017; 19: 167-74.	Andere populatie
Anjana RM, Kesavadev J, Neeta D, et al. A Multicenter Real-Life Study on the Effect of Flash Glucose Monitoring on Glycemic Control in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes. <i>Diabetes Technol Ther</i> 2017; 19: 533-40.	Andere time
Edge J, Acerini C, Campbell F, et al. An alternative sensor-based method for glucose monitoring in children and young people with diabetes. <i>Arch Dis Child</i> 2017; 102: 543-9.	Andere comparator: accuracy
Olafsdottir AF, Attvall S, Sandgren U, et al. A Clinical Trial of the Accuracy and Treatment Experience of the Flash Glucose Monitor FreeStyle Libre in Adults with Type 1 Diabetes. <i>Diabetes Technol Ther</i> 2017; 19: 164-72.	Andere comparator: accuracy
Matza LS, Stewart KD, Davies EW, et al. Health State Utilities Associated with Glucose Monitoring Devices. <i>Value Health</i> 2017; 20: 507-11.	Andere comparator: utility
Ji L, Guo X, Guo L, et al. A Multicenter Evaluation of the Performance and Usability of a Novel Glucose Monitoring System in Chinese Adults With Diabetes. <i>J Diabetes Sci Technol</i> 2017; 11: 290-5.	Andere comparator: accuracy
Haak T, Hanaire H, Ajjan R, et al. Use of Flash Glucose-Sensing Technology for 12 months as a Replacement for	Beschrijft de resultaten na 1 jaar; de open-access fase.

Referentie	Reden exclusie
Blood Glucose Monitoring in Insulin-treated Type 2 Diabetes. <i>Diabetes Ther</i> 2017; 8: 573-86.	
Fokkert MJ, van Dijk PR, Edens MA, et al. Performance of the FreeStyle Libre Flash glucose monitoring system in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus. <i>BMJ Open Diabetes Res Care</i> 2017; 5: e000320.	Abstract
Al Hayek AA, Robert AA and Al Dawish MA. Evaluation of FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System on Glycemic Control, Health-Related Quality of Life, and Fear of Hypoglycemia in Patients with Type 1 Diabetes. <i>Clin Med Insights Endocrinol Diabetes</i> 2017; 10: 1-6.	Andere populatie
Bonora B, Maran A, Ciciliot S, et al. Head-to-head comparison between flash and continuous glucose monitoring systems in outpatients with type 1 diabetes. <i>J Endocrinol Invest</i> 2016; 39: 1391-9.	Andere comparator: accuracy
Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, et al. The Performance and Usability of a Factory-Calibrated Flash Glucose Monitoring System. <i>Diabetes Technol Ther</i> 2015; 17: 787-94.	Andere comparator: accuracy

Bijlage 5 – AMSTAR beoordeling EUnetHTA rapport

Systematische reviews beoordeeld met AMSTAR methodiek

	Eunetha 2019
Specifieke onderzoeksvraag?*	ja
Onafhankelijke selectie en data extractie?	ja
Uitgebreide zoekstrategie?	ja
Publicatietype als inclusiecriteria?	ja
Overzicht van in- en uitgesloten studies	ja
Kenmerken van studies beschreven?	ja
Kwaliteit onderzocht en beschreven?	ja
Kwaliteit overwogen bij conclusies?	ja
Juiste methode voor meta-analyse?	ja
Publicatiebias onderzocht?	ja
Belangenverstrengeling beschreven?	ja

Bijlage 6 – Kenmerken geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie Type Onderzoek	PICOT	HbA1c (%)	Episodes/tijd in hypoglykemie in 24 uur	Tijd in normaalwaarden in 24 uur	Aantal bloedglucosemetingen Aantal scans (alleen interventiegroep)	Kwaliteit van leven	Complicaties/bijwerkingen	Commentaar
Bolinder et al. 2016 IMPACT trial (RCT) EU (multicenter) NCT02232698	P: Volwassen (18+) met goed gecontroleerde DM type 1 (HbA1c \leq 58 mmol/mol) met MDI* en SCII** I: FGM + vingerprikken (n = 119) C: vingerprikken (n = 120) O: verandering in tijd in hypoglykemie (<3,9 mmol/L) tussen baseline en 6 maanden T: 6 maanden	De MD voor HbA1c na zes maanden was -0,01 [95%BI -0,18 tot 0,16	De MD voor het aantal episodes hypoglykemie in 24 uur na zes maanden was -0,37 [95%BI -0,58 tot -0,16]. De MD voor de tijd in hypoglykemie in 24 uur na zes maanden was -1,24 [95%BI -1,82 tot -0,66].	De MD voor de tijd in normaalwaarden in 24 uur na zes maanden was 1,20 [95%BI -0,46 tot 1,94].	Het gemiddeld aantal uitgevoerde vingerprikken nam af van gemiddeld 5,2 (SD 2,0) per dag bij baseline naar gemiddeld 0,5 (SD 0,7) in te FGM groep. Het gemiddeld aantal scans per dag in de FGM groep was 15,1 (SD 6,9) per dag. De controle groep rapporteerde gemiddeld 5,8 (SD 1,7) vingerprikken per dag bij baseline en gemiddeld 5,6 (SD 2,2) vingerprikken per dag na zes maanden.	In subgroep betere resultaten in de interventie groep tov controlegroep	13 sensor gerelateerde bijwerkingen werden gemeld door tien deelnemers met - vier allergie (een ernstig, drie gematigd); een jeuk (mild); één uitslag (mild); vier plaatsingssymptomen (ernstig); twee erytheem (één ernstig, één mild); en één oedeem (matig); al deze bijwerkingen werden opgelost. Er waren 248 meldingen van tekenen en symptomen gerelateerd aan de sensorinsertie die door 65 deelnemers in beide groepen werden ervaren. Geassocieerd met plaatsen sensor: pijn (38), bloeden (25), oedeem (acht), verharding (vijf) en blauwe plekken (vijf). Geassocieerd met het dragen van de sensor: erytheem (85), jeuk (51) en uitslag (31). Zeven deelnemers trokken zich terug uit het onderzoek als gevolg van apparaat-gerelateerde bijwerkingen of herhaalde gevallen van sensor-gerelateerde symptomen.	Studie gesponsord en gefinancierd door fabrikant (Abbott) Patiënten met hypo-unawareness zijn geëxcludeerd Alle auteurs hebben honoraria of sponsoring ontvangen voor consultatie of lezingen door Abbott Diabetes Care Vier van de vijf auteurs ontvangen honoraria van voornamelijk farmaceutische bedrijven.

Eerste auteur, jaar van publicatie Type onderzoek	PICOT	HbA1c (%)	Episodes/tijd in hypoglykemie in 24 uur	Tijd in normaalwaarden in 24 uur	Aantal bloedglucosemetingen Aantal scans (alleen interventiegroep)	Kwaliteit van leven	Complicaties/bijwerkingen	Commentaar
Haak et al. 2017 REPLACE trial (RCT) EU (multicenter) NCT02082184	P: Volwassen (18+) met DM type 2 met MDI of CSII (en HbA1c 58-108 mmol/mol) I: FGM + vingerprikken (n = 119) C: vingerprikken (n = 120) O: verandering in tijd in HbA1c na 6 maanden T: 6 maanden	MD voor HbA1c na zes maanden was 0,03 [95%BI - 0,26 tot 0,32].	MD voor aantal episodes hypoglykemie in 24 uur na zes maanden was -0,15 [95%BI -0,30 tot -0,00]. MD voor tijd in hypoglykemie in 24 uur na zes maanden was -0,40 [95%BI -0,72 tot -0,08].	MD voor tijd in normaalwaarden in 24 uur na zes maanden was 0,40 [95%BI - 0,93 tot 1,73].	Gemiddeld aantal uitgevoerde vingerprikken nam af van gemiddeld 3,8 (SD 1,4) per dag bij baseline naar gemiddeld 0,3 (SD 0,7) in te FGM groep. Gemiddeld aantal scans per dag in de FGM groep was 8,3 (SD 4,4) per dag (mediaan 6,8). Er was geen verschil in het aantal scans per dag uitgevoerd door mensen < 65 of ≥ 65 jaar; gemiddeld 8.1 (SD 4.6) scans per dag (mediaan 6.8) vs. 8.5 (SD 4.1) (mediaan 6.9), respectievelijk, p = 0.6627. De controle groep rapporteerde gemiddeld 3,8 (SD 1,5) vingerprikken per dag bij baseline en gemiddeld 3,8 (SD 1,9) vingerprikken per dag na zes maanden.	Betere resultaten in interventiegroep tov controlegroep	Zes deelnemers in de interventiegroep (4%) rapporteerden negen bijwerkingen voor dragen van de sensor (twee ernstige, zes matige, één milde). Dit waren sensor-adhesieve reacties, voornamelijk behandeld met topische preparaten. Allen werden opgelost. Symptomen die verwacht werden komen overeen met symptomen die normaal worden ervaren bij het testen van bloedglucose-vingerprikken, bijv. Pijn, bloeden, blauwe plekken. Er waren 158 geanticipeerde sensorplaatsing- symptomen waargenomen voor 41 (27,5%) interventie en 9 (12,0%) controle deelnemers. Deze symptomen waren voornamelijk (63%) als gevolg van de sensormethode (erytheem, jeuk en uitslag) en verdwenen zonder behandeling.	Studie gesponsord en gefinancierd door fabrikant (Abbott) Lange termijn data (12 maanden) zijn apart gerapporteerd, maar data zijn alleen verzameld voor de interventie-arm Alle auteurs hebben honoraria of sponsoring ontvangen voor consultatie of lezingen door Abbott Diabetes Care Drie van de zes auteurs ontvangen honoraria van voornamelijk farmaceutische bedrijven.

Eerste auteur, jaar van publicatie Type onderzoek	PICOT	HbA1c (%)	Episodes/tijd in hypoglykemie in 24 uur	Tijd in normaalwaarden in 24 uur	Aantal bloedglucosemetingen Aantal scans (alleen interventiegroep)	Kwaliteit van leven	Complicaties/bijwerkingen	Commentaar
Oskarsson et al. 2018 Subgroep IMPACT trial (RCT) EU (multicenter) NCT02232698	P: Volwassen (18+) met goed gecontroleerde DM type 1 (HbA1c ≤ 58 mmol/mol) met MDI* I: FGM + vingerprikken (n = 81) C: vingerprikken (n = 79) O: verandering in tijd in hypoglykemie (<3,9 mmol/L) tussen baseline en 6 maanden T: 6 maanden	MD voor HbA1c na zes maanden was 0,02 [95%BI -0,13;0,18].	MD voor het aantal episodes hypoglykemie in 24 uur na zes maanden was -0,59 [95%BI -0,78 tot -0,40]. MD voor tijd in hypoglykemie in 24 uur na zes maanden was -1,65 [95%BI -2,21 tot -1,09].	MD voor tijd in normaalwaarden in 24 uur na zes maanden was 0,9 [95%BI 0,2 tot 1,7].	Het gemiddeld aantal uitgevoerde vingerprikken nam af van gemiddeld 5,5 (SD 2,0) per dag bij baseline naar gemiddeld 0,5 (SD 1,0) in te FGM groep. Gemiddeld aantal scans per dag in de FGM groep was 15,1 (SD 6,9) per dag. De controle groep rapporteerde gemiddeld 5,6 (SD 1,9) vingerprikken per dag bij baseline en gemiddeld 5,5 (SD 2,6) vingerprikken per dag na zes maanden.	DQoL tevredenheid met behandeling, DTSQ overall tevredenheid, ervaren hypoglykemieën en hyperglykemieën waren significant verbeterd vergeleken met controles. Hypoglykemie angst gedrag en DDS score was vergelijkbaar voor beide groepen	Er waren in totaal 178 incidenten, ervaren door 85 deelnemers (52% in elke groep) ernstige incidenten bij 8 deelnemers (4 in elke arm). Allen niet gerelateerd aan de studie. 5 hypoglykemie gerelateerde ernstige incidenten, 1 in de interventie en 4 (drie deelnemers) in de controle groep. 8 incidenten bij 6 deelnemers uit de interventiegroep waren gerelateerd aan FGM, en hiervan zijn vier deelnemers gestopt met deelname. Er waren 144 sensor gerelateerde symptomen bij 34 deelnemers: pijn, oedeem, verharding huid, roodheid, jeuk en uitslag	Studie gesponsord en gefinancierd door fabrikant (Abbott) Alle auteurs hebben honoraria of sponsoring ontvangen voor consultatie of lezingen door Abbott Diabetes Care. Vier van de zes auteurs ontvangen honoraria van voornamelijk farmaceutische bedrijven.
G4 Yaron et al. 2019 RCT Israël (2 centers) NCT02809365	P: volwassenen (30-80 jaar) met DM type 2 met MDI I: FGM (n=53) C: vingerprikken (n=48) O: patiënttevredenheid T: 10 weken	MD voor %HbA1c na 10 weken was -0,49 [-0,81 tot -0,17]	MD voor het aantal episodes hypoglykemie in 24 uur na 10 weken was -0,17 [-0,88 tot 0,54] MD Ervaren frequentie van hypoglykemie 0,66 [0,03 tot 1,29]	Niet gerapporteerd	Aantal SMBG niet gerapporteerd Gemiddeld aantal scans per dag in de interventiegroep was 11,44 (SD 7,76)	MD patiënttevredenheid met DTSQ: 0,29 [-0,06 tot 0,64]	Niet gerapporteerd	Studie gesponsord en gefinancierd door fabrikant (Abbott) 9 van de 12 auteurs geven regelmatig consulten aan patiënten van het Diabetes Medical center, waarvan Geffen Medical

Eerste auteur, jaar van publicatie Type onderzoek	PICOT	HbA1c (%)	Episodes/tijd in hypoglykemie in 24 uur	Tijd in normaalwaarden in 24 uur	Aantal bloedglucosemetingen Aantal scans (alleen interventiegroep)	Kwaliteit van leven	Complicaties/bijwerkingen	Commentaar
								Ltd., FSL distributeur, gedeeltelijk eigenaar is

Bijlage 7 – Kwaliteitsbeoordeling

Beoordeling RCT's met de 'Cochrane Risk of Bias tool'

	IMPACT-trial	REPLACE-trial	Yaron et al.
1. Was de toewijzing van de interventie aan de patiënten gerandomiseerd?	Ja, ratio 1:1	Ja, ratio 2:1	Ja, 1:1
2. Degene die patiënten insluit hoort niet op de hoogte te zijn van de randomisatievolgorde. Was dat hier het geval?	Ja, central interactive web response using the biased-coin minimisation method	Ja, central interactive web response using the biased-coin minimisation method	Niet beschreven
3. Waren de patiënten en de behandelaars geblindeerd voor de behandeling?	Nee	Nee	Nee
4. Waren de effectbeoordelaars geblindeerd voor de behandeling?	Nee, voor subjectieve maten Ja, voor objectieve maten	Nee, voor subjectieve maten Ja, voor objectieve maten	Nee, voor subjectieve maten Ja, voor objectieve maten
5. Waren de groepen aan het begin van de trial vergelijkbaar? Indien nee: is hiervoor in de analyses gecorrigeerd?	Ja, met uitzondering van man vrouw verdeling statistisch significant verschillend	Ja	Nee, er is een verschil in HbA1c en statine behandeling.
6. Is van een voldoende proportie van alle ingesloten patiënten een volledige follow-up beschikbaar? Indien nee: selectieve loss-to-follow-up voldoende uitgesloten?	Ja	Ja	Nee; voor KvL is uitval in controle groep 25% en in interventiegroep 14%.

7. Zijn alle ingesloten patiënten geanalyseerd in de groep waarin ze waren gerandomiseerd?	Ja, ITT analyse	Ja, ITT analyse	Ja, ITT-analyse
8 Zijn de groepen, afgezien van de interventie, gelijk behandeld?	Ja	Ja	Ja
9. Is selectieve publicatie van resultaten voldoende uitgesloten?	Nee	Nee	Nee
10. Is ongewenste invloed van sponsoren voldoende uitgesloten?	Nee, studie gesponsord door Abbott; twee auteurs zijn consultant van een of meerdere fabrikanten	Nee, studie gesponsord door Abbott; meerder auteurs zijn consultant en betaald door Abbott	Nee, studie is gesponsord door Abbott; er wordt vermeld dat deze sponsoring geen invloed heeft gehad op de data collectie, analyse of presentatie van de data. De auteurs gaven consulten aan patiënten die behandeld werden in een medisch centrum dat gedeeltelijk in handen is van de FreeStyle Libre-distributeur in Israël.

Bijlage 8 – Beoordeling Risk of bias

Risk of bias IMPACT-trial

De methodologische kwaliteit van de IMPACT-trial is beoordeeld aan de hand van de "Cochrane Risk of Bias tool". De randomisatieprocedure wordt beperkt beschreven. Patiënten die op basis van de inclusiecriteria in aanmerking kwamen voor de studie werden gerandomiseerd in een verhouding van 1: 1 door een centraal interactief web-respons-systeem (IWRS) met behulp van de 'biased-coin minimalisation method'; studiecentrum en type insuline-toediening waren prognostische factoren. Deelnemers, onderzoekers en stafleden waren niet gemaskeerd voor groepstoewijzing. Op basis van de poweranalyse waren 178 deelnemers vereist om een verschil van 30% op de primaire uitkomstmaat aan te kunnen tonen; uiteindelijk zijn 241 deelnemers gerandomiseerd. De groepen waren bij aanvang van de studie vergelijkbaar op de baseline karakteristieken, met uitzondering van geslacht. De data-analyses zijn uitgevoerd door een contract onderzoeksorganisatie (ICON; Dublin, Ireland) beheerd door Abbott Diabetes Care. De primaire uitkomstmaat en alle secundaire uitkomstmaten werden beoordeeld in de volledige analyse-set, inclusief alle gerandomiseerde deelnemers behalve degenen die een positieve zwangerschapstest tijdens de onderzoeksperiode hadden (n = 2). Veiligheidsresultaten werden geanalyseerd in alle deelnemers. De studie is geregistreerd op trial.gov onder NCT02232698. De primaire uitkomstmaat is niet gewijzigd gedurende de studieperiode. De secundaire uitkomsten zijn wel gewijzigd binnen deze periode. Abbott Diabetes Care (sponsor van de studie) heeft het studieprotocol in samenwerking ontworpen met de hoofdonderzoeker in elk land en leverde alle studiematerialen. Abbott Diabetes Care was betrokken bij het verzamelen van gegevens en het rapporteren van resultaten, maar was niet betrokken bij de interpretatie van de auteurs of schriftelijk tekst. Abbott gaf goedkeuring om het manuscript in te dienen voor publicatie. De corresponderende auteur had volledige toegang tot alle gegevens in de studie en was, samen met alle auteurs, definitief verantwoordelijk voor het besluit om het manuscript voor publicatie in te dienen. De studie is gefinancierd door Medtronic met een onbeperkte subsidie waarvan het salaris van de coördinerende klinisch onderzoeker is betaald.

Risk of bias Oskarsson 2018

Oskarsson 2018 is gebaseerd op de IMPACT-trial (Bolinder 2016). De methodologische kwaliteit van deze studie is op alle onderdelen gelijk aan die van Bolinder (2016).

Risk of bias REPLACE-trial

De methodologische kwaliteit van de REPLACE trial is beoordeeld aan de hand van de "Cochrane Risk of Bias tool". De randomisatieprocedure wordt beperkt beschreven. Patiënten werden centraal gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 door een interactief web-respons-systeem (IWRS) met behulp van de 'biased-coin minimalisation method'; studiecentrum en type insuline-toediening waren prognostische factoren. Deelnemers, onderzoekers en stafleden waren niet gemaskeerd voor groepstoewijzing. Op basis van de poweranalyse waren 210 deelnemers vereist om een verschil van 3.8 mmol/mol (35%) in HbA1c te kunnen tonen; uiteindelijk zijn 224 deelnemers gerandomiseerd. De groepen waren bij aanvang van de studie vergelijkbaar op de baseline karakteristieken. De data-analyses zijn uitgevoerd door een contract onderzoeksorganisatie (ICON; Dublin, Ireland) beheerd door Abbott Diabetes Care. De primaire uitkomstmaat en alle secundaire uitkomstmaten werden beoordeeld in de volledige analyse-set, inclusief alle gerandomiseerde deelnemers behalve degenen die een positieve

zwangerschapstest hadden tijdens de onderzoeksperiode (n = 0). Veiligheidsresultaten werden geanalyseerd in alle deelnemers. De studie is geregistreerd op trial.gov onder NCT02082184. De primaire uitkomstmaat is niet gewijzigd gedurende de studieperiode. Abbott Diabetes Care (sponsor van de studie) heeft het studieprotocol in samenwerking ontworpen met de hoofdonderzoeker in elk land en leverde alle studiematerialen. Abbott Diabetes Care was betrokken bij het verzamelen van gegevens en het rapporteren van resultaten, maar was niet betrokken bij de interpretatie van de auteurs of het schrijven van de tekst. Abbott gaf goedkeuring om het manuscript in te dienen voor publicatie. De corresponderende auteur had volledige toegang tot alle gegevens in de studie en was, samen met alle auteurs, definitief verantwoordelijk voor het besluit om het manuscript voor publicatie in te dienen. De studie is gefinancierd door Medtronic met een onbeperkte subsidie waarvan het salaris van de coördinerende klinisch onderzoeker is betaald.

Risk of bias Yaron 2019.

De methodologische kwaliteit van deze trial is beoordeeld aan de hand van de "Cochrane Risk of Bias tool". De randomisatieprocedure (1:1) wordt niet beschreven. Deelnemers, onderzoekers en stafleden waren niet gemaskeerd voor groepstoewijzing. Op basis van de poweranalyse waren 100 deelnemers vereist om een verschil van 0,5% (5,5 mmol/mol) in HbA1c te kunnen tonen. Hierbij werd rekening gehouden met 15% uitval, drop out, onvolledig ingevulde vragenlijsten of technische of bijwerkingen van de FGM. Uiteindelijk zijn 101 deelnemers gerandomiseerd. Aan het einde de studie hebben 81% van de patiënten de vragenlijsten volledig ingevuld. De groepen waren bij aanvang van de studie vergelijkbaar op de baseline karakteristieken met uitzondering van HbA1c en statin behandeling. De medische gegevens en specifiek HbA1c werden geanalyseerd volgens ITT principe, waarbij missende waarden werden geïmputeerd volgens 'last observation carried forward methode'.

De studie is geregistreerd op trial.gov onder NCT02809365. De primaire uitkomstmaat is niet gewijzigd gedurende de studieperiode. De studie is gefinancierd door Abbott. Abbott zou geen invloed hebben gehad op data collectie, analyse of presentatie van data.

Bijlage 9 – Reacties van partijen op conceptstandpunt



Zorginstituut Nederland
T.a.v. de Wetenschappelijke Adviesraad
Postbus 320
1110 AH DIEMEN

Verzonden per e-mail naar: achorus@zinl.nl

Ons kenmerk
2019-05829/WSJW

Datum
5 november 2019

Onderwerp: **Beantwoording vragen van de WAR over FGM**

Geachte leden van de Wetenschappelijke Adviesraad,

FGM/CGM verbetert effectief de kwaliteit van leven voor mensen met diabetes die intensieve insulinothérapie nodig hebben. Daarvan is DVN overtuigd op basis van de verzamelde ervaringen vanuit onze achterban: mensen met diabetes, en de FLARE-NL1 studie.

Zelfmanagement is basis voor goede bloedglucosewaarden

Zelfmanagement is basis voor de kwaliteit van leven voor mensen die insulinothérapie nodig hebben. Bij intensieve insulinothérapie staat de patiënt zelf aan het roer. Hij is zelf verantwoordelijk voor het continu binnen veilige grenzen houden van zijn bloedglucosewaarden. Er zijn minimaal 42 factoren waarvan bekend is dat ze invloed hebben op de bloedglucosewaarden: onder andere de insulinedosis, de hoeveelheid koolhydraten of mate van beweging, stress, uren slaap, omgevingstemperatuur, pijn, ontsteking, medicijnen, menstruatiecyclus etc.

Uit door u aangehaald wetenschappelijk onderzoek blijkt dat de meest frequente verbetering bij gebruik van FGM/CGM, hetgeen het risico op complicaties vermindert,

Inzicht in de trend verbetert zelfmanagement

Prikken is een momentopname. Op basis van dit moment moeten mensen met diabetes een beslissing nemen om de daaropvolgende uren hun bloedglucosewaarde op het gewenste niveau te krijgen of te houden. Het zien van een trendlijn, en het glucoseverloop in de voorafgaande uren, helpt mensen bij het nemen van de juiste beslissingen. FGM/CGM (meer gemeten waarden) betekent dat mensen beter in staat zijn tot zelfmanagement, daardoor hun waarden beter in balans houden en meer effectief aan hun behandeling werken.

Prikken is pijnlijk en niet altijd mogelijk

Zonder gebruik van FGM of CGM moeten mensen met intensieve insulinothérapie 24 uur per dag 365 dagen per jaar in hun vingers prikken. Dit is zeer pijnlijk en ook niet altijd mogelijk en zeker niet onvoorzorgd op alle momenten van het dagelijks leven.

Postadres
Postbus 470
3830 AM Leusden

Bezoekadres
Fokkerstraat 17
3833 LD Leusden

Telefoon
033 463 05 65
Fax
033 463 09 30

www.dvn.nl
info@dvn.nl

Bank
Postbank 40.12.46
ING 65.27.30.000
K&K Gooi- en Eemland
40476341



Voorkomen van complicaties

Schommelingen in glucosewaarden zijn normaal, maar de uitschieters van een hypoglykemie of een hyperglykemie die mensen met diabetes ervaren zijn een aanslag op lijf en geest. Hoe vaker dit voorkomt, hoe meer risico er is op het ontstaan van complicaties als nierschade, oogproblematiek, neuropathie en voetproblemen en hart- en vaatproblemen. Uit door u aangehaald wetenschappelijk onderzoek blijkt dat de meefrequentie verbetert bij gebruik van FGM/CGM. Dat betekent dat mensen beter in staat zijn tot zelfmanagement en een stabielere bloedglucosewaarden kunnen bereiken (time in range). Hiermee reduceert het risico op het ontwikkelen van complicaties op korte en lange termijn en dat is kosten-effectief.

Resultaten vragenlijst

Belangrijke uitkomsten van de DVN-vragenlijst in de FLARE-NL 1 bij FGM-gebruikers met een goed HbA1c (<58mmol/mol), brengen wij u hier graag onder de aandacht. Het managen van de bloedglucosewaarden gaat beter als dat zonder vingerprikken kan:

- Meten van glucose vóór het in de auto stappen: 'meestal' of 'altijd' gaat bij gebruik van FGM (i.p.v. vingerprikken) omhoog van 43% naar 85% (grote veiligheid voor bestuurder en andere weggebruikers)
- Na 12 maanden sport: 46% van de respondenten meer dan voor het gebruik van de FGM (wijst op minder angst voor hypo's als gevolg van sporten)
- 99% bog rijpt zijn of haar glucoseschommelingen beter (de extra informatie maakt het achterhalen van mogelijke oorzaken eenvoudiger)
- 91% vindt het gemakkelijker om glucose rond de maaltijd te regelen (de extra informatie leert hoe snel, en op welk moment de glucosewaarde bij welke voeding stijgt, zodat meer of minder, of juist eerder of later voor de maaltijd insuline toegediend moet worden)
- 88% past de insulinedoseringen vaker aan (men voelt zich zekerder om actief te reageren op de gemeten waarden)
- 84% zegt minder hypoglykemie te kennen (hypo's zijn een permanente dreiging, die alertheid, stemming, productiviteit, zelfbeheersing, kwaliteit van slaap, en bewustzijn negatief beïnvloeden, daarnaast verstoren hypo's de glucoseregulatie in de daaropvolgende uren/dagdelen, waarin mensen zich ook 'brak' voelen en maken dat mensen uit angst daarvoor hogere bloedglucosewaarden accepteren)
- 80% zegt minder ernstige hypoglykemie te hebben (minder ernstige hypo's heeft direct gevolg op bovengenoemde punten, daarnaast vragen ernstige hypoglykemie hulp van derden of opname op de SEH en een grotere kans op hypo's in het daaropvolgende etmaal of langer doordat die pas bij lagere waarden wordt opgemerkt aan lichamelijke signalen)
- 63% rapporteert dat zijn of haar relatie/ gezin/ omgeving zich minder zorgen maakt over de diabetes. (Ontregelingen van de bloedglucosewaarden zijn voor huisgenoten vaak een bron van zorgen. Niet zelden stellen zij zich op als 'diabetes-politie' hergeen de kwaliteit van de relaties niet ten goede komt)

Conclusie

DVN is van mening dat de FGM/CGM bewezen effectief is voor mensen met intensieve insulinetherapie op gebied van vergroten van kwaliteit van leven en verbeteren van zelfmanagement. Dit blijkt uit het genoemde FLARE-NL1 onderzoek, de ervaringen van mensen met diabetes en gezond verstand.

Wij begrijpen dat de WAR/ZIN mogelijk vanuit 'stand der wetenschap' vindt dat het nog niet geheel wetenschappelijk bewezen is. DVN, redeneert vanuit "de praktijk", is van mening dat er genoeg informatie op tafel ligt dat het plausibel is dat de FGM/CGM de kwaliteit van leven verbetert. Daarom is uitbreiding van de vergoeding voor alle mensen met intensieve insulinetherapie (type 1 en 2) op zijn plaats.

Postadres
Postbus 470
3830 AM Leusden

Bezoekadres
Fokkersstraat 17
3833 LC Leusden

Telefoon
033 463 0566
Fax
033 463 0930

www.dvn.nl
info@dvn.nl

Bank
Postbank 40.12.46
ING 65.27.30.000
Kvk Gooi- en Eemland
40476341



Indien de WAR een nader onderzoek verlangt, stellen wij een voorlopige toelating tot het oorspakkot voor. Er kan dan aanvullend onderzoek worden toegevoegd gedurende de termijn van voorlopige toelating. In deze periode kan mogelijk het voordeel van een prijsverlaging van de in Nederland op de markt zijnde FGM worden gerealiseerd.

Uiteraard is DVN bereid tot toelichting en meedenken om tot een oplossing te komen.

Met vriendelijke groet,
Diabetesvereniging Nederland

Dr. D.P.J. (Dedari) Schmidt
Directeur a.i.

Bijlagen:

- DVN reactie op gestelde vragen
- Bijlage DVN reactie

Postadres
Postbus 470
3830 AM Leusden
Bezoekadres
Fokkestraat 17
3833 LD Leusden

Telefoon
033 463 05 65
Fax
033 463 09 30

www.dvn.nl
info@dvn.nl

Bank
Postbank 40.12.46
ING 65.27.30.000
KvK Gooi- en Eemland
40476341

Reactie op gestelde vragen

Effectiviteit

A. Inhoudelijk

- Kunt u zich vinden in de conceptbeoordeling?
Nee, wij sluiten ons aan bij de gegeven reactie van de medici, verwoord door dr. Semé. Deze is separaat toegestuurd.
- Hebben wij relevante (peer-reviewed) wetenschappelijk artikelen gemist of ten onrechte uitgesloten?
Er is nog een publicatie van Nederlands onderzoek onder beoordeling van het BMJ, publicatie wordt rond de jaarwisseling verwacht. Wij wijzen ook nog op de COMISAIR studie (Jan Soupal et al, Diabetes Care 19-0888)
- Gevraagd naar de Stand van Wetenschap en Praktijk, missen wij in uw oordeel de positieve ervaring van de mensen met diabetes die intensieve insulinetherapie volgen. **Wij verwijzen hier naar de brief van DVN d.d. 5 november 2019**
- Hebben wij de wetenschappelijke artikelen inhoudelijk op de juiste manier geïnterpreteerd?
DVN sluit zich aan bij het antwoord van de medici verwoord door dr. Semé.

Specifieke vragen aan de beroepsgroepen en patiëntenvereniging:

- Kunt u (wetenschappelijke) onderbouwing aanleveren in een Word-document (maximaal 1 A4, inclusief referenties) over:
 - I. Het belang van controle op hypo's en normaalwaarden als personen reeds goed ingesteld zijn op HbA1c?

Het bereiken van een goede HbA1c waarde (een gemiddelde van waarden over 3 maanden) vraagt dagelijks meervoudig prikken, meten, regelen, bijsturen en evalueren. Een bereikte HbA1c waarde varieert en is geen eindpunt dat vanzelfsprekend blijvend is, het is eerder een balans die een mens met diabetes dag in, dag uit optimaal probeert te houden. Om een goede HbA1c waarde mogelijk te maken moet 7 tot 15 maal per dag gemeten worden. Men zou dit moeten doen om de kans op zowel acute als lange termijn complicatie te beperken. Deze verplichting om veelvuldig te meten resulteert in soms moeten meten in het openbaar, onder ongunstige omstandigheden (slecht verlichte ruimte, onhygiënische ruimtes, geen mogelijkheid om handen te wassen waardoor etensresten de waarde beïnvloeden, koude vingers) en uiteindelijk zeer pijnlijke vingers.

Uit angst voor en bij het streven naar om hypoglykemie te voorkomen, accepteren veel mensen met diabetes hogere bloedglucosewaarden. Dit vergroot de kans op complicaties op langere termijn. Door de continue monitoring worden mensen minder overvallen door de hypoglykemie, doordat de daling al vroeg gesignaleerd kan worden. Een hypo brengt het hele lijf in een crisissituatie. Sommige mensen voelen het aankomen, doordat ze gaan zweten, beven, zich besluiteloos voelen of concentratieproblemen krijgen en wazig zien, soms merkt de omgeving het op doordat het humeur onverklaarbaar omslaat, of het lijkt of de persoon overmatig alcohol heeft gedronken, of zich verward gedraagt.

Sommige voelen het helemaal niet aankomen (hypo-unawareness), en worden op de spoedeisende hulp weer wakker.



Door te meten met een vingerprik in een hypo situatie, wat al niet meer makkelijk verloopt door de verplichte handelingsvolgorde, krijgt men een waarde, maar is niet duidelijk of de waarde nog steeds dalende is, of al stijgt. Een FGM geeft die informatie wel. De keuze voor de actie die de patiënt moet nemen is dan duidelijk.

Een "goede" HbA1c waarde van 7,5 mmol/mol, kan ook het resultaat zijn van iedere dag hypers en hypo's die elkaar afwisselen. Het moge duidelijk zijn dat dan de kwaliteit van leven abominabel is. Heel frequent meten (is veel vingerprikken) is een oplossing maar dat is zeer pijnlijk, je hebt geen vingers meer over die niet kapot zijn. Het kunnen reduceren van het aantal hypers en hypo's met als voordeel een veel minder ellendig gevoel en beter kunnen functioneren is direct kwaliteit verhogend.

- II. De relatie tussen (schommelingen in) glucosewaarden, zoals hypoglykemie en normoglykemie en late termijn complicaties (al dan niet uitgedrukt in HbA1c)?

Schommelingen in glucosewaarden zijn normaal, echter de uitschieters van een hypoglykemie of een hyperglykemie die mensen met diabetes ervaren zijn een aanslag op je lijf en geest direct maar ook op het ontstaan van complicaties als nierschade, oogproblematiek, neuropathie en voet problemen en hart en vaatproblemen.

- III. De relatie tussen vingerprikken en kwaliteit van leven?

Kwaliteit van leven is een subjectief begrip. Het zegt iets over hoe een persoon zijn of haar lichamelijke, psychische en sociale functioneren ervaart. Met vingerprikken moet een mens met diabetes dagelijks zijn welbevinden beïnvloeden door zijn bloedglucose te reguleren. Iedere dag zoveel keer prikken als de dokter voorschrijft doen mensen niet omdat de pijn en het ongemak van steeds de procedure van prikken hun welbevinden nadelig beïnvloedt. Mensen met diabetes kiezen daarom liever voor wat hogere bloedglucosewaarden om hypo's te voorkomen.

Vaker kunnen aflezen van bloedglucosewaarde, een trendpijl en voorafgaande verloop leidt tot beter inzicht en doelmatiger zelfmanagement (zie bijlage DVN vragen Flare-NL1) resulterend in een hogere kwaliteit van leven.

- IV. Het feit dat in de beoordeelde studies geen effect te zien is op kwaliteit van leven?

DVN verwijst hiervoor naar de BMJ publicatie die binnenkort wordt verwacht, en naar onze separaat toegestuurde brief

In deze beoordeling gaan we uit van een meerwaarde van de FGM ten opzichte van vingerprikken voor alle cruciale uitkomstmaten. Dit betekent dat we een groter effect willen zien voor FGM ten opzichte van vingerprikken. Vindt u dit terecht of vindt u dat we moeten uitgaan van gelijke waarde? Kunt u dit motiveren?

Uit alle voorhanden-zijnde gegevens, blijkt dat bij het overstappen van vingerprikken naar FGM dat de gebruikers met een hoog HbA1c een beter HbA1c bereiken, en gebruikers met veel hypoglykemie, minder



hypoglykemie ervaren. Dit bereiken zij door frequenter te kunnen/willen meten.

De vergelijkbaarheid van de resultaten/effecten voor patiënten met diabetes type 1 en patiënten met type 2 met een intensief insulineschema (basaal-bolus)? Of betreft dit twee verschillende patiëntpopulaties met elk hun eigen ziektebeloop? Is co-morbiditeit bij patiënten met diabetes type 2 van invloed op de gevonden effecten/resultaten?

Het betreft twee aparte patiënten-populaties met elk hun eigen ziektebeloop. De overeenkomst zit wel in intensieve insuline therapie, het vaak moeten prikken, de pijn beleving en verdere impact op het dagelijks leven.

B. Uitvoering standpunt

Zoals aangegeven neemt het Zorginstituut nog geen standpunt in, omdat conform ons proces, eerst partijen in de gelegenheid worden gesteld inhoudelijk een bijdrage te leveren aan de beoordeling. Niettemin verzoeken wij u omwille van de tijdsdruk toch vooruitlopend op een besluit antwoord te geven op de volgende vragen:

- Voorziet uw organisatie problemen bij de uitvoering mocht dit een positief besluit worden? Zo ja, welke problemen voorziet u dan? En, welke oplossing(en) ziet u hiervoor?

Geen problemen

C. Kostenraming

Voor de financiële paragraaf van het uiteindelijk standpunt maken we een schatting van de kosten. In het kader hiervan hebben wij de volgende vragen:

- Kunt u een schatting geven van het aantal patiënten met type 1 diabetes en aantal patiënten met type 2 diabetes met een intensief insulineschema dat per jaar in Nederland in aanmerking komt voor FGM? Zo ja, kunt u aangeven op basis van welke bron(nen) u tot deze schatting komt?
- Als het aantal bekend is, vindt er dan een substitutie-effect plaats ten opzichte van vingerprikken in termen van reductie van strips en lancetten? Kunt u dit (wetenschappelijk) onderbouwen? En zo ja, kunt u dan een schatting geven voor zowel type 1 diabetes als voor type 2 diabetes van hoe groot dit substitutie-effect is?

Ja, er vindt dan een substitutie-effect plaats ten opzichte van vingerprikken in termen van reductie van strips en lancetten. In de studies leidt FGM tot een afname van stripegebruik met 90.9% (type 1 diabetes) en 89.5% (type 2 diabetes). In de praktijk zal dat mogelijk iets minder zijn, omdat op dit moment patiënten wordt geadviseerd om bij afwijkende sensoruitslagen dit te controleren met een vingerprik.

- Als u daarnaast nog opmerkingen, aanvullende argumenten enz. heeft, relevant voor de kostenraming, horen wij dat ook graag.

I. Ziekteverzuim gaat omlaag.

II. Minder acute presentaties met diabetes-gerelateerde op de SEH

III. T.z.t. mogelijk uitsparen duurere CGM-systemen

IV. Effectievere consultvoering, waardoor extra consulten niet nodig zijn



Bijlage DVN reactie

Integraal in de FLARE-NL1 zijn vragen van DVN meegenomen. Hieronder treft u uitkomsten van een selectie hiervan, bij personen met intensieve insulinetherapie met een goed HbA1c (= HbA1c $\leq 58\text{ mmol/mol}$)

Gegevens DVN vragenlijst

Binnen deze analyse worden de uitkomsten van de DVN vragenlijst per vraag en zonder verder filter weergegeven.

1. In hoeverre vormt de aanwezigheid van anderen een drempel om de bloedglucosewaarde te meten, dan wel te scannen.

Voorafgaande aan de start (N=205)

Geen drempel om te meten 30 %

Na 12 maanden FSL (N= 152)

Geen drempel om te scannen 80 %

2. Ik kan besluiten wat ik het best kan doen op basis van een gemeten waarde/ als ik een waarde, een trend van de waarde en de voorafgaande 8 uur gescand heb.

Voorafgaande aan de start (N=205)

Gaat uitstekend 27 %

Na 12 maanden FSL (N= 152)

Gaat uitstekend 67%

3. Mijn bloedglucose bepalen/ mijn glucose scannen in een slecht verlichte ruimte lukt me ...

Voorafgaande aan de start (N=205)

Niet, dus doe ik het maar niet 6 %

Gaat uitstekend = Meestal/Altijd 53 %

Na 12 maanden FSL (N= 152)

Niet, dus doe ik het maar niet 1%

Gaat uitstekend = Meestal/altijd 91%

4. Een bloedglucose bepalen wanneer mijn handen koud zijn, is (dit betreft een vraag bij de start van de interventie)...

Voorafgaande aan de start (N=205)

Koude handen is

geen probleem 15%

hinderlijk 44%,

een probleem 22%,

groot probleem 13%.

6% gebruikte de FSL al langer en kon het zich niet meer herinneren. FSL register analyse bij T1DM en HbA1c $\leq 58\text{ mmol/mol}$

5. Een bloedglucosewaarde bepalen als ik mijn handen vooraf niet kan wassen is (dit betreft een vraag bij de start van de interventie)...

Voorafgaande aan de start (n=205)

Niet kunnen wassen

Een probleem dan meet ik maar niet 3%

Een probleem, maar dan meet ik toch wel 54 %

Mijn handen zijn nooit vuil 25%

Heb altijd iets bij me om handen schoon te maken 12%

6 % gebruikte de FSL al langer en kan het zich niet meer herinneren

6. hoe vaak meet/scant u uw waarde voor u aan het verkeer deelnam als bestuurder (tussen 60 en 0 minuten voor vertrek)



Voorafgaande aan de start (N=205) Na 12 mnd FSL (N=152)

Nooit 8 %	2%
Soms 33 %	7%
Meestal 23%	24%
Altijd 26 %	61 %
NVT 7 %	6%

3% Gebruikt FSL al langere tijd en kan het zich niet meer herinneren.

7. Door de FSL beweeg/sport ik ...

Na 12 maanden FSL (N= 152)

Meer 46%
Minder 0%
Maakt geen verschil 54%

8. Door de FSL kan ik mijn glucoseschommelingen.....

Na 12 maanden FSL (N=152)

Beter begrijpen 99%
Slechter begrijpen 0%
Maakt niet uit 1% FSL register analyse bij T1DM en HbA1c \leq 58 mmol/mol
12

. Door de FSL heb ik meer/minder hypo's

Na 12 maanden FSL (N=152)

Meer hypo's 2%
Minder hypo's 84%
Maakt geen verschil 14%

10. Door de FSL zijn mijn hypo's ernstiger/minder ernstig

Na 12 maanden FSL (N=152)

Ernstiger 1%
Minder ernstig 88%
Maakt geen verschil 11%

11. Door de FSL is het reguleren van mijn glucose rond een maaltijd....

Na 12 maanden FSL (N=152)

Makkelijker 91%
Moeilijker 0%
Maakt niet uit 9%

12. Door de FSL heb ik mijn insuline-dosisaangepast

Na 12 maanden FSL (N=152)

Vaker 86%
Minder vaak 7%
Maakt geen verschil 7 %

13. Door gebruik van de FSL zijn mijn huisgenoten...

Na 12 maanden FSL (N= 152)

Heel ongerust over mijn glucose 1%
Bezorgder over mijn glucose 1%
Niet meer of minder bezorgd over mijn glucose 18%
Minder bezorgd over mijn glucose 63%
Huisgenoten bemoeien zich niet met mijn diabetes 5%



Ik heb geen huisgenoten 12%

14. Hoe groot is de kans dat u de FSL aan anderen die insuline gebruiken zou aanraden?

Na 12 maanden FSL (N=152)

Heel groot 80%

Groot 16%

Redelijke kans 3%

Klein 1%

Zeer klein 0%



Zorginstituut Nederland
Sector Zorg
T.a.v. Dr. I.B. de Groot
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen

Stationsplein 199 | 3818 LE Amersfoort
T 033 448 0845 | info@diabetesfederatie.nl
F 033 462 3053 | www.diabetesfederatie.nl

Amersfoort, 5 november 2019

Ref.: NDF 2019-017

Betreft: Consultatie conceptstandpunt effectiviteit en kosteneffectiviteit FGM versus vingerprikken

Geachte mevrouw De Groot,

Op maandag 14 oktober 2019 ontvingen we de conceptbeoordelingen van de effectiviteit en kosteneffectiviteit 'Flash Glucose Monitoring (FGM) bij personen met diabetes mellitus met een intensief insulineschema' ter consultatie, waarvoor dank. Allereerst willen we onze waardering uitspreken voor de inspanning waarmee de conceptbeoordelingen tot stand zijn gekomen.

Wij hebben onze leden gevraagd om een reactie op de conceptbeoordelingen. Een aantal van onze leden is direct betrokken geweest bij dit traject en is separaat geconsulteerd. Deze leden hebben aangegeven zelf te reageren op uw verzoek. Voor de inhoudelijke beantwoording van uw vragen, met name de specifieke vragen aan de beroepsgroepen en patiëntenvereniging, verwijzen wij u naar hun reactie, die wij van harte ondersteunen.

Ten aanzien van de beantwoording van de inhoudelijke vragen willen wij graag het volgende toevoegen.

A. Inhoudelijk

- Kunt u zich vinden in de conceptbeoordeling? Nee.
- Hebben wij relevante (peer-reviewed) wetenschappelijk artikelen gemist of ten onrechte uitgesloten? Nee.
- Hebben wij de wetenschappelijke artikelen inhoudelijk op de juiste manier geïnterpreteerd? Nee. Het belang van zelfmanagement wordt in het concept-standpunt onderbelicht en onderschat.

Toelichting:

Steeds meer mensen hebben een chronische aandoening, het zorggebruik zal hierdoor de komende jaren enorm toenemen. De overheid doet een dringender beroep op de zelfredzaamheid van mensen, eigen regie en zelfmanagement krijgen steeds meer nadruk. Het accent in de rol van de zorgverlener verschuift. Het ondersteunen en coachen van de patiënt wordt steeds belangrijker, waar mogelijk ondersteund door technologie en e-health (RIVM. Een gezonder Nederland. Kernboodschappen van de Volksgezondheid Toekomstverkenning 2014).

Diabetes onderscheidt zich van veel andere chronische aandoeningen door de relatieve zwaarte van de zelfmanagementvereisten (NVAB, Richtlijnmodule Diabetes en arbeid, 2011) en zelfmanagementactiviteiten om de diabetes in het dagelijks leven in goede banen te leiden. Het wordt daarom ook wel beschouwd als één van de meest psychisch belastende chronische ziekten (Snoek FJ. De inzet van de medisch psycholoog bij de behandeling van diabetes mellitus, 2004).

de koepel die mensen met diabetes,
zorgverleners en onderzoekers verenigt



Bij mensen met insulineafhankelijke diabetes speelt zelfmanagement een grote rol bij het bereiken van een goede bloedglucoseregulatie. Het gaat hierbij om het zelf controleren van bloedglucosewaarden, het toedienen van insuline en zo nodig aanpassen van de doseringen en het aanpassen van voeding en/of beweging. Bij dit alles dient rekening te worden gehouden met schommelingen in bloedglucosewaarden; soort en hoeveelheid voeding, inspanning en stress. Dagelijks terugkerende handelingen die ervaring en discipline vereisen en die zich buiten een medische setting en veelal in de thuissituatie afspelen. De patiënt moet hierbij voor het grootste deel van de tijd zelf zijn ziekte zien te managen (NDF, Zelfmanagement en Zelfmanagementondersteuning als integraal onderdeel van de diabeteszorg, 2017).

FGM is een hulpmiddel voor het stimuleren van zelfmanagement door inzicht te bieden in de glucoseregulatie, waarna zo nodig aanpassingen plaats kunnen vinden van de dosering van insuline en voeding en/of beweging. U stelt zelf vast dat FGM bijdraagt aan het behalen van de gewenste meetfrequentie van glucosewaarden (6-10 keer per dag) bij patiënten met diabetes type 1 en type 2 met een intensief insulineschema en dat patiënten door de mogelijkheden die FGM biedt ten opzichte van vingerprikken beter hun ziekte kunnen managen. Kortom, FGM kan meer informatie genereren over glucosewaarden en patiënten maken hier ook gebruik van door vaker te meten.

Uit onderzoek is gebleken dat mensen met diabetes die moeite hebben met zelfmanagement meer last hebben van de klachten die door hun ziekte veroorzaakt worden, minder tevreden zijn over de kwaliteit van zorg en meer professionele zorg gebruiken (Nivel, Meer zorggebruik bij minder zelfmanagement, 2013). Het is dus van belang dat zelfmanagement makkelijker wordt gemaakt.

Ander onderzoek heeft laten zien dat bij mensen met een goede glykemische instelling en goede zelfmanagementvaardigheden de controlefrequentie in overleg met de patiënt omlaag kan. Dit kan leiden tot vermindering van zorggebruik, verlaging van de werkbelasting van personeel in de zorg, verlichting van de last voor mensen met diabetes en besparing van kosten (Wermeling PR, Gorter KJ, Stellato RK, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of 3-monthly versus 6-monthly monitoring of well-controlled type 2 diabetes patients: a pragmatic randomised controlled patient-preference equivalence trial in primary care (EFFIMODI study). *Diabetes Obes Metab*, 2014 Sept;16(9):841-9 en Wermeling PR, Janssen J, Gorter KJ, et al. Six-monthly diabetes monitoring of well-controlled patients: experiences of primary care providers. *Primary Care Diabetes*, 2013 Okt;7(3):187-91). Zelfmanagement is dus niet alleen belangrijk voor de patiënt zelf, maar ook voor de maatschappij als geheel.

Bij patiënten met een chronische aandoening wordt zelfmanagement in de toekomst steeds belangrijker. Nieuwe technologie zal dit verder ondersteunen (RIVM. Een gezond vooruitzicht. Kernboodschappen van de Volksgezondheid Toekomstverkenning 2018). Het ministerie van VWS bevordert zelfmanagement actief met als een van de middelen meer zelfmeting (thuis) door mensen met een chronische aandoening. Directe feedback op het eigen gedrag maakt het makkelijker en aantrekkelijker voor mensen om hun therapie te volgen (Ministerie van VWS, Kamerbrief over e-health en zorgverbetering, 2 juli 2014). FGM geeft directe feedback, bijvoorbeeld na eten of drinken of bij sporten, en daarmee meer inzicht wat het effect is op de glucosewaarden.

Mensen willen steeds meer de regie over hun eigen leven en gezondheid nemen en worden hier door de overheid ook nadrukkelijk op aangesproken. Door de voortschrijdende technologische mogelijkheden verschuift de zorg steeds meer naar de patiënt thuis. Ook deze ontwikkeling wordt door de overheid gestimuleerd, onder andere in het programma de Juiste Zorg op de Juiste Plek, om daarmee te kunnen anticiperen op de enorme stijging van de zorgvraag.

de koepel die mensen met diabetes,
zorgverleners en onderzoekers verenigt



Bij mensen met insulineafhankelijke diabetes speelt zelfmanagement een grote rol bij het bereiken van een goede bloedglucoseregulatie, belangrijk voor het voorkomen van korte en lange termijn complicaties. FGM kan het pijnlijke vingerprikken vervangen waardoor zelfzorg makkelijker wordt. Het gebruik van FGM door mensen met insulineafhankelijke diabetes past daarmee in de maatschappelijke en technologische ontwikkelingen zoals door de overheid ingezet en ondersteund. Wij hopen dat u deze overwegingen in uw beoordeling meeneemt. Wij zijn overtuigd van de meerwaarde van FGM ten opzichte van vingerprikken en hopen van harte dat u tot een positieve beoordeling komt.

Met vriendelijke groet,
NEDERLANDSE DIABETES FEDERATIE

M.J. van Strien
Directeur



Bureau NIV, Domus Medica
Mercatorlaan 1200, 3526 DL Utrecht
Postbus 20065, 3502 LS Utrecht
T: 000 – 2020 229, F: 000 – 2620 225
info@internisten.nl, www.internisten.nl
BTW nr: NL 8058 42 070.B.01
KvK nr: 40479055

Aan: Zorginstituut Nederland
T.a.v. dr. ir. Astrid Chorus, adviseur
Per e-mail: achorus@znl.nl

Utrecht, 4 november 2019

Geachte mevrouw Chorus, beste Astrid,

De Nederlandse Internisten Vereniging heeft het verzoek ontvangen om te reageren op enkele vragen met betrekking tot de FGM. Zij heeft dit verzoek afgestemd met de Kamer Diabetes van de Interne Geneeskunde. Hierbij ontvangt u per vraag onze reactie.

Effectiviteit

A. Inhoudelijk

- **Kunt u zich vinden in de conceptbeoordeling?**
Nee
- **Hebben wij relevante (peer-reviewed) wetenschappelijk artikelen gemist of ten onrechte uitgesloten?**
Er ontbreken geen randomized controlled trials, maar er zijn inmiddels wel veel real world evidence data beschikbaar die ons inziens meer betrokken dienen te worden bij de interpretatie van de klinische en maatschappelijke impact van FGM. Overigens, staat de GRADE-methodologie toe observationele studies te includeren, speciaal wanneer geen RCTs beschikbaar zijn (Grade Handbook Hoofdstuk 2, 1e paragraaf)
- **Hebben wij de wetenschappelijke artikelen inhoudelijk op de juiste manier geïnterpreteerd?**
Nee.
Het belang van frequente glucosemonitoring wordt in het concept-standpunt onderbelicht en onderschat. Zelfmanagement van de bloedglucose (SMBG) is een integrale en cruciale component om te komen tot een effectieve behandeling van insuline-gebruikende personen met diabetes. Er is een directe en sterke relatie tussen de frequentie van vingerprikken en metabole controle, uitgedrukt als HbA1c, het surrogaat eindpunt voor complicaties (Diabetes Care 2013;36:2009–14). Het verschil in HbA1c tussen personen met diabetes die helemaal geen bloedglucose meten en degenen die enkele keren per week meten is verwaarloosbaar (Exp Clin Endocrinol Diabetes 2006;114:384–8, Diabetes Res Clin Pract 2009;85:183–8). In tegenstelling, het verschil tussen personen die nooit of zelden meten, en personen die 4x per dag meten (de minimale frequentie in de DCCT) is 1% (10 mmol/mol). Het verschil tussen 4x meten en 10x meten heeft wederom een effect van 1% (10 mmol/mol) (Diabetes Care 2013;36:2009–14). In een database-studie van bijna 27.000 kinderen en adolescenten met type 1 diabetes hield een toegenomen frequentie van SMBG verband met een lager HbA1c (–0.2% (2 mmol-mol) per extra test per dag) en minder acute complicaties na correctie voor confounders (Pediatr Diabetes 2011;12:11–17). Om die reden wordt mensen met diabetes geadviseerd 4-10x per dag, 365 dagen per jaar in de vingers te prikken!
Echter, in een Zweedse studie blijkt dat minder dan 50% van de type 1 diabetes patiënten \geq 4x/dag de bloedglucose meet (BMJ Open Diabetes Research and Care 2017;5:e000342.). Opmerkelijk hierbij is dat personen met diabetes zich hierbij zeker bewust zijn van het nut van SMBG (BMJ Open Diabetes Research and Care 2017;5:e000342.). In Nederland zien wij een zelfde beeld. De DVN heeft de personen die hebben deelgenomen aan FLARE-NL1 (Zilveren-Kruis database) gevraagd of zij tevreden waren over hun eigen meetfrequentie: patiënten zijn niet tevreden en geven zichzelf gemiddeld een 5 uit 10. Belangrijke redenen waarom mensen met diabetes niet de geadviseerde





frequentie van SMBG opvolgen heeft te maken met het feit dat belastend is: het veroorzaakt pijn, kost tijd om uit te voeren, is evident zichtbaar voor de omgeving met opnieuw identificatie als patiënt en interfereert op andere manieren met het dagelijks leven. Met andere woorden het zou de kwaliteit van leven negatief gaan beïnvloeden en dat laten de meeste patiënten niet gebeuren. FGM maakt het nu juist mogelijk de meetfrequentie in een klinisch relevante manier toe te laten nemen die daarnaast minder interfereert en minder zichtbaar is met behoud van een hoge kwaliteit van leven en een toegenomen behandeltevredenheid. Bovendien optimaliseert FGM door de verkregen data de consultvoering en kunnen gerichtere adviezen worden gegeven over de insulinetherapie (effectievere consultvoering). De verwachting t.a.v. de klinische en maatschappelijke impact van FGM zijn hierop dan ook deels gestoeld en worden feitelijk bevestigd door real world data (en de beschikbare RCT's). Belangrijk observationeel bewijs wordt eveneens geleverd door de recent gepubliceerde COMISAIR-studie (<https://doi.org/10.2337/dc19-0888>). Deze studie vergelijkt de effecten van vier verschillende behandelstrategieën bij volwassen mensen met type 1 diabetes: zelfcontrole (strips) met pentherapie, zelfcontrole met insulinepomp, CGM met pentherapie of CGM met pompbehandeling. Het resultaat laat zien dat de behandeling met insuline via pomp of de pen veel minder belangrijk lijkt dan de manier waarop de bloedsuikers worden gemeten! CGM gaf een lager HbA1c, een hogere TIR, minder (ernstige) hypoglykemieën dan zelfcontrole met strips, onafhankelijk van toediening van insuline middels pen of pomp. De resultaten van dit overigens niet-gerandomiseerde onderzoek suggereren dat er een grotere winst te behalen is door iemand een CGM mogelijkheid te geven dan iemand een insulinepomp te geven.

Een tweede elementair bezwaar tegen de interpretatie van de data is dat deze teveel gericht is op de effecten van FGM op de afzonderlijke cruciale uitkomsten waarbij geen rekening wordt gehouden met het feit dat deze uitkomst maten niet onafhankelijk van elkaar te interpreteren zijn. Wij bedoelen daarmee dat een lager HbA1c één uitkomstmaat is, minder hypo's een andere, en een betere kwaliteit van leven een derde, maar dat deze uitkomsten bij een individuele patiënt op meerdere manieren kunnen variëren en elkaar beïnvloeden. Bovendien hangt de verwachte verandering af van de uitgangswaarde van de uitkomstmaat, als het gaat om het HbA1c van de uitgangswaarde. Patiënten die al een fraai HbA1c hebben zullen niet verbeteren op die uitkomstmaat, maar wel op het aantal hypo's en kwaliteit van leven. Twee studies bij patiënten met type 1 diabetes zijn gedaan bij goed ingestelde patiënten met een HbA1c ≤ 58 mmol/mol. De incidentie van hypoglykemie nam significant af zonder dat de HbA1c-waarde steeg. Normaliter leidt minder hypoglykemie juist tot een hoger HbA1c aangezien deze waarde een weerspiegeling is van alle glucosewaarden in een bepaalde periode. Dit wil zeggen dat het niet alleen heel bijzonder zou zijn als met minder hypoglykemie het HbA1c zou dalen (ook geen primair eindpunt in de studies) maar dat het uitblijven van een stijging een succes is. Het doel bij een goed ingestelde patiënt (op HbA1c-streefwaarde) niet een nog verdere verlaging van het HbA1c, maar vooral het voorkomen van de complicaties die dat met zich meebrengt: hypoglykemieën. De IMPACT-studie dient dan ook in dat licht te worden geïnterpreteerd: Bij gelijkblijvend goede instelling is het mogelijk het aantal klinisch relevante hypoglykemieën te verlagen met een toename van tijd binnen normaalwaarde, zonder verlies aan kwaliteit van leven (die op baseline al hoog was!). Dit gaat gepaard met een grotere behandeltevredenheid.

Zoals gezegd dienen voor een optimale interpretatie van de klinische en maatschappelijke impact real world evidence data in ogenschouw te worden genomen, die inmiddels grootschalig beschikbaar zijn. Zo toonde een recente studie uit België, alwaar patiënten met type 1 diabetes sinds 2016 in aanmerking komen voor FGM, minder hospitalisatie vanwege diabetes-gerelateerde complicaties, mindere ernstige hypoglykemieën, een hogere behandeltevredenheid en minder uitval op het werk (EASD 2019). HbA1c verbetering werd vooral gezien bij patiënten met een initieel te hoog HbA1c. Dit is volledig in lijn met het FLARE-NL1 (Zilveren-Kruis database) onderzoek en het





verwachtingspatroon t.a.v. de impact van frequenter meten van de glucosewaarde (zoals reeds bekend is van frequentere SMBG).

Specifieke vragen aan de beroepsgroepen en patiëntenvereniging:

- Kunt u (wetenschappelijke) onderbouwing aanleveren in een Word-document (maximaal 1 A4, inclusief referenties) over:

- i. het belang van controle op hypo's en normaalwaarden als personen reeds goed ingesteld zijn op HbA1c?

De keerzijde van een goede glykemische regulatie zijn hypoglykemieën. In de Diabetes Control and Complications Trial (DCCT; N Engl J Med 1993;329:977-986) toonde dat intensieve insulinetherapie een sterke vermindering gaf van de microvasculaire en macrovasculaire complicaties, maar gepaard ging met een 2-3x verhoogd risico op ernstige hypoglykemieën (waarbij hulp van anderen noodzakelijk is). Het risico nam rechtlijnig toe bij een lager bereikt HbA1c. Dus patiënten op streefwaarde van het HbA1c hadden meer ernstige hypoglykemieën dan patiënten die niet de streefwaarde bereikten. Onderzoek in het Verenigd Koninkrijk toont dat ~50% van de type 1 diabetes patiënten 3x/jaar een ernstige hypoglykemie ondervindt, terwijl ~25% van de type 2 diabetes patiënten die worden behandeld met intensieve insulinetherapie 1x/jaar een ernstige hypoglykemie ervaart (Diabetologia 2007; 50: 1140-7). Hypoglykemie en ketoacidose verklaren ruim 30% van de vroegtijdige sterfte onder type 1 diabetes patiënten jonger dan 30 jaar (N Engl J Med 2014; 371:1972-1982). Dit geeft dan ook het belang aan van een optimale time in range (TIR), waarbij zowel te hoge als te lage glucosewaarden worden vermeden.

- ii. *de relatie tussen (schommelingen in) glucosewaarden, zoals hypoglykemie en normoglykemie en late termijn complicaties (al dan niet uitgedrukt in HbA1c)?*

HbA1c wordt over het algemeen gezien als de belangrijkste surrogaatmarker voor de ontwikkeling van de lange termijn complicaties (micro- en macro-vasculaire complicaties, alsmede sterfte). Belangrijke studies hebben reeds aangetoond dat zowel in type 1 als type 2 diabetes patiënten een lager HbA1c gepaard gaat met minder complicaties (o.a. DCCT-EDIC en UKPDS). Terwijl HbA1c vooral een maat is voor de (gemiddelde) glykemische regulatie de afgelopen 2-3 maanden, geeft het weinig informatie over de acute wisselingen in glucosewaarden en de acute complicaties van te lage en te hoge glucosewaarden. Toch zijn de acute complicaties van te lage en te hoge waarden een belangrijke determinant van de oversterfte bij patiënten met type 1 (N Engl J Med 2014; 371:1972-1982) en type 2 diabetes (N Engl J Med 2010; 363:1410-1418). Het lijkt dus zaak ook hier beter grip op te krijgen. CGM en een additionele glykemische maat, tijd binnen normaal bereik (TIR) zijn hierbij behulpzaam (Diabetes Care 2019 Aug; 42(8): 1593-1603.). Een relevant voorbeeld hierbij is de glucoseregulatie tijdens zwangerschap, waarbij glucosefluctuaties op de kortere termijn belangrijke gevolgen kunnen hebben voor moeder en kind: een 5-7% verbetering van TIR (1,2 uur, met weinig effect op HbA1c)) geeft een vermindering van het risico op neonatale uitkomsten zoals macrosomie, schouderdystocie, neonatale hypoglykemie en neonatale ic opname. TIR hangt zoals verwacht ook sterk samen met microvasculaire complicaties in de DCCT (Diabetes Care 2019;42:400-405).

- iii. *de relatie tussen vingerprikken en kwaliteit van leven?*

Kwaliteit van leven is een subjectief begrip. Het zegt iets over hoe een persoon zijn of haar lichamelijke, psychische en sociale functioneren ervaart. Hoe generieker de meetinstrumenten, hoe kleiner de kans dat verschillen zichtbaar worden. Meer specifieke kwaliteit van leven die gerelateerd is aan diabetes zelf kan met diverse patiënt-gerapporteerde vragenlijsten in kaart worden gebracht: Problem Areas in Diabetes [PAID], Diabetes Distress Scale [DDS], Diabetes Quality of Life Questionnaire [DQoL], Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire [DTSQ], Hypoglycaemia Fear





Survey [HFS], en de WHO-5 vragenlijst. Ook in de studies met FGM zijn deze maten ten dele gebruikt, waarin de overall DQoL geen verbetering liet zien. Echter er dient ook te worden geconcludeerd dat de kwaliteit van leven zoals vastgelegd door de DQoL al hoog was (~1.9-2.0 op een schaal van 1 tot 5, waarbij 1 goed is en 5 zeer slecht) en dus vooral achteruit kon gaan. Een maat niet meegenomen in de WAR-analyse is de Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire [DTSQ]: die verbetert wel. Dus ondanks dat de meetfrequentie omhoog gaat, gaat dit niet ten koste van de kwaliteit van leven, maar verbetert de tevredenheid over de behandeling.

Geaccepteerd, maar nog niet gepubliceerd onderzoek van dr. G. Nefs uit het Radboudumc laat zien dat patiënten die starten met RT-CGM enerzijds verbeteren in de glucoseregulatie, anderzijds in patient-reported outcomes, maar dat die twee onafhankelijk van elkaar optreden (Nefs G et al. RT-CGM in adults with type 1 diabetes improves both glycaemic and patientreported outcomes, but independent of each other. Diab Research Clin Pract; accepted for publication)

Vingerprikken zijn belastend voor personen met diabetes: het veroorzaakt pijn, kost tijd om uit te voeren, maakt de ziekte zichtbaar en interfereert op andere manieren met het dagelijks leven (J Diabetes Sci Technol 2008;2:919–21; BMJ Open Diabetes Res Care. 2017 Apr 6;5(1):e000342. doi: 10.1136/bmjdr-2016-000342.). Zoals eerder genoemd is het gevolg hiervan is ook dat het advies om $\geq 4x$ per dag te meten vaak niet wordt opgevolgd. In een Zweedse studie blijkt dat minder dan 50% van de type 1 diabetes patiënten $\geq 4x$ /dag de bloedglucose meet (BMJ Open Diabetes Res Care. 2017 Apr 6;5(1):e000342. doi: 10.1136/bmjdr-2016-000342.). Een getal dat zeker past bij de ervaringen in Nederland. Opmerkelijk hierbij is dat personen met diabetes zeker bewust zijn van het nut van vingerprikken (BMJ Open Diabetes Res Care. 2017 Apr 6;5(1):e000342. doi: 10.1136/bmjdr-2016-000342.). De DVN heeft de personen die hebben deelgenomen aan FLARE-NL1 (Zilveren-Kruis database) gevraagd of zij tevreden waren over hun eigen meetfrequentie: patiënten zijn niet tevreden en geven zichzelf gemiddeld een 5 uit 10. Door niet te prikken in de vinger wordt de kwaliteit van leven niet verminderd, maar indien het gemakkelijk haalbaar is, zoals met FGM, dat neemt wel de behandeltevredenheid toe. Ook maakt de FGM het mogelijk om op speciaal belangrijke momenten (vooraf aan autorijden) veel vaker de aangeraden glucosemeting te doen. Uit te de FLARE NL1-studie de frequentie van meten in deze situatie dramatisch toe te nemen.

iv. *het feit dat in de beoordeelde studies geen effect te zien is op kwaliteit van leven?*

Zie boven

v. *in deze beoordeling gaan we uit van een meerwaarde van de FGM ten opzichte van vingerprikken voor alle cruciale uitkomstmaten. Dit betekent dat we een groter effect willen zien voor FGM ten opzichte van vingerprikken. Vindt u dit terecht of vindt u dat we moeten uitgaan van gelijke waarde? Kunt u dit motiveren?*

Nee, dat is niet terecht. Zoals reeds aangegeven is de interpretatie is teveel gericht op de effecten van FGM op de afzonderlijke uitkomsten zonder rekening te houden met het feit dat deze uitkomst maten niet onafhankelijk van elkaar te interpreteren zijn. Bovendien hangt de verwachte verandering af van de uitgangswaarde van de uitkomstmaat. Indien hypo's kunnen worden voorkomen en de TIR worden verbeterd door een toegenomen controlefrequentie, maar met gelijkblijvende goede HbA1c streefwaarde, hoge kwaliteit van leven en een verbeterde behandeltevredenheid, dan is dat zeer relevant. Dit blijkt in RWE-studies te leiden tot minder presentaties op de SEH met diabetes-gerelateerde (acute) complicaties alsmede minder uitval op het werk.

Naast clinical trial en real world data willen wij ook de spreekkamer-ervaringen van onze beroepsgroep, internisten die intensief patiënten met diabetes begeleiden, inbrengen. Het is unaniem onze ervaring dat de toepassing van FGM een indrukwekkend verschil maakt bij zeer veel patiënten, en een impact heeft die vergelijkbaar lijkt met de introductie van zelfcontrole alweer decennia geleden. Vaak wordt het door patiënten zelf de grootste verbetering in lange tijd genoemd. het is ons inziens overduidelijk "the next big thing" bij de behandeling van mensen met diabetes. Het is ook niet voor





niets dat een groot aantal patiënten deze technologie zelf bekostigen, deels ook patiënten die het amper kunnen betalen.

- vi. *de relevantie van een verbetering van een uur in normaal waarden van de glucosewaarden in relatie tot lange termijn complicaties, als dit alleen een reductie in tijd in hypoglykemie betreft?*
Bij goed geregleerde type 1 diabetes patiënten neemt de TIR met 1,2 uur per dag toe (=5% verbetering). Elke 5% verandering in TIR is klinisch relevant, want is geassocieerd met meer of minder complicaties (Diabetes Care 2019 Aug; 42(8): 1593-1603; Diabetes Care 2019;42:400-405; Diabetes Technol Ther 2019;21:81-85)

- vii. *de vergelijkbaarheid van de resultaten/effecten voor patiënten met diabetes type 1 en patiënten met type 2 met een intensief insulineschema (basaal-bolus)? Of betreft dit twee verschillende patiëntpopulaties met elk hun eigen ziektebeloop? Is co-morbiditeit bij patiënten met diabetes type 2 van invloed op de gevonden effecten/resultaten?*
Het betreft twee aparte patiënten-populaties met elk hun eigen ziektebeloop. De impact van striktere glucose-monitoring zal evidentier zijn binnen de groep type 1 diabetes patiënten en patiënten met een type 1 gelijkende diabetes (insuline deficiënte diabetes – zoals status na totale pancreatectomie, cystic fibrosis gerelateerde diabetes andere groepen), omdat daar hypo-problematiek en acute hyperglykemische/keto-acidotische ontregelingen prevalenter zijn dan bij type 2 diabetes patiënten. Echter, type 2 diabetes is een heterogene aandoening waarbinnen subgroepen bestaan die verschillen in de mate van insulinedeficiëntie (Lancet Diabetes Endocrinol. 2018; 6: 361-369). Ongeveer 20% van de type 2 diabetes populatie is net zo insulinedeficiënt als de type 1 diabetes populatie, en is dus aangewezen op insuliner therapie. Het is daarmee waarschijnlijk dat patiënten met type 2 diabetes en intensieve insuliner therapie wel degelijk toegevoegde waarde van FGM hebben, zoals ook naar voren komt in de studies.

De studies bij type 1 en type 2 diabetes verschillen niet alleen in de achterliggende pathofysiologie maar ook trial-technisch in een radicaal verschillende HbA1c-waarde en de daaraan verbonden interpretatie van de resultaten. Belangrijk is dat de twee studies bij type 2 diabetes vooral patiënten betrof met een slechte glykemische regulatie: een HbA1c-waarde ≥ 64 mmol/mol. Hierbij ging het wel om een veilige daling van de HbA1c-waarde. Bij de jongere patiënt werd een significante daling gehaald met daarnaast ook een vermindering van de hypoglykemische episoden. Dit onderstreept nog eens de het potentiële effect van FGM bij deze groep op zowel HbA1c als de frequentie van hypoglykemie. In de israelische studie (Yaron et al) bij patiënten met type 2 diabetes met een HbA1c van 53 mmol/mol of hoger (gemiddeld 70 mmol/mol) werd een significante daling van de HbA1c-waarde gezien zonder toename van hypoglykemie.

B. Uitvoering standpunt

Zoals aangegeven neemt het Zorginstituut nog geen standpunt in, omdat conform ons proces, eerst partijen in de gelegenheid worden gesteld inhoudelijk een bijdrage te leveren aan de beoordeling. Niettemin verzoeken wij u omwille van de tijdsdruk toch vooruitlopend op een besluit antwoord te geven op de volgende vragen:

- *Voorziet uw organisatie problemen bij de uitvoering mocht dit een positief besluit worden? Zo ja, welke problemen voorziet u dan? En, welke oplossing(en) ziet u hiervoor?*

Geen problemen

C. Kostenraming

Voor de financiële paragraaf van het uiteindelijk standpunt maken we een schatting van de kosten. In het kader hiervan hebben wij de volgende vragen:





- **Kunt u een schatting geven van het aantal patiënten met type 1 diabetes en aantal patiënten met type 2 diabetes met een intensief insulineschema dat per jaar in Nederland in aanmerking komt voor FGM? Zo ja, kunt u aangeven op basis van welke bron(nen) u tot deze schatting komt?**

Volgens de laatste schatting van het RIVM

(<https://www.volksgezondheinzorg.info/onderwerp/diabetes-mellitus>) is de diabetes prevalentie: ~6.9% met ongeveer 106.776 (9%) type 1 diabetes patiënten en ~1.067.760 (90%) type 2 diabetes patiënten.

In 2018 gebruikte 120.000 mensen enkel insuline of een insuline-analoon ter regulatie van de diabetes (15 maart 2019, Pharmaceutisch Weekblad, Jaargang 154 Nr 11). Dat zou betekenen dat naast de type 1 diabetespatiënten (106.776) er nog zo'n 13.224 type 2 diabetes patiënten potentieel in aanmerking zouden kunnen komen. Maar dat is waarschijnlijk enigszins een onderschatting, omdat een deel orale medicatie (metformine) combineert met basaal-bolus (intensieve) insulinertherapie. In 2018 zijn 170.000 mensen met antidiabetica uit beide groepen (insuline + orale middelen). Dat zullen vooral mensen met type 2 diabetes zijn, maar hoeveel er daarvan een intensief schema gebruiken is onduidelijk. Het werkelijke aantal dat alsnog in aanmerking komt voor FGM ligt aannemelijk lager, omdat een deel al volgens de huidige vergoedingsafspraken in aanmerking komt voor FGM of CGM. Waarschijnlijk houden we dan ~50.000 potentiële diabetespatiënten. Overigens wrekt zich hier dat Nederland een ziekte-specifieke database ontbeert. Dit dient om meerdere redenen geprioriteerd te worden.

- **Als het aantal bekend is, vindt er dan een substitutie-effect plaats ten opzichte van vingerprikken in termen van reductie van strips en lancetten? Kunt u dit (wetenschappelijk) onderbouwen? En zo ja, kunt u dan een schatting geven voor zowel type 1 diabetes als voor type 2 diabetes van hoe groot dit substitutie-effect is?**

Ja, er vindt dan een substitutie-effect plaats ten opzichte van vingerprikken in termen van reductie van strips en lancetten. In de studies leidt FGM tot een afname van stripgebruik met 90.9% (type 1 diabetes) en 89.5% (type 2 diabetes). In de praktijk zal dat mogelijk iets minder zijn, omdat op dit moment patiënten wordt geadviseerd om bij afwijkende sensoruitslagen dit te controleren met een vingerprik.

- **Als u daarnaast nog opmerkingen, aanvullende argumenten enz. heeft, relevant voor de kostenraming, horen wij dat ook graag.**

1. Ziekteverzuim gaat omlaag
2. Minder presentaties met diabetes-gerelateerde op de SEH
3. T.z.t. mogelijk uitsparen duurere CGM-systemen
4. Meer inhoudsvolle consultvoering

Met vriendelijke groet,

Dhr. J.P. Baars, bestuurslid en portefeuillehouder Kwaliteit

Dr. E.H. Serné voorzitter Kamer Diabetes





Geachte mevrouw de Groot,

Opnieuw veel dank voor de uitnodiging aan de Nederlandse Vereniging voor Endocrinologie om het voorstel vergoeding Flash Glucose Monitoring voor mensen met diabetes mellitus te becommentarieren. Het onderwerp leeft erg onder onze leden, en onder de patiënten met diabetes die we onder behandeling hebben. We willen de opstellers van het conceptstandpunt bedanken voor de tijd en aandacht die eraan gegeven is.

De NVE is het niet eens met de conclusie van de Wetenschappelijke Adviesraad, dat het gebruik van FGM niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Onze leden zien in de praktijk juist veel meerwaarde van FGM, en naar onze mening is er ook wetenschappelijk voldoende bewijs voor de meerwaarde van FGM. We hopen dan ook dat de antwoorden op uw vragen de Wetenschappelijke Adviesraad van ons standpunt kunnen overtuigen.

Hoogachtend,

Dr. T.M. Vriesendorp

Secretaris NVE

A. Inhoudelijk

- Kunt u zich vinden in de conceptbeoordeling?

Kinderarts-endocrinologen en internist-endocrinologen zien in de dagelijkse praktijk veel meerwaarde van Flash Glucose Monitoring (FGM) ten opzichte van vingerprikken. We zien meerwaarde bij patiënten op het gebied van kwaliteit van leven en betrokkenheid bij hun ziekte, verbetering van het HbA1c en vermindering van het aantal hypoglycemiën. De NVE is bovendien van mening dat er in de beschikbare literatuur voldoende argumenten zijn voor vergoeding van alle mensen met diabetes die behandeld worden met intensieve insuline therapie, zoals hieronder uiteengezet. We zijn dan ook teleurgesteld dat de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) van het Zorginstituut negatief oordeelt over bredere vergoeding van FGM.

- Hebben wij relevante (peer-reviewed) wetenschappelijk artikelen gemist of ten onrechte uitgesloten?

Alvorens op deze vraag in te gaan dient aan de orde te worden gesteld of de uitgevoerde PICOT niet enerzijds te beperkt was in zijn vraagstelling, en anderzijds binnen de PICOT de uitwerking van de gegevens niet te oppervlakkig is geweest (onder andere door niet te differentiëren bij het beoordelen van de effecten op basis van uitgang-HbA1c).

Er zijn ons inziens bij het gebruik van de vermelde PICO geen RCT's gemist. Echter, het vrijwel onvermeld laten van cohortstudies zorgt, dat veel informatie niet in de beschouwingen is meegenomen. In ieder geval een cohortstudie (Tyndall V et al. Diabetologia 2019) valt ons inziens binnen de zoekcriteria en zou moeten worden meegenomen in de analyse.

- Hebben wij de wetenschappelijke artikelen inhoudelijk op de juiste manier geïnterpreteerd?

In het concept rapport is de probleemstelling en methode en de overwegingen helder beschreven. Ook de interpretatie van de studies is over het algemeen zorgvuldig, op een paar belangrijke kanttekeningen na. Het is met name de interpretatie en conclusie die de WAR trekt op basis van de gepresenteerde data waar we bezwaar tegen maken.

Er is maar een gerandomiseerde studie (twee publicaties) van FGM versus vingerprikken bij mensen met type 1 diabetes, en twee studies bij type 2 diabetes. In de IMPACT studie zijn patiënten met type 1 geïncludeerd die goed ingesteld waren: voorwaarde voor deelname was een HbA1c <58 mmol/mol. Het doel van de studie was om te onderzoeken of bij deze groep goed ingestelde patiënten het aantal hypo's kon worden verminderd. Dat bleek inderdaad zo te zijn. Het HbA1c is in deze groep daarom lastig verder te verlagen. Deze studie is dus niet geschikt om het effect van FGM versus vingerprikken op het HbA1c te beoordelen.

Cohort studies en 'real life data' laten zeer positieve resultaten zien. Cohortstudies moeten vanwege het studiedesign natuurlijk met enige terughoudendheid worden geïnterpreteerd, maar er kan niet

helemaal aan voorbijgegaan worden (Benson K et al., NEJM 2000; Anglemeyer A et al. Cochrane Database of Syst Rev 2014). In paragraaf 4.4 van het conceptstandpunt wordt terecht opgemerkt dat een sterk effect en een dosis respons relatie leiden tot opwaardering van cohortstudies. Er zijn meerdere cohortstudies beschikbaar die een sterk effect laten zien op HbA1c, en kwaliteit van leven. Bijvoorbeeld: het mediane effect van FGM op het HbA1c is gemiddeld - 4 mmol/mol na ongeveer 8 maanden. Het effect op het HbA1c effect is logischerwijs groter naarmate het uitgangshbA1c hoger is. Let wel: ongeveer 50% van de mensen met type 1 diabetes in Nederland heeft een HbA1c > 64 mmol/mol (data pilotuitvraag e-diabeteskernset bij 7 ziekenhuizen). Bij mensen met een uitgangshbA1c van >58 mmol/mol is de HbA1c daling -7 mmol/mol (Tyndall V et al., Diabetologia 2019). Eenzelfde gemiddelde daling wordt ook in de observationele studie van Fokkert et al. gevonden, met een daling van ongeveer 7 mmol/mol bij mensen met een hoger uitgangshbA1c (data nog niet gepubliceerd, maar wel bij ZIN bekend; artikel door de BMJ Open Diabetes Research & Care geaccepteerd voor publicatie). Deze HbA1c daling is vergelijkbaar met de HbA1c daling die werd gevonden in studies van CGM versus vingerprikken (GOLD, JDRF en DIAMOND studies). Mensen die gebruik maken van FGM controleren vaker hun bloedglucosewaarden: IMPACT studie van 5,5 vingerprikken, naar 15 scans per dag; REPLACE: van 3,8 vingerprikken naar 8,3 scans per dag gemiddeld. In de cohortstudies sprake van een relatie tussen het aantal scans en de HbA1c daling (Tyndall V et al. Diabetologia 2019; Dunn TC et al. Diab Res Clin Pract 2018). Vanuit een representatief cohortonderzoek is bekend dat het HbA1c met 0.16% daalt per extra glucosemeting per dag bij volwassenen met type 1 of type 2 diabetes die met intensieve insulinothérapie behandeld worden (Schütt M, Exp Clin Endocrinol Diabetes 2006). Als we een conservatieve schatting maken vanuit deze cohortstudies met FGM (Tyndall V et al. Diabetologia 2019; Dunn TC et al. Diab Res Clin Pract 2018), wordt die daling van 0,16% HbA1c vanuit de per extra scan tot 10 scans per dag op zijn minst gereproduceerd.

In paragraaf 3.1.1 wordt gesteld dat 'milde hypoglycemie in het algemeen goed wordt verdragen'. We gaan ervan uit dat hier bedoeld wordt: niet een ernstige hypoglycemie, gedefinieerd als hulp van een ander persoon is noodzakelijk om de hypo op te lossen. De NVE wil benadrukken dat ook de impact van hypoglycemie die een patiënt zelf kan opvangen niet te onderschatten is: zie antwoord op vraag i. In de IMPACT neemt zowel het aantal episodes als de tijd in hypoglycemie meer af dan de vooraf gestelde voorwaarde van SMD van 0.2 per dag, namelijk met 0.45 per dag (+/- 0.089; $p < 0.0001$) (in de tekst van het conceptvoorstel staat overigens dat de SMD -0.37 per dag is, is volgens ons niet juist). Dat betekent dat mensen die bij start van de studie goed ingestelde waren ongeveer 25% minder hypo's per dag hebben als ze FGM gebruiken.

Concluderend: Op basis van cohortstudies is het aannemelijk dat bij slecht gereguleerde patiënten door gebruik van FGM het HbA1c significant én relevant daalt met verbeteringen tot 10-15 mmol/mol (1-1,5%), en bij gebruik van FGM door patiënten met een goede instelling op basis van RCTs het aantal hypo's met 25% afneemt.

Specifieke vragen aan de beroepsgroepen en patiëntenvereniging:

· Kunt u (wetenschappelijke) onderbouwing aanleveren in een Word-document (maximaal 1 A4, inclusief referenties) over:

i. het belang van controle op hypo's en normaalwaarden als personen reeds goed ingesteld zijn op HbA1c?

Internationaal wordt een hypoglycemie <3,0 mmol/l als klinisch relevant beschouwd (Heller SR et al. Diabetes Care, 2017). Een verschil van een uur per dag minder < 3.9 mmol/l, uit de IMPACT studie blijkt zelfs dat dat betekent bijna een uur minder <3.0 mmol/l, is wel degelijk klinisch relevant. De NVE wil benadrukken dat de impact van hypoglycemie die een patiënt zelf kan opvangen op de diabetesregulatie en het leven van iemand met type 1 diabetes niet te onderschatten is: het is de belangrijkste limiterende factor voor het bereiken van scherpere (fysiologische) glucosewaarden (Heller SR et al. Diabetes Care, 2017), het kan op termijn leiden tot het ontstaan van hypo unawareness waardoor een grotere kans op een ernstige hypo of zelfs neurologische verschijnselen als coma, insult of overlijden (Cryer PE. Am J Med 2011), bij patiënten met type 2 diabetes leidt het mogelijk tot hart- en vaatziekten (VADT, ADVANCE en ACCOORD studies), en het heeft, onafhankelijk van voorgaande, een negatief effect op de kwaliteit van leven en arbeidsinzet (oa Davis RE Curr Med Res Opin 2005). Het voorkomen van hypoglycemie is daarom een belangrijk behandeldoel, naast het voorkomen van hyperglycemie en het streven naar het minimaliseren van de tijd en aandacht die iemand aan diabetes moet besteden. Dit wordt in het conceptrapport in paragraaf 4.1.1. 'Toelichting op de klinische relevantiegrenzen en meetinstrumenten' ook wel benoemd, maar naar onze mening onvoldoende meegenomen in de eindconclusie van de WAR.

ii. de relatie tussen (schommelingen in) glucosewaarden, zoals hypoglykemie en normoglykemie en late termijn complicaties (al dan niet uitgedrukt in HbA1c)?

De studies over het effect van schommelingen op lange termijn microvasculaire complicaties zijn niet eenduidig. Mogelijk is er een relatie met markers van diabetische retinopathie en neuropathie. De relatie tussen schommelingen in glucosewaarden en macrovasculaire complicaties is niet goed onderzocht (Wilmot EG et al., Diab Obes Metab 2019).

iii. de relatie tussen vingerprikken en kwaliteit van leven? En iv. het feit dat in de beoordeelde studies geen effect te zien is op kwaliteit van leven?

De NVE is het met het ZIN oneens wat betreft de conclusie dat er bij gebruik van FGM geen sprake zou zijn van effect op de kwaliteit van leven. De PICOT benoemt specifiek enkele lijsten, en veronachtzaamt daarmee studies waarbij bij gebruik van andere questionnaires wel degelijk duidelijk effecten op de kwaliteit van leven worden gezien.

In zowel de IMPACT als de REPLACE studie is de tevredenheid over gebruik van FGM, gemeten met de DTSQ vragenlijst, veel groter dan van vingerprikken. Kwaliteit van leven gemeten met DQoL was op een haar na ($p = 0.0524$) ook beter bij FGM in de IMPACT studie (type 1 diabetes). De

vragenlijsten overlappen gedeeltelijk, met name waar het tevredenheid met de behandeling betreft. Het lastig te verklaren waarom er met name in de REPLACE studie geen effect was op DQoL, misschien omdat de vragenlijst deels ook stemmingstoornissen meet, waarvan het vooraf onwaarschijnlijk is dat die worden beïnvloed door de manier van glucosemeten.

Kwaliteit van leven is onderzocht in een aantal prospectieve cohortstudies (al Hayek AA et al. Diab Ther 2019; Tyndall V et al., Diabetologia 2019; Fokkert M et al., waarvan de data nog niet gepubliceerd zijn maar wel bij ZIN bekend zijn). In deze studies zijn verschillende meetmethoden/ vragenlijsten gebruikt. In de studies wordt een duidelijke verbetering van DTSQ en DDS beschreven: patiënten ervaren veel minder stress door diabetes tijdens gebruik van FGM. Door Fokkert et al. worden sterke positieve effecten beschreven op onder andere angst, bezorgdheid, diabetesgerelateerde ziekenhuisopnames en arbeidsuitval. Een vragenlijst gericht op angst en depressie (HADS) in de studie van Tyndall et al. laat juist zien dat het angstniveau (anxiety) iets is toegenomen bij FGM. Door beter inzicht in de glucosewaarden zou FGM bij sommige patiënten juist meer angst kunnen veroorzaken.

Niet wetenschappelijk onderbouwd maar wel relevant in dit kader is dat veel mensen in Nederland die niet in aanmerking komen voor vergoeding, volgens Diabetes Vereniging Nederland wel 12.000 mensen, FGM uit eigen zak betalen. Dit geeft aan dat FGM door patiënten goed gewaardeerd wordt.

v. in deze beoordeling gaan we uit van een meerwaarde van de FGM ten opzichte van vingerprikken voor alle cruciale uitkomstmaten. Dit betekent dat we een groter effect willen zien voor FGM ten opzichte van vingerprikken. Vindt u dit terecht of vindt u dat we moeten uitgaan van gelijke waarde? Kunt u dit motiveren?

Zoals al betoogd in het bovenstaande: een cruciale uitkomstmaat hoeft niet voor iedere gebruiker of gebruikersgroep gelijk te zijn. Bij slechter gereguleerde gebruikers zal een uitkomstmaat de daling van het HbA1c kunnen zijn, bij voorkeur zonder toename van het aantal en de duur van (ernstige) hypoglycemiën, bij mensen met een goede glucoseregulatie, zoals gereflecteerd door het bij het begin al bestaande goede HbA1c, zal het verminderen van het aantal en de duur van (ernstige) hypoglycemiën een cruciale uitkomstmaat zijn.

Naast de cruciale uitkomstmaten die het Zorginstituut heeft gedefinieerd, worden ook terecht ook kosten meegenomen. De NVE ziet de 'waarde' van FGM echter niet alleen in de cruciale uitkomstmaten, maar ook in het licht van ontwikkeling van de technologische mogelijkheden bij de behandeling van diabetes in het algemeen. Denk bijvoorbeeld aan toepassen van therapiemanagementsoftware op continue glucosedata. Door ontwikkelingen als FGM te implementeren worden value based health care en het verplaatsen van ziekenhuiszorg naar huis sneller gerealiseerd.

vi. de relevantie van een verbetering van een uur in normaal waarden van de glucosewaarden in relatie tot lange termijn complicaties, als dit alleen een reductie in tijd in hypoglykemie betreft?

De relatie tussen tijd binnen de streefwaarden en de kans op complicaties is minder goed beschreven dan de relatie tussen HbA1c en complicaties. Deze, zeer specifieke vraag is ons inziens op dit moment nog niet goed te beantwoorden.

vii. de vergelijkbaarheid van de resultaten/effecten voor patiënten met diabetes type 1 en patiënten met type 2 met een intensief insulineschema (basaal-bolus)? Of betreft dit twee verschillende patiëntpopulaties met elk hun eigen ziektebeloop? Is co-morbiditeit bij patiënten met diabetes type 2 van invloed op de gevonden effecten/resultaten?

De intensiteit van de behandeling is over het algemeen groter voor mensen met type 1 diabetes, omdat zij doorgaans snellere, minder goed voorspelbare glucoseschommelingen hebben. Vanuit dat perspectief hebben mensen met type 1 diabetes meer waarde van continue glucoseregistratie. De schommelingen bij mensen met type 2 diabetes worden over het algemeen beter gedempt door (deels) behouden insulinesecretie een beter behouden feedbackmechanisme op insulineproductie. Bij mensen met diabetes die intensieve insulinetherapie gebruiken is overigens het onderscheid tussen type 1 en type 2 diabetes niet altijd goed te maken. Er zijn ons inziens geen aanwijzingen dat co-morbiditeit bij diabetes type 2 invloed heeft op de resultaten.

B. Uitvoering standpunt

Zoals aangegeven neemt het Zorginstituut nog geen standpunt in, omdat conform ons proces, eerst partijen in de gelegenheid worden gesteld inhoudelijk een bijdrage te leveren aan de beoordeling. Niettemin verzoeken wij u omwille van de tijdsdruk toch vooruitlopend op een besluit antwoord te geven op de volgende vragen:

- Voorziet uw organisatie problemen bij de uitvoering mocht dit een positief besluit worden? Zo ja, welke problemen voorziet u dan? En, welke oplossing(en) ziet u hiervoor?

De NVE verwacht geen grote problemen als er vergoeding komt voor FGM voor mensen met type 1 diabetes en mensen met type 2 diabetes die behandeld worden met intensieve insulinetherapie. Sterker nog, we verwachten betere behandelresultaten en tevredener patiënten. Het zal ook een opluchting zijn voor behandelaren als zij in een consult geen tijd meer kwijt zijn aan uitleg waarom FGM niet vergoed wordt.

C. Kostenraming

Voor de financiële paragraaf van het uiteindelijk standpunt maken we een schatting van de kosten. In het kader hiervan hebben wij de volgende vragen:

- Kunt u een schatting geven van het aantal patiënten met type 1 diabetes en aantal patiënten met type 2 diabetes met een intensief insulineschema dat per jaar in Nederland in aanmerking komt voor FGM? Zo ja, kunt u aangeven op basis van welke bron(nen) u tot deze schatting komt?

Er zijn in Nederland waarschijnlijk rond 80.000-90.000 volwassenen met type 1 diabetes. (bron: <https://www.volksgezondheidszorg.info/onderwerp/diabetes-mellitus/cijfers-context/huidige-situatie#node-prevalentie-diabetes-bij-kinderen-en-jongeren>). Ik ken geen goede registratie van het aantal patiënten met type 2 diabetes die intensieve insulinetherapie gebruiken. Deze data zijn eventueel deels af te leiden uit de Vektis database; indien gewenst zouden we daar een zoekvraag voor kunnen aanmaken, die relatief eenvoudig en op korte termijn te beantwoorden is. Een selectie van gegevens op het gebied van diabetes zoals bekend bij Vektis, wordt momenteel al bewerkt op verzoek van en geïnterpreteerd door onderzoekers van het RIVM, de universiteit Maastricht, en het onderzoekcentrum in Zwolle

- Als het aantal bekend is, vindt er dan een substitutie-effect plaats ten opzichte van vingerprikken in termen van reductie van strips en lancetten? Kunt u dit (wetenschappelijk) onderbouwen? En zo ja, kunt u dan een schatting geven voor zowel type 1 diabetes als voor type 2 diabetes van hoe groot dit substitutie-effect is?

Deze data zijn ons niet goed bekend. Er moeten data bekend zijn uit andere landen, bijvoorbeeld uit Duitsland en België, waar de vergoeding breder is.

- Als u daarnaast nog opmerkingen, aanvullende argumenten enz. heeft, relevant voor de kostenraming, horen wij dat ook graag.

Kosteneffectiviteit

Zoals aangegeven bij de consultatie over de PICOT kijken wij in dit dossier ook naar de kosteneffectiviteit. Hiervoor is een literatuurreview gedaan naar studies die de kosteneffectiviteit van FGM hebben onderzocht (zie bijlage). Los van de beoordeling van het oordeel over 'de stand van wetenschap en praktijk' heeft de WAR gekeken naar de methodologische kwaliteit van deze review. Op basis van deze review schatten we in dat, bij het hanteren van een referentiewaarde van €20.000/QALY (passend bij een ziektelast tussen 0,1 en 0,4), de kosteneffectiviteit van FGM ten opzichte van SMBG waarschijnlijk ongunstig is in de Nederlandse situatie.

Vragen:

- Kunt u zich vinden in de conceptbeoordeling?

We kunnen ons niet vinden in de conclusie van de conceptbeoordeling.

· Hebben wij relevante (peer-reviewed) wetenschappelijk artikelen en HTA rapporten gemist of ten onrechte uitgesloten?

Voor zover we hebben kunnen nagaan zijn er geen artikelen gemist.

· Hebben wij de wetenschappelijke artikelen en HTA rapporten inhoudelijk op de juiste manier geïnterpreteerd?

Ten eerste is het niet terecht dat de ziektelast van diabetes een gecombineerde schatting is van type 1 en type 2 diabetes. In deze casus betreft het met name mensen met type 1 diabetes, die doorgaans jonger zijn en in hun dagelijks leven meer ziektelast ervaren dan de gemiddelde patiënt met diabetes type 2, die gemiddeld boven de 70 jaar oud is en gemiddeld genomen in het overgrote deel van de gevallen (meer dan 80%) met dieet en/of orale behandeling (tabletten) en zonder de noodzaak van glucosemetingen uitkomt. De ziektelast bij jonge mensen met type 1 diabetes is nog hoger als die wordt afgemeten aan leeftijdsgenoten. Derhalve is naar de mening van de NVE de referentiewaarde van € 20.000/QALY een te lage inschatting

Ten tweede kunnen we ons niet vinden in alle eindconclusies genoemd in paragraaf 3.3.2, die de basis waren voor de kosteneffectiviteitsanalyse. Zoals hierboven beschreven, is onze conclusie dat het op basis van cohortstudies het aannemelijk is dat bij slecht gereguleerde patiënten door gebruik van FGM het HbA1c significant en relevant daalt, met dalingen tot 10-15 mmol/mol (1-1,5%), en FGM bij patiënten met een goede instelling het aantal hypo's met 25% doet afnemen.

Ten derde, de kosten van per QALY zijn wat ons betreft slechts een uitgangspunt voor onderhandeling met de fabrikant van de sensoren; immers, de kosten worden met name gedreven door de nu berekende kosten voor de FGM. De verkoopprijs van FGM blijkt in andere landen soms beduidend lager te liggen dan in Nederland.

Het verminderen van tijd in hypoglykemie voorkomt hypo-unawareness, en zodoende ook nachtelijke hypoglykemieën

Tevens menen wij dat de positieve resultaten gevonden in de RCT's bij zeer gemotiveerde patiënten zullen persisteren in real liveworlddata (RWD). Het feit dat zowel de data vanuit België als die van Bilo een gelijk beeld laten zien wordt door ons als zeer sterk beoordeeld (80% van de Belgische patiënten blijft de FSL dragen en scant nog steeds 15 x per dag) en ondersteunt een aannemelijke verwachting op overall verbetering van kwaliteit van leven, TIR, vermindering van hypoglycaemieën, en uiteindelijk complicaties op populatienivo

- **Hebben wij relevante (peer-reviewed) wetenschappelijk artikelen gemist of ten onrechte uitgesloten?**
De vraag is of observationeel en real world data onderzoek niet betrokken had moeten worden, zoals de COMISAIR studie (Diabetes Care september 2017)
- **Hebben wij de wetenschappelijke artikelen inhoudelijk op de juiste manier geïnterpreteerd?**
Zie boven en inhoudelijke opmerkingen vanuit de NIV

Specifieke vragen aan de beroepsgroepen en patiëntenvereniging:

- **Kunt u (wetenschappelijke) onderbouwing aanleveren in een Word-document (maximaal 1 A4, inclusief referenties) over:**
 - i. **het belang van controle op hypo's en normaalwaarden als personen reeds goed ingesteld zijn op HbA1c?**
Hierin sluiten wij aan bij de opmerkingen van de NIV; Bij ons weten zijn er geen aparte pediatrische data. Wel kan gesteld worden dat in kwaliteit van leven opzicht onze clinical expert opinion is dat veel ouders hypo-angst ervaren- zeker bij jongere kinderen (<12 jaar) en daarvoor veel nachtrust ontberen door nachtelijk extra SMBG te doen. Het gebruik van FGM geeft hen meer (nacht)rust, controle en vertrouwen.
 - ii. **de relatie tussen (schommelingen in) glucosewaarden, zoals hypoglykemie en normoglykemie en late termijn complicaties (al dan niet uitgedrukt in HbA1c)?**
De studie bij volwassenen van Beck RW et al. The relationships between time in range, hyperglycemia Metrics and Hba1c. J Diabetes Sci Technologies 2019 jul:13(614-626) laat zien dat de mean glucose en/of de TIR veel individueel veel specifiek zijn dan een HbA1c en Beck RW et al. Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials; Diabetes Care March 42(3) 400-405 laat zien dat TIR duidelijk geassocieerd is met microvasculaire outcomes, vanaf 5% klinisch duidelijk relevant

iii. de relatie tussen vingerprikken en kwaliteit van leven?

Het simpele feit dat patiënten/kinderen minder controleren dan gewenst betekent dat vingerprikken belastend, pijnlijk is en het hebben van diabetes zichtbaar maakt. De kwaliteit van leven is over het algemeen goed bij diabetes patiënten mede omdat zij hun vingerprik frequentie ten nadele aanpassen zodat ze een normaal leven kunnen lijden. In onze expert opinion is de FGM voor veel kinderen een uitkomst

iv. het feit dat in de beoordeelde studies geen effect te zien is op kwaliteit van leven?

De behandel tevredenheid neemt toe, de vraag is of een kwaliteit van leven vragenlijst het geëigend middel is om nieuwe technologie te beoordelen. Het feit dat 80% van de patiënten doorgaat met de FSL en deze meer dan adequaat gebruikt zegt meer over kwaliteit van leven dan een kwaliteit van leven vragenlijst. (overigens valt daar een deel van de FSL dragers uit ivm allergie voor de pleisters en dus niet uit vrije wil)

v. in deze beoordeling gaan we uit van een meerwaarde van de FGM ten opzichte van vingerprikken voor alle cruciale uitkomstmaten. Dit betekent dat we een groter effect willen zien voor FGM ten opzichte van vingerprikken. Vindt u dit terecht of vindt u dat we moeten uitgaan van gelijke waarde? Kunt u dit motiveren?

Nee, bij introductie van nieuwe methoden (ook bij geneesmiddelen) is het gebruikelijk te kijken naar non-inferiority op het gebied van cruciale uitkomstmaten. Andere factoren als patiënt gebruiksgemak en keuze voor selfmanagement worden immers niet meegenomen

vi. de relevantie van een verbetering van een uur in normaal waarden van de glucosewaarden in relatie tot lange termijn complicaties, als dit alleen een reductie in tijd in hypoglykemie betreft?

aansluitend aan opmerkingen NIV, hiervoor geldt: elke 5% meer in TIR betekent 32% minder kans op retinopathie en 20% minder kans op micro albuminurie.

Vii

de vergelijkbaarheid van de resultaten/effecten voor patiënten met diabetes type 1 en patiënten met type 2 met een intensief insulineschema (basaal-

bolus)? Of betreft dit twee verschillende patiëntpopulaties met elk hun eigen ziektebeloop? Is co-morbiditeit bij patiënten met diabetes type 2 van invloed op de gevonden effecten/resultaten?

als kinderartsen zien wij vooralsnog zelden type 2 diabetes patiënten die een bolus /basaal schema nodig hebben. Gefundeerde uitspraken op de kinderleeftijd zijn moeilijk. Wij vermoeden dat type 2 diabetes patiënten nog enige insuline productie hebben en daarom minder hypoglykemien hebben

B. Uitvoering standpunt

Zoals aangegeven neemt het Zorginstituut nog geen standpunt in, omdat conform ons proces, eerst partijen in de gelegenheid worden gesteld inhoudelijk een bijdrage te leveren aan de beoordeling. Niettemin verzoeken wij u omwille van de tijdsdruk toch vooruitlopend op een besluit antwoord te geven op de volgende vragen:

- Voorziet uw organisatie problemen bij de uitvoering mocht dit een positief besluit worden? Zo ja, welke problemen voorziet u dan? En, welke oplossing(en) ziet u hiervoor?
Geen problemen

C. Kostenraming

Voor de financiële paragraaf van het uiteindelijk standpunt maken we een schatting van de kosten. In het kader hiervan hebben wij de volgende vragen:

- Kunt u een schatting geven van het aantal patiënten met type 1 diabetes en aantal patiënten met type 2 diabetes met een intensief insulineschema dat per jaar in Nederland in aanmerking komt voor FGM? Zo ja, kunt u aangeven op basis van welke bron(nen) u tot deze schatting komt?

Voor de kindergeneeskunde zijn er naar schatting 6000-8000 kinderen met DM1 tot de leeftijd van 18 jaar (geschatte eigen registratie LWKD), deze hebben echter al een vergoeding voor de FSL. Voor het overige verwijzen we naar de gegevens van de NIV.

In Duitsland en in België gebruiken 60-80% de FSL, dit lijkt gelijk aan onze ervaringen in de kindergeneeskunde.

Als het aantal bekend is, vindt er dan een substitutie-effect plaats ten opzichte van vingerprikken in termen van reductie van strips en lancetten? Kunt u dit (wetenschappelijk) onderbouwen? En zo ja, kunt u dan een schatting geven voor

zowel type 1 diabetes als voor type 2 diabetes van hoe groot dit substitutie-effect is?

Wij verwachten ten aanzien van type 1 zeker dat de reductie terug gaat naar 0-2 strips per dag, (Bilo data gaat terug naar 2 strips per dag andere data gaan nog verder terug in strips)

- **Als u daarnaast nog opmerkingen, aanvullende argumenten enz. heeft, relevant voor de kostenraming, horen wij dat ook graag.**

Gezien de toename in gebruik zou een logische stap zijn op landelijk nivo (via VWS?) een goede onderhandeling te starten voor prijsreductie van zowel FGM als RTCGM

Consult voering kan middels videoconsulting daar glucose waarden zeer goed online in te zien zijn (zowel kosten besparend voor patiënt (reiskosten/parkeerkosten en vrij nemen van werk) als vanuit ziekenhuis

Minder acute opnames, minder vervoer met 112 ivm hypoglykemie

Op macroniveau: daar patiënten meer controleren voor zij in de auto stappen zou dit moeten resulteren in minder auto ongelukken (denk aan Amsterdam CS recent)

Reactie V&VN Diabeteszorg op standpunt ZiN over effectiviteit en kosteneffectiviteit FGM versus vingerprik

04-11-2019

De V&VN Diabeteszorg is blij dat het ZiN de mogelijkheid geeft om te reageren op het besluit van de WAR. Hieronder wordt de reactie cursief beschreven.

Effectiviteit

A. Inhoudelijk

- Kunt u zich vinden in de conceptbeoordeling?
Nee
- Hebben wij relevante (peer-reviewed) wetenschappelijk artikelen gemist of ten onrechte uitgesloten?
Nee, dat denken we niet. De grote onderzoeken zijn genoemd.
- Hebben wij de wetenschappelijke artikelen inhoudelijk op de juiste manier geïnterpreteerd?
Nee, want er spelen veel meer aspecten die van belang zijn dan alleen de uitkomstmaten. De conclusie kan niet alleen uit deze artikelen geformuleerd worden. De V&VN Diabeteszorg vindt dat de meerwaarde voor de patiënt op kwaliteit van leven is onderbelicht. Je kunt je (als niet-diabeet) niet voorstellen hoe het is om minimaal 4x per dag in je vinger te moeten prikken en welke handelingen dit vereist (denk aan altijd alle materialen op zak hebben, de gelegenheid om de vingerprik uit te voeren, handen kunnen wassen en hoe het is bij het uitvoeren van bepaalde beroepen (denk aan een slager, automonteur). Daarbij zijn er mensen die naast diabetes ook andere aandoeningen hebben, wat het extra bemoeilijkt om überhaupt in je vinger te prikken. Denk aan reuma, MS, cognitieve problemen (inclusief dementie), psychiatrische problematiek etc. Heel regelmatig wordt daar nu de thuiszorg voor ingeschakeld.

Specifieke vragen aan de beroepsgroepen en patiëntenvereniging:

- Kunt u (wetenschappelijke) onderbouwing aanleveren in een Word-document (maximaal 1 A4, inclusief referenties) over:
 - i. het belang van controle op hypo's en normaalwaarden als personen reeds goed ingesteld zijn op HbA1c?
Deze vraag is volledig beantwoord door de NIV en we sluiten ons hierbij aan
 - ii. de relatie tussen (schommelingen in) glucosewaarden, zoals hypoglykemie en normoglykemie en late termijn complicaties (al dan niet uitgedrukt in HbA1c)?
Deze vraag is volledig beantwoord door de NIV en we sluiten ons hierbij aan. We zien bij gebruik van FGM dat de acute complicaties (hypers en hypo's)

verminderen en de late complicaties kunnen in een tijdsbestek van het gebruik van de FGM (5-6 jaar) niet geen uitspraak over gedaan worden, geen onderzoeksgegevens bekend. Maar de verwachting is dat deze complicaties zullen verminderen.

iii. *de relatie tussen vingerprikken en kwaliteit van leven?*

In de spreekkamer horen wij waar patiënten met diabetes tegen aan lopen in hun dagelijks leven. Door het gebruik van de FGM horen we hier verandering in ontstaan (real world evidence data). Dit zijn onder andere:

- *Naast momentopnamen van glucose zie je waar je glucose vandaan komt en waar deze naar toe gaat. Patiënten kunnen hierop adequaat anticiperen. Glucosebeloop over 24 uur wordt inzichtelijk.*
- *De glucosebeloop in de nachten zijn geheel inzichtelijk, zonder dat je hiervoor een wekker hoeft te zetten om te meten.*
- *Door meerdere weken je dagcurven onder elkaar te zien in een rapport (door middel van het uitlezen van de sensor), krijgt de patiënt inzicht over een langere periode en worden trends zichtbaar. Door aanpassingen van de behandeltherapie, zal de patiënt uiteindelijk beter ingesteld kunnen zijn.*
- *Patiënt kan 'ongemerkt' voor omgeving een meting doen (dus bijv tijdens vergadering of andere sociale bijeenkomst)*
- *Patiënt met een goed HbA1c (<53 mmol/mol), die 4-7 keer per dag in vinger prikt (of zelfs meer keer), veel met ziekte bezig is, veel ziekte-inzicht heeft, therapietrouw is en daardoor goed gereguleerd, wordt als het ware nu 'gestraft' doordat de FGM momenteel niet voor hen wordt vergoed. Ook deze groep heeft er enorm veel baat bij het gebruik van de FGM voor een betere kwaliteit van leven.*
- *Bij bovengenoemde groep patiënten zien we vaak diabetes distress of zelfs diabetes burn-out ontstaan. Het lijkt logisch dat de oorzaak door minder focus op het aantal metingen in de vinger en het zien van een gehele dagcurve door gebruik FGM, zou dit kunnen bijdragen aan een vermindering van deze burn-out klachten.*
Het hebben van een diabetes burn-out wil men te allen tijde voorkomen, het heeft een negatief effect op de glucoseregulatie (denk aan voedingsverandering, gewichtstoename, minder bewegen, stress verhoogt glucosewaarden)
- *Het niet meer hoeven prikken in de vinger geeft een vermindering van veel problemen (o.a. minder pijn/ eelt/beschadiging vingers, minder tijdrovend, minder foutieve metingen). Denk daarbij ook aan mensen met bepaalde beroepen waarvoor ze hun vingertoppen nodig hebben (muzikant: gitarist of violist)*

iv. *het feit dat in de beoordeelde studies geen effect te zien is op kwaliteit van leven?*

Het is heel jammer dat dit niet duidelijk naar voren komt uit de studies. Des te eer horen wij het in de spreekkamer. Zie de vraag hierboven (iii) hierboven

- v. in deze beoordeling gaan we uit van een meerwaarde van de FGM ten opzichte van vingerprikken voor alle cruciale uitkomstmaten. Dit betekent dat we een groter effect willen zien voor FGM ten opzichte van vingerprikken. Vindt u dit terecht of vindt u dat we moeten uitgaan van gelijke waarde? Kunt u dit motiveren?
- Nee, dat vinden wij niet terecht. Kwaliteit van leven, de verbetering van therapietrouw, vermindering van schommelingen en de verhoging van de TIR, dragen bij tot verbetering van de glucoseregulatie en een betere stemming van de patiënt.*
- Door gebruik van de FGM zullen patiënten meer zelfredzamer zijn, het verhoogt het zelfmanagement.*
- De ontwikkeling in deze technologie zal alleen maar toenemen, wat de kwaliteit van de diabeteszorg verhoogt. We moeten toekomstgericht kijken naar deze ontwikkelingen.*
- vi. de relevantie van een verbetering van een uur in normaal waarden van de glucosewaarden in relatie tot lange termijn complicaties, als dit alleen een reductie in tijd in hypoglykemie betreft?
- Een uur lijkt weinig, maar betekent heel veel voor de patiënt. Een uur langer binnen normaalwaarden, kan betekenen dat de patiënt een uur minder lang hypo's heeft. Een hypo wordt vaak als vervelender ervaren dan een hyper (uitgezonderd van een ketoacidose).*
- Een hyper geeft vaak minder klachten. Patiënten willen liever iets te hoog zitten dan te laag, marge naar beneden is veel kleiner dan de marge naar hoge waarden.*
- Veel patiënten ervaren niet alleen de hypo op dat moment als 'slopend', maar de uren na de hypo ook. Het hebben van frequente en grote schommelingen in glucosewaarden, zorgt voor een lichamelijk slecht gevoel, maar ook mentaal. Het kan zijn dat de patiënt zo'n dag veel minder goed functioneert en genoodzaakt is van zijn werk te verzuimen. Door gebruik te maken van de FGM kan een bestaande hypo-angst verminderd worden doordat een lage glucose beter ziet aankomen en dat je op tijd kunt ingrijpen als de trendpijl op omlaag staat.*
- vii. de vergelijkbaarheid van de resultaten/effecten voor patiënten met diabetes type 1 en patiënten met type 2 met een intensief insulineschema (basaal-bolus)? Of betreft dit twee verschillende patiëntpopulaties met elk hun eigen ziektebeloop? Is co-morbiditeit bij patiënten met diabetes type 2 van invloed op de gevonden effecten/resultaten?
- Er is wel degelijk verschil tussen ziektebeeld van type 1 en type 2: een andere oorzaak en een ander beloop van de ziekte en er is een groot verschil in de ernst van de acute complicaties. Zie verder antwoord NIV*

B. Uitvoering standpunt

Zoals aangegeven neemt het Zorginstituut nog geen standpunt in, omdat conform ons proces, eerst partijen in de gelegenheid worden gesteld inhoudelijk een bijdrage te leveren aan de beoordeling. Niettemin verzoeken wij u omwille van de tijdsdruk toch vooruitlopend op een besluit antwoord te geven op de volgende vragen:

- Voorziet uw organisatie problemen bij de uitvoering mocht dit een positief besluit worden? Zo ja, welke problemen voorziet u dan? En, welke oplossing(en) ziet u hiervoor?
Nee
Het enige probleem dat zou kunnen ontstaan, is een sensor leveringsprobleem bij de firma ('s). De producent van de FreeStyle Libre heeft eerder leveringsproblemen gehad toen de eerste groep de FGM vergoed kreeg.
De V&VN Diabeteszorg vindt het belangrijk dat er voorwaarden gesteld worden aan het gebruik van FGM en dat er stopcriteria bepaald worden. (zie consensusdocument sensortherapie)
 - minimaal aantal scans per dag (4-6?) benoemen
 - voldoende kennis en vaardigheden in ziekte en regulatie
 - instructie training gevolgd hebben
 - behandeldoel
 - uploads maken en bespreken met diabetesbehandelteam.

C. Kostenraming

Voor de financiële paragraaf van het uiteindelijk standpunt maken we een schatting van de kosten. In het kader hiervan hebben wij de volgende vragen:

- Kunt u een schatting geven van het aantal patiënten met type 1 diabetes en aantal patiënten met type 2 diabetes met een intensief insulineschema dat per jaar in Nederland in aanmerking komt voor FGM? Zo ja, kunt u aangeven op basis van welke bron(nen) u tot deze schatting komt?
zie antwoord NIV
- Als het aantal bekend is, vindt er dan een substitutie-effect plaatst ten opzichte van vingerprikken in termen van reductie van strips en lancetten? Kunt u dit (wetenschappelijk) onderbouwen? En zo ja, kunt u dan een schatting geven voor zowel type 1 diabetes als voor type 2 diabetes van hoe groot dit substitutie-effect is?
Zie antwoord NIV
- Als u daarnaast nog opmerkingen, aanvullende argumenten enz. heeft, relevant voor de kostenraming, horen wij dat ook graag.
 - Een aantal patiënten kan volstaan met de FGM ipv de CGM
 - De V&VN Diabeteszorg is het eens met de reactie van de NIV:
Effectievere consultvoering, waardoor extra consulten niet nodig zijn.

In het begin zal het de diabetesverpleegkundige meer tijd kosten om bijeenkomsten te organiseren voor de instructie (wordt verder verzorgd door de firma), het beoordelen van de uploads, en de patiënt te laten wennen aan een andere interpretatie van de glucosewaarden (kwartier vertraging door meting in interstitieel vocht) en hoe te handelen. Maar uiteindelijk zal het minder tijd kosten op de reguliere spreekuren, omdat je veel sneller een beoordeling kan doen met meer data, zowel de patiënt als voor de zorgverlener. Er kan meer gebruik gemaakt worden van tele communicatie.

Er zullen steeds meer "oudere" mensen met een type 1 diabetes komen, nu wordt dat aandeel van mensen van 80 jaar en ouder nog op 1% geschat. Door het stijgen van de leeftijd is dat wel iets om rekening mee te houden, om mogelijk zelfstandigheid qua metingen te behouden, en er minder thuiszorg voor het vingerprikken zal moeten worden ingeschakeld.

Vingerprikken blijven noodzakelijk bij FGM gebruik, omdat de FGM niet hoger kan meten dan 22,2 en niet lager dan 2,2 mmol/l. Dit maakt dat patiënt boven en of beneden deze waarden HI of LO krijgt te zien en dan alsnog een vingerprik moet doen. Bloedglucosemeters kunnen tot 33,3mmol/l meten en laag meestal tot 2,2 mmol/l (enkele meter tot ongeveer 1,8 mmol/l).

Vraag aan ZiN: Indien een positief besluit van de WAR en positief besluit van ZiN / VWS, wordt er nagedacht of de sensor voor de mensen die de FGM al in gebruik hebben (zonder vergoeding) met terugwerkende kracht wordt vergoed?

FGM maakt het mogelijk om de diabetes beter te managen, voor de patiënt, maar ook voor de zorgverlener.

Als slot willen we een citaat van het NDF document 'zelfmanagement' noemen waaraan de FGM een belangrijke bijdrage kan leveren:

'Diabetes en zelfmanagement

Diabetes onderscheidt zich van veel andere chronische aandoeningen door de relatieve zwaarte van de zelfmanagementvereisten' en zelfmanagementactiviteiten om de ziekte dagelijks in goede banen te leiden. Het grootste deel van de zorg vindt plaats in de thuissituatie waardoor de mens met diabetes voor een groot deel zelf verantwoordelijk is voor de resultaten van zijn zorgproces en behandeling. Het leven met de ziekte, het eigen aandeel in de zorg en het organiseren van zorg- en hulpbronnen vraagt veel van diabetespatiënten². Zelfmanagement veronderstelt de aanwezigheid van inzicht, motivatie en vaardigheden bij de patiënt. Wanneer patiënten aan zelfcontrole doen zijn deze randvoorwaardelijk voor het verkrijgen van een betrouwbare bloedglucosewaarde; een goede interpretatie van de verkregen waarde en een adequaat acteren op basis van de verkregen waarden. Niet alle patiënten kunnen of willen zelf de regie nemen'.

Reactie ZN op conceptbeoordelingen van de effectiviteit en kosteneffectiviteit 'Flash Glucose Monitoring (FGM) bij personen met diabetes mellitus met een intensief insulineschema'.

A. Inhoudelijk

- [Kunt u zich vinden in de conceptbeoordeling?](#)

Reactie ZN:

De meeste leden kunnen zich vinden in de conceptbeoordeling van het ZIN, een enkele niet. Hieronder wat toelichtingen van een aantal verschillende zorgverzekeraars:

Kan zich niet vinden in de conceptbeoordeling

"De interpretatie is teveel gericht op de effecten van FGM op de afzonderlijke cruciale uitkomsten zonder rekening te houden met het feit dat deze uitkomst maten niet onafhankelijk van elkaar te interpreteren zijn. Bovendien hangt de verwachte verandering af van de uitgangswaarde van de uitkomstmaat. Zo is het doel bij een goed ingestelde patiënt (op HbA_{1c}-streefwaarde) niet een nog verdere verlaging van het HbA_{1c}, maar vooral het voorkomen van de complicaties die dat met zich meebrengt: hypoglykemieën. De IMPACT-studie dient dan ook in dat licht te worden geïnterpreteerd: Bij gelijkblijvend goede instelling (HbA_{1c} op streefwaarde) is het mogelijk het aantal klinisch relevante hypoglykemieën te verlagen met een toename van tijd binnen normaalwaarde, zonder verlies aan kwaliteit van leven. Dit gaat gepaard met een grotere behandeltevredenheid. Voor een verdere interpretatie van de klinische en maatschappelijke impact dienen daarbij real world evidence data in ogenschouw te worden genomen. Zo toonde een recente studie uit België, alwaar patiënten met type 1 diabetes sinds 2016 in aanmerking komen voor FGM, minder hospitalisatie vanwege diabetes-gerelateerde complicaties, mindere ernstige hypoglykemieën, een hogere behandeltevredenheid en minder uitval op het werk (EASD 2019). HbA_{1c} verbetering werd vooral gezien bij patiënten met een te hoog HbA_{1c}. Dit is volledig in lijn met het FLARE-NL₁ (Zilveren-Kruis database) onderzoek en het verwachtingspatroon t.a.v. de impact van frequenter meten van de glucosewaarde (zoals reeds bekend is van frequentere SMBG)"

Kan zich wel vinden in de conceptbeoordeling

"Op basis van de geïnccludeerde artikelen is zorgverzekeraar A niet overtuigd dat gebruik van FGM zal leiden tot een hogere meetfrequentie en dat dit een klinisch relevant effect heeft op de HbA_{1c} waarde. De onderzoeksresultaten (overall) zijn wat ons betreft niet voldoende significant. Daarnaast is zorgverzekeraar A ervan overtuigd dat het zal leiden tot een forse toename van kosten waarvan we op dit moment ook niet weten of er op de lange termijn een substitutie effect zal plaatsvinden."

"Opgesomd de resultaten van het onderzoek:

- FGM resulteert waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) in een klinisch relevante toename van glucosetesten per dag.
- FGM resulteert waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) in een klinisch relevante afname van glucosetesten middels vingerprikken per dag.
- FGM heeft waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) geen klinisch relevant effect op het %HbA_{1c} na zes maanden.
- FGM heeft waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) geen klinisch relevant effect op het gemiddelde HbA_{1c} na zes maanden.
- Het is mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) dat FGM kan resulteren in een klinisch relevante verlaging van het gemiddeld aantal events in hypoglykemie in 24 uur.

- FGM resulteert waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) in een klinisch relevante verlaging van de gemiddelde tijd in hypoglykemie in 24 uur.
- Het is mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) dat FGM kan resulteren in een klinisch relevante verhoging van de gemiddelde tijd in uren in normaalwaarden in 24 uur.
- FGM heeft waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) geen klinisch relevant effect op kwaliteit van leven gemeten met de DQoL. (Wat ik overigens wel opvallend vind, want mij lijkt dat de QoL verbetert, indien je niet hoeft te vingerprikken).
- Het bewijs dat FGM kan resulteren in een klinisch relevante verlaging van het gemiddeld aantal events in hypoglykemie in 24 uur en dat FGM kan resulteren in een klinisch relevante verhoging van de gemiddelde tijd in uren in normaalwaarden in 24 uur betreft bewijs van lage kwaliteit.

Op basis van de geraadpleegde artikelen blijkt vooralsnog in ieder geval niet dat een hogere meetfrequentie tot een klinisch relevant effect op de HbA_{1c}-waarde leidt. En hoewel HbA_{1c} inderdaad niet de enige uitkomstmaat is, is dit vooralsnog wel de enige uitkomstmaat waarop de huidige criteria zijn gebaseerd. Wat ons betreft wegen deze "semi" positieve resultaten daarom onvoldoende op tegen de negatieve resultaten.

- [Hebben wij relevante \(peer-reviewed\) wetenschappelijk artikelen gemist of ten onrechte uitgesloten?](#)

Reactie ZN:

Nee.

Een van de leden heeft daarbij de volgende opmerking: "Nee, maar real world evidence data dient meer betrokken te worden bij de interpretatie van de klinische en maatschappelijke impact van FGM."

- [Hebben wij de wetenschappelijke artikelen inhoudelijk op de juiste manier geïnterpreteerd?](#)

Reactie ZN:

De meeste leden geven aan van wel, een enkele niet.

Vanuit een van de leden is de onderstaande reactie gegeven:

"De interpretatie is teveel gericht op de effecten van FGM op de afzonderlijke cruciale uitkomsten zonder rekening te houden met het feit dat deze uitkomst maten niet onafhankelijk van elkaar te interpreteren zijn. Bovendien hangt de verwachte verandering af van de uitgangswaarde van de uitkomstmaat. Zo is het doel bij een goed ingestelde patiënt (op HbA_{1c}-streefwaarde) niet een nog verdere verlaging van het HbA_{1c}, maar vooral het voorkomen van de complicaties die dat met zich meebrengt: hypoglykemieën. De IMPACT-studie dient dan ook in dat licht te worden geïnterpreteerd: Bij gelijkblijvend goede instelling (HbA_{1c} op streefwaarde) is het mogelijk het aantal klinisch relevante hypoglykemieën te verlagen met een toename van tijd binnen normaalwaarde, zonder verlies aan kwaliteit van leven. Dit gaat gepaard met een grotere behandeltevredenheid. Voor een verdere interpretatie van de klinische en maatschappelijke impact dienen daarbij real world evidence data in ogenschouw te worden genomen. Zo toonde een recente studie uit België, alwaar patiënten met type 1 diabetes sinds 2016 in aanmerking komen voor FGM, minder hospitalisatie vanwege diabetes-gerelateerde complicaties, mindere ernstige hypoglykemieën, een hogere behandeltevredenheid en minder uitval op het werk (EASD 2019). HbA_{1c} verbetering werd vooral gezien bij patiënten met een te hoog HbA_{1c}. Dit is volledig in lijn met het FLARE-NL₁ (Zilveren-Kruis database) onderzoek en het verwachtingspatroon t.a.v. de impact van frequenter meten van de glucosewaarde (zoals reeds bekend is van frequentere SMBG)"

A. Uitvoering standpunt

Zoals aangegeven neemt het Zorginstituut nog geen standpunt in, omdat conform ons proces, eerst partijen in de gelegenheid worden gesteld inhoudelijk een bijdrage te leveren aan de beoordeling. Niettemin verzoeken wij u omwille van de tijdsdruk toch vooruitlopend op een besluit antwoord te geven op de volgende vragen:

- Voorziet uw organisatie problemen bij de uitvoering mocht dit een positief besluit worden? Zo ja, welke problemen voorziet u dan? En, welke oplossing(en) ziet u hiervoor?

Reactie ZN:

Zie hieronder de reacties van enkele leden:

"Ervan uitgaande dat met een positief besluit wordt bedoeld op het feit dat FGM bij deze doelgroep wél aan de stand van de wetenschap en praktijk voldoet, voorzien de zorgverzekeraars geen onoverkomelijke problemen, tegelijkertijd zullen er op organisatorisch vlak wel zaken geregeld moeten worden in korte tijd. Voor onze gecontracteerde leveranciers en de fabrikant zelf worden natuurlijk wel met veel meer klanten geconfronteerd. Dit leidt waarschijnlijk tot leveringsproblemen voor de verzekerden. Daarnaast - gelet op het concept standpunt, waar nu uit blijkt dat er geen evidence is voor de effectiviteit als wel voor de kosteneffectiviteit – gaan we momenteel voor de premiecalculatie uit van het feit dat er waarschijnlijk geen uitbreiding plaatsvindt. Dit verandert natuurlijk, wanneer er toch een positief besluit plaatsvindt. De premie is dan inmiddels vastgesteld (op 12 november 2019), dit valt niet meer terug te draaien terwijl er wel een toename van zorgkosten is. Voor verdere details, zie onze reactie bij *kostenraming*."

"Wij voorzien met name problemen als dit een negatief besluit wordt. In dat geval gaan wij ervan uit dat het oude standpunt gehandhaafd wordt. Dit levert de volgende problemen op:

- Wij hebben op dagelijkse basis coulance verzoeken van patiënten (en hun behandelars) die niet aan de criteria voldoen, maar wel veel baat (denken te) hebben bij FGM.
- Wij zien een grote onrechtvaardigheid bij het handhaven van het oude standpunt. Inmiddels is er consensus dat iemand die 18 jaar wordt bij goed gebruik de FGM moet kunnen blijven gebruiken (ook al is dat in strijd met het standpunt). Dat betekent dat iemand van nu 17 jaar oud levenslang (onafhankelijk van HbA_{1c}) FGM kan blijven gebruiken en iemand van nu 19 jaar (zonder zeer hoog HbA_{1c}) nooit. Daarnaast mag iemand die ooit een jaar een zeer hoog HbA_{1c} heeft gehad hoogstwaarschijnlijk FGM levenslang gebruiken en iemand met een redelijk (nog verre van normaal) HbA_{1c} nooit. Tenslotte mag een vrouw die reeds 3 jaar met veel baat FGM heeft gebruikt vanwege meerdere zwangerschappen en zwangerschapswensen de FGM niet blijven gebruiken (ondanks het zonder dit niet kunnen behalen van individuele behandeldoelen en de verantwoordelijkheid voor kleine kinderen) en iemand die 18 jaar wordt die 3 jaar met veel baat FGM heeft gebruikt wel. Dit valt niet uit te leggen aan patiënten/ verzekerden."

B. Kostenraming

Voor de financiële paragraaf van het uiteindelijk standpunt maken we een schatting van de kosten. In het kader hiervan hebben wij de volgende vragen:

- Kunt u een schatting geven van het aantal patiënten met type 1 diabetes en aantal patiënten met type 2 diabetes met een intensief insulineschema dat per jaar in Nederland in aanmerking komt voor FGM? Zo ja, kunt u aangeven op basis van welke bron(nen) u tot deze schatting komt?

Reactie ZN:

Hieronder voor 3 zorgverzekeraars uiteengezet hoeveel insuline afhankelijke verzekerden er in Nederland zijn. Aantal insuline afhankelijke verzekerden bij 3 zorgverzekeraars:

Zorgverzekeraar B: 56.000 verzekerden die insuline afhankelijk zijn.
Met een marktaandeel van 20% betekent dit dat er 280.000 insuline afhankelijke verzekerden zijn in Nederland.

Zorgverzekeraar C: 60.000 verzekerden die insuline afhankelijk zijn.
Met een marktaandeel van 23,4% betekent dit dat er 256.000 insuline afhankelijke verzekerden zijn in Nederland.
Daarbij geeft zorgverzekeraar C aan dat het belangrijk is om aan te geven dat bovenstaande aantallen/berekeningen zijn gebaseerd op alle insuline-afhankelijke diabetes, terwijl het onderzoek is gericht op personen met diabetes mellitus met een intensief insulineschema en dit vertekende cijfers zijn die dus te hoog liggen.

Zorgverzekeraar D: "Volgens de laatste schatting van het RIVM (<https://www.volksgezondheidszorg.info/onderwerp/diabetes-mellitus>) zijn er 106.776 type 1 diabetes patiënten en 1.067.760 type 2 diabetes patiënten.
Van de groep type 1 zal er zo'n 60% FGM gaan gebruiken (op basis van gegevens België), de rest gebruikt al RT-CGM en blijft dat doen of blijft vingerprikken. Van deze 60% gebruikt 35% op dit moment al FGM obv de huidige criteria, op basis van onze gegevens. Er zullen in totaal dus 64.065 type 1 patiënten FGM gaan gebruiken, waarvan er 41.643 nieuwe gebruikers zullen zijn.
Van de groep type 2 gebruikt zo'n 15-20% insuline, maar veruit de grootste groep heeft <4 injecties per dag nodig. Het gaat hier uitdrukkelijk niet om de groep die insuline afhankelijk is, maar op de groep die intensieve insulinetherapie beoefent. De groep type 2 met intensieve-insulinetherapie wordt geschat op 30.000-50.000 mensen. Als we uitgaan van 40.000 en ervan uitgaan dat 75% FGM gaat gebruiken en 25% blijft vingerprikken, gaat dit om een groep van 30.070 nieuwe gebruikers.

In totaal zullen er dan naar schatting 94.135 FGM gebruikers zijn (type 1 en 2), waarvan 71.713 nieuwe gebruikers."

- Als het aantal bekend is, vindt er dan een substitutie-effect plaats ten opzichte van vingerprikken in termen van reductie van strips en lancetten? Kunt u dit (wetenschappelijk) onderbouwen? En zo ja, kunt u dan een schatting geven voor zowel type 1 diabetes als voor type 2 diabetes van hoe groot dit substitutie-effect is?

Reactie ZN:

De zorgverzekeraars schatten in dat er voor een deel van de vingerprikkers (die veel vingerprikken) er sprake is van een reductie van strips en lancetten.

Echter voor een ander deel van de vingerprikkers zal er geen sprake zijn van een reductie van strips en lancetten. Hier zijn meerdere redenen voor:

- indien de handleiding van de FSL gevolgd wordt en er (bij)geprik wordt in geval van:
 - o snel veranderende glucosespiegels (bij intensief sporten en kou);
 - o als (dreigende) hypoglykemie door het systeem wordt gemeld (waarbij door een veilige afstelling van de FSL er vaker een hypo gemeld zal worden dan er daadwerkelijk zijn geweest, dit zorgt voor extra vingerprikken);

- o of als de waargenomen symptomen niet met de metingen van het systeem overeenkomen;
 - o bij het opvragen van een bolus advies moet uitgegaan worden van een bloedtest;
 - o in de richtlijnen van professionals die met de FGM werken is het advies opgenomen om bij een hoge of lage waarde voor de zekerheid een vingerprik uit te voeren.
- Zie hierbij ook 3.2.2. van het concept standpunt van het ZIN, wij vinden dat bovenstaande daar in meegenomen moet worden.

- Er zijn pompen die worden bestuurd vanuit de gemeten bloedwaarden (vingerprik). Voor de aansturing van de pomp zijn strips noodzakelijk. Dit soort pomp in combinatie met een sensor vraagt om gebruik van strips voor FGM en pomp. In het kader van de doelmatige inzet van middelen is dit niet effectief en dit dient te worden meegenomen in de overweging van de doelgroep.
- In de studies leidt FGM tot een afname van stripgebruik met 90.9% (type 1 diabetes) en 89.5% (type 2 diabetes). In de praktijk zal dat mogelijk minder zijn, omdat op dit moment patiënten wordt geadviseerd om bij afwijkende sensoruitslagen dit te controleren met een vingerprik.

Ten aanzien van de kostenraming hebben een aantal zorgverzekeraars berekeningen uitgevoerd:

Zorgverzekeraar A

(In deze berekening is rekening gehouden met de huidige kosten van FGM én de huidige kosten van vingerprikkers)

Zorgverzekeraar A verwacht circa €200 mln extra aan kosten (geschaald naar heel Nederland), indien de huidige vingerprikkers overstappen op FGM gebruik. Dit terwijl hier geen rekening mee is gehouden in de premiestelling.

Zorgverzekeraar B:

(In deze berekening is niet gecorrigeerd voor de kosten van de huidige vingerprikkers).

Zorgverzekeraar B kent op dit moment 56000 verzekerde die insuline afhankelijk zijn. Indien alle insuline afhankelijken (mensen in overgang van orale medicatie naar insuline, alle type DM 1 patiënten, en alle DM 2 patiënten over zouden gaan naar FGM dan zouden de kosten (huidige prijsstelling van de FGM) € 900 per individu meer bedragen dan nu het geval is (kosten sensor). In totaal $56000 \times € 900 = € 50,4$ miljoen extra. Aangezien er hier sprake is van 20% van de Nederlandse markt heeft zou dat een stijging van de kosten zijn van € 252 miljoen euro ($5 \times 50,4$). Dat is dan nog zonder de benodigde strips. Gemiddeld 400 per jaar $\times € 0,30 = € 33,6$ miljoen. In totaal zouden de kosten 285,6 miljoen stijgen. Van dit bedrag zullen de huidige categorieën moeten worden afgetrokken. LET WEL mensen met hypo-unawareness zullen nu óók in aanmerking komen voor de FGM en mensen met een bolus op hun pomp zullen naast de strips voor de FGM ook strips blijven gebruiken voor de sturing van de pomp.

Zorgverzekeraar D:

(In deze berekening is rekening gehouden met de huidige kosten van FGM en de huidige kosten van vingerprikkers)

Op basis van de eerdere schatting dat er 94.135 FGM gebruikers zijn (type 1 en 2), waarvan 71.713 nieuwe gebruikers (zie reactie hierboven) en uitgaande van de meerkosten van FGM gebruikers ten opzichte van vingerprikkers van 1300 euro/per jaar (inclusief benodigde strips obv gegevens van 2018/2019), zou dit een toename in kosten betekenen van ongeveer 93 miljoen euro. Als het alleen om type 1 zou gaan, gaat het om een toename in kosten van ongeveer 54 miljoen euro. Hierbij

benadrukken we dat geen rekening is gehouden met de verwachte afname in kosten per sensor als meer mensen hiervoor in aanmerking komen. Daarnaast is geen rekening gehouden met de (relevante) afname in kosten van ambulanceritten, SEH-presentatie en ziekenhuisopnames vanwege vermindering van hypoglycemieën en keto-acidose bij FGM gebruik ten opzichte van vingerprikken. Deze twee factoren maken de kostenstijging aanzienlijk kleiner.

- Als u daarnaast nog opmerkingen, aanvullende argumenten enz. heeft, relevant voor de kostenraming, horen wij dat ook graag.

Reactie ZN:

Hieronder de reactie vanuit verschillende leden:

"Onderstaande aspecten zouden voor allebei de groepen (vingerprikkers en FGM) meegenomen moeten worden:

- vermindering van ambulanceritten, SEH-prestaties en ziekenhuisopnames vanwege ernstige hypo- en hyperglykemieën (mogelijk door hogere time in range/vermindering hypo's bij FGM).
- vermindering van arbeidsverzuim;
- vermindering van consulten (vanwege monitoring op afstand)."

Ten aanzien van de kwaliteit van leven

"Uit de onderzoeken is ook niet gebleken dat de kwaliteit van leven verbeterd, hierin moet wel meegenomen dat type 1 en type 2 op 1 hoop zijn gegooid. Zoals bekend is de grootste groep type 2 patiënten onvergelijkbaar met de groep type 1 patiënten (een dieet en een pil vanaf 75 jaar versus intensieve insulinetherapie vanaf jonge leeftijd met veel hypo's/impact op functioneren en een sterk verminderde levensverwachting, om maar een voorbeeld te noemen).

Toch is de ziektebelasting berekening gebaseerd op het gemiddelde van de volledige type 2 groep (waarvan het grootste deel bestaat uit niet-insulinegebruikers en de groep type 2 weegt sowieso zwaar vanwege het aandeel van 90%) en de type 1 groep (10%) bij elkaar. Dit doet geen recht aan de ziektebelasting van type 1 diabetes en men komt hierdoor uit op een te laag bedrag per QALY voor type 1. Dit is gebaseerd op een onderzoek uit 1997, Disability weights for diseases in the Netherlands, waar dit een stuk uit is."

Kosteneffectiviteit

Zoals aangegeven bij de consultatie over de PICOT kijken wij in dit dossier ook naar de kosteneffectiviteit. Hiervoor is een literatuurreview gedaan naar studies die de kosteneffectiviteit van FGM hebben onderzocht (zie bijlage). Los van de beoordeling van het oordeel over 'de stand van wetenschap en praktijk' heeft de WAR gekeken naar de methodologische kwaliteit van deze review. Op basis van deze review schatten we in dat, bij het hanteren van een referentiewaarde van €20.000/QALY (passend bij een ziektebelasting tussen 0,1 en 0,4), de kosteneffectiviteit van FGM ten opzichte van SMBG waarschijnlijk ongunstig is in de Nederlandse situatie.

Vragen:

- Kunt u zich vinden in de conceptbeoordeling?

Reactie ZN:

De meeste leden kunnen zich hier in vinden, zie daarbij ook de voorgaande antwoorden tav kosten en (extra) stripegebruik bij FGM tov vingerprikkers. Een van de leden kan zich hier niet in vinden:

"Nee, vanwege de volgende punten:

De ziektelast berekening is discutabel. Zoals bekend is de grootste groep type 2 patiënten onvergelykbaar met de groep type 1 patiënten (een dieet en een pil vanaf 75 jaar versus intensieve insulinetherapie vanaf jonge leeftijd met veel hypo's/impact op functioneren en een sterk verminderde levensverwachting, om maar een voorbeeld te noemen). Toch is de ziektelast berekening gebaseerd op het gemiddelde van de volledige type 2 groep (waarvan het grootste deel bestaat uit niet-insulinegebruikers en de groep type 2 weegt sowieso zwaar vanwege het aandeel van 90%) en de type 1 groep (10%) bij elkaar. Dit doet geen recht aan de ziektelast van type 1 diabetes en men komt hierdoor uit op een te laag bedrag per QALY voor type 1. Ik zie dat dit gebaseerd is op een onderzoek uit 1997, Disability weights for diseases in the Netherland, waar dit een stuk uit is:

Design of the study on disability weights for disease 23

Figure 2.4 – Description of the indicator conditions

Indicator condition	EuroQol 5D+ description
VISION DISORDER Patients with severe vision disorders, i.e. unable to read small newspaper print, great difficulty or unable to recognize faces at 4m distance	<ul style="list-style-type: none"> 1 No problems in walking about 2 Some problems with washing and dressing self 3 Unable to perform usual activities (e.g. work, study, housework, family or leisure activities) 4 No pain or discomfort 5 Moderately anxious or depressed 6 No problems in cognitive functioning (e.g., memory, concentration, coherence, IQ)
DIABETES MELLITUS Patients with uncomplicated diabetes mellitus	<ul style="list-style-type: none"> 1 No problems in walking about 2 No problems with washing and dressing self 3 No (90%) or some (10%) problems with performing usual activities (e.g. work, study, housework, family or leisure activities) 4 No (90%) or some (10%) pain or discomfort (in this case particularly discomfort, no pain) 5 Not (90%) or moderately (10%) anxious or depressed 6 No problems in cognitive functioning (e.g., memory, concentration, coherence, IQ)

Hier gaat men er dus onder andere vanuit dat mensen met diabetes nooit problemen hebben met cognitief functioneren (dagelijks aan de orde bij type 1), nooit/nauwelijks angsten ervaren (terwijl hypo-angst/angst voor complicaties veelvuldig voorkomt bij diabetes 1), nooit/nauwelijks ongemak ervaren vanwege hun ziekte (wel degelijk veel voorkomen van klachten als hartkloppingen, verwardheid, flauwvallen vanwege hypo's bij type 1) en nooit/nauwelijks problemen hebben met het dagelijks functioneren bij werk, studie, sociaal leven (ook dit is dagelijks aan de orde bij type 1 diabetes). Het zou dus goed kunnen dat als type 1 hier apart wordt genomen de ziektelast wel degelijk hoger is en het bedrag per QALY dus ook.

Daarnaast is onduidelijk of men de groep met complicaties wel heeft meegenomen in de ziektelast berekening. Omdat deze duiding wel degelijk ook van toepassing is op de groep met complicaties, zou dat nog een extra onderschattig van de gemiddelde ziektelast geven.

2. Bij de conclusie over kosteneffectiviteit wordt geen rekening meer gehouden met het scenario dat de prijs van FGM in Nederland significant gaat dalen als meer mensen ervoor in aanmerking komen. Dit scenario is te verwachten (kan m.i. zelfs een voorwaarde zijn) en dit maakt FGM vermoedelijk (in ieder geval voor type 1) wel kosteneffectief."

- Hebben wij relevante (peer-reviewed) wetenschappelijk artikelen en HTA rapporten gemist of ten onrechte uitgesloten?

Reactie ZN:

Nee

- Hebben wij de wetenschappelijke artikelen en HTA rapporten inhoudelijk op de juiste manier geïnterpreteerd?

Reactie ZN:

Ja



Zorginstituut Nederland

Review economische evaluaties Flash Glucose Monitoring (FGM) bij diabetes mellitus type 1 en 2 met een intensief insulineschema

Datum 3 december 2019
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2019029128
Volgnummer	2019037290
Auteurs	Mw dr. S. Knies Drs. J. Enzing
Afdeling Team	Ontwikkeling, Wetenschap & Internationale Zaken OWIZ I
Uitgebracht aan	

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1	Inleiding—7
1.1	Aanleiding—7
1.2	Beoordeling indicatie uitbreiding FGM—7
1.3	Vraagstelling—8
2	Achtergrond informatie aandoening, interventies en effectiviteit—9
2.1	Beschrijving van de aandoening—9
2.1.1	Aandoening: oorzaak en risicofactoren—9
2.1.2	Prevalentie en incidentie—10
2.1.3	Beloop—10
2.2	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling—11
2.3	Huidige standaard: zelfcontrole glucosewaarden door vingerprikken—12
2.4	Parameters voor het bereiken van optimale glykemische regulatie—13
2.4.1	Relatie tussen zelfcontrole en HbA1c—13
2.4.2	Relatie tussen HbA1c en 'time in range'—13
2.5	De te beoordelen nieuwe interventie—14
2.5.1	FGM versus SMBG middels vingerprikken—14
2.5.2	Positionering interventie ten opzichte van standaardbehandeling—15
2.6	Ziektebelasting—15
3	Methoden—17
3.1	PICOT review kosteneffectiviteit—17
3.2	Stappen literatuur review—18
4	Resultaten—19
4.1	Selectie economische evaluaties—19
4.2	Gerapporteerde resultaten—19
4.3	Beschouwing van de geïncludeerde economische evaluaties—21
4.3.1	Overeenkomsten met Nederlandse richtlijn voor economische evaluaties—21
4.3.2	Overeenkomsten met Zorginstituut standpunt over effectiviteit FGM—21
4.3.3	Overeenkomsten met Nederlandse gegevens—22
4.4	Gepubliceerde posters met analyses voor Nederland—23
4.5	Onzekerheid—24
5	Relevante aspecten en conclusie—25
5.1	Relevante aspecten—25
5.1.1	Bespreking relevante aspecten—25
5.1.2	Afweging relevante aspecten—25
5.1.3	Reflectie op consultatie PICO—25
5.2	Conclusie—26

Appendix 1 Zoekstrategie—27

Appendix 2 Flowchart artikel selectie—29

Appendix 3 Kenmerken geïdentificeerde economische evaluaties—31

Appendix 4 Onderliggende klinische studies—33

Samenvatting

Om een inschatting te kunnen maken van de kosteneffectiviteit van Flash Glucose Monitoring (FGM) ten opzichte van vingerprikken (standaard monitoring van bloedglucose, SMBG) bij patiënten met diabetes mellitus type 1 en 2 met een intensief insulineschema, heeft Zorginstituut Nederland (ZIN) een literatuuronderzoek gedaan. Hiervoor is in juni/juli 2019 systematisch gezocht, in Pubmed en Google Scholar, naar wetenschappelijke publicaties en rapporten van HTA organisaties waarin kostenutiliteitsanalyses voor deze PICO staan gerapporteerd. Twee beoordelaars selecteerden binnen de zoekresultaten, onafhankelijk van elkaar, de relevante artikelen en rapporten.

Deze selectie leverde vijf publicaties op. Deze publicaties zijn beoordeeld met de kwaliteitschecklist CHEC-Extended, en alle publicaties waren volgens de beoordelaars van voldoende tot goede kwaliteit. Geen van de vijf publicaties bevatte een analyse die was uitgevoerd voor de Nederlandse situatie, noch een analyse die was uitgevoerd volgens de Nederlandse richtlijnen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. De studiekekenmerken van de geïncludeerde studies zijn vergeleken met de uitspraken over de effectiviteit van FGM in het standpunt 'Flash Glucose Monitoring bij personen met diabetes mellitus met een intensief insulineschema'. Op basis hiervan is één analyse, die uitgaat van een afname van ernstige hypoglykemieën door FGM en uitzonderlijk gunstige kosteneffectiviteitsresultaten voor FGM, als uitzondering beschouwd. Aanvullend zijn de aannames binnen de economische analyses wat betreft stripgebruik en prijs van FGM (sensor en lezer) vergeleken met de voor Nederland bekende gegevens.

De beschouwde analyses gaan uit van een verschil in effect door beperkte gezondheidsvoordelen als gevolg van minder hypoglykemieën, stabiele HbA1c en verbetering van de kwaliteit van leven bij gebruik van FGM met daarnaast meerkosten door FGM. Hierbij de meerkosten sterk afhankelijk zijn van de feitelijke vermindering van het aantal gebruikte strips door FGM en van de prijs van de FGM sensoren. De hier uitvloegende incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs) liggen rond de €28.000/QALY. Eén analyse, hierin is een winst op kwaliteit van leven meegenomen van 0,01 per jaar in plaats van 0,03 zoals in de andere analyses, rapporteert een hogere ICER (€36.556/QALY). De ICERs zouden hoger liggen wanneer wordt uitgegaan van de voor Nederland bekende hogere prijs voor de sensor.

Op basis van de bekende gegevens is de schatting dat, bij het hanteren van een referentiewaarde van €50.000/QALY (passend bij een ziektelast tussen 0,4 en 0,7), de kosteneffectiviteit waarschijnlijk gunstig is in de Nederlandse situatie.

Meer duidelijkheid over de impact van FGM op de kwaliteit van leven en aan diabetes gerelateerde complicaties op de korte en lange termijn zal meer zekerheid geven over de kosteneffectiviteit van FGM.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Flash Glucose Monitor (FGM) voldoet als technische variant van het real-time continue glucose monitoring systeem aan de stand van de wetenschap en praktijk voor vier indicaties, te weten¹:

- kinderen met diabetes type 1;
- volwassenen met slecht ingesteld diabetes type 1 (ondanks standaard controle blijvend hoog HbA1c (>8% of >64 mmol/mol));
- zwangere vrouwen met bestaande diabetes (type 1 en 2);
- vrouwen met zwangerschapswens bij een preconceptionele diabetes (type 1 en type 2).

Sinds 27 november 2017 FGM bij de genoemde indicaties onder de basisverzekering van de Zorgverzekeringswet.

Dat er over de vergoeding van FGM voor de groep patiënten met diabetes die aangewezen is op standaard monitoring van bloedglucose (SMBG) door frequent vingerprikken nog geen duidelijkheid is, had te maken met het nog ontbreken van eenduidig klinisch-wetenschappelijk onderzoek naar de meerwaarde van FGM op relevante uitkomstmaten bij deze doelgroep.

1.2 Beoordeling indicatie uitbreiding FGM

Op 10 mei 2019 heeft de Rondetafel Diabeteszorg² besloten om op basis van het beschikbare onderzoek Zorginstituut Nederland (voortaan: het Zorginstituut) te verzoeken een standpunt in te nemen over FGM bij patiënten met diabetes met een intensief insulineschema (basaal-bolus), die standaard aangewezen zijn op zelfcontrole middels vingerprikken.

Het dagelijkse toedienen van insuline via een injectie of pomp is altijd nodig bij patiënten met diabetes type 1, omdat geen insuline wordt aangemaakt. Ook bij patiënten met diabetes type 2 kan het toedienen van insuline om diverse redenen noodzakelijk zijn. De zelfcontrole van glucosewaarden is daarmee een cruciaal onderdeel van de behandeling met insuline.

Voor de behandeling met insuline wordt in richtlijnen aanbevolen dat patiënten met diabetes met een intensief insulineschema (basaal-bolus) tenminste 4 keer per dag, maar liever 6-10 keer per dag hun glucosewaarden zouden moeten controleren om optimaal te kunnen anticiperen op afwijkende waarden. Dit doet een groot beroep op zelfmanagementvaardigheden van deze patiënten. Zij dienen dagelijks hun glucosewaarden in goede banen te leiden. Hierbij gaat het niet alleen om het anticiperen op hoge waarden als ook om lage waarden te voorkomen. Het gebruik van insuline gaat namelijk gepaard met een hogere kans op lage glucosewaarden, en daarmee een hoger risico op hypoglykemieën.

Ondanks dat deze patiënten het belang van frequent zelfcontrole erkennen, vinden ze vingerprikken zeer belastend en pijnlijk. Het blijkt dat meer dan de helft van de patiënten niet in staat is om de minimale aanbevolen frequentie van tenminste vier keer per dag bloedglucosewaarden te controleren via vingerprikken. Aangezien

¹ <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/standpunten/2018/04/30/standpunt-flash-glucose-monitoring-freestyle-libre-bij-diabetes>

² een samenwerkingsverband van de Nederlandse Diabetes Federatie (NDF), Diabetesvereniging Nederland (DVN), Stichting BIDON, medisch specialisten, huisartsen, zorgverzekeraars, producenten, met het Zorginstituut als toehoorder.

patiënten met een intensief insulineschema onvoldoende frequent in staat zijn tot vingerprikken en het behandelen met insuline tot lage glucosewaarden kan leiden, lopen zij een verhoogd risico op het frequent optreden van acute complicaties en op lange termijn op vaat- en neurologische complicaties.

FGM maakt gebruik van sensortechnologie waarmee het glucosegehalte in het interstitiële weefsel wordt gemeten. Met een speciale 'reader' of telefoonapplicatie kunnen gebruikers actuele glucosewaarden en (trends in) glucosewaarden van de afgelopen acht uur aflezen door de reader langs de sensor te 'flashen'. De reader bevat een algoritme dat de interstitiële glucosewaarden 'vertaalt' in bloedglucosewaarden. FGM stelt zo de gebruiker in staat om inzage te krijgen in actuele (real-time) en trends in glucosewaarden.

Zelfcontrole met FGM is minder belastend en pijnlijk voor patiënten, waardoor zij beter in staat zijn de gewenste meetfrequentie te bereiken. Bovendien stelt FGM de gebruiker in staat om naast inzage in actuele (real-time), ook beter inzage te krijgen in patronen en trends in glucosewaarden. Patiënten en beroepsgroepen claimen dat bij patiënten met een intensief insulineschema door het gebruik van FGM de zelfcontrole verbetert met als gevolg dat glucosewaarden en kwaliteit van leven geoptimaliseerd worden in vergelijking met SMBG via vingerprikken.

Door de mogelijkheden van de sensortechnologie zijn er nieuwe en veranderende inzichten in de waarde van klinische uitkomstmaten van glykemische controle. Hoewel HbA1c een waardevolle uitkomstmaat blijft, voegen uitkomstmaten, die direct inzage geven in de mate van glykemische controle, veel waarde toe als uitkomstmaten, doordat nu de mogelijkheid ontstaat sneller te kunnen handelen. Deze inzichten hebben geleid tot het formuleren van nieuwe aanbevelingen (juni 2019) van een internationaal panel van experts over behandeldoelen in de zorg voor patiënten met diabetes. Mede ook hierdoor heeft het Zorginstituut besloten tot een beoordeling van de relatieve effectiviteit van FGM in vergelijking met SMBG middels vingerprikken.

1.3

Vraagstelling

De centrale vraag van deze review is of FGM bij patiënten met diabetes mellitus (type 1 en type 2) die behandeld worden met een met een intensief insulineschema (basaal-bolus) in vergelijking met vingerprikken (standaard monitoring van bloedglucose, SMBG) kosteneffectief is in de Nederlandse context.

2 Achtergrond informatie aandoening, interventies en effectiviteit

De eerste vijf paragrafen van dit hoofdstuk bevatten een selectie van de informatie over diabetes en Flash Glucose Monitor (FGM) zoals ook beschreven in het standpunt 'Flash Glucose Monitoring bij personen met diabetes mellitus met een intensief insulineschema'.

2.1 Beschrijving van de aandoening

2.1.1 Aandoening: oorzaak en risicofactoren

Diabetes Mellitus (verder: diabetes) is een chronische stofwisselingsziekte, waarbij sprake is van een stoornis in de regulatie van het glucosegehalte van het bloed en van het transport van glucose vanuit het bloed naar de weefselcellen. Dit wordt veroorzaakt door onvoldoende insulineproductie of onvoldoende werkzaamheid van de beschikbare insuline. Dit leidt tot een verhoogd glucosegehalte in het bloed oftewel hyperglykemie.

Er zijn meerdere typen diabetes, waarvan diabetes type 1 en diabetes type 2 de meest voorkomende zijn.

Diabetes type 1 is een auto-immuunziekte: een ziekte die wordt veroorzaakt door een fout in het afweersysteem. Door die fout vernietigt het afweersysteem de bètacellen (Eilandjes van Langerhans) in de alvleesklier die normaal insuline maken. Hierdoor is sprake van een absoluut tekort aan insuline. Door dit gebrek aan insuline kunnen de cellen onvoldoende glucose (meer) opnemen waardoor te veel glucose in het bloed komt. Patiënten met diabetes type 1 gebruiken insuline om ervoor te zorgen dat de bloedglucosespiegel niet te hoog wordt. Als de dosering van insuline te hoog is, als de patiënt te weinig eet of een te grote lichamelijke inspanning heeft geleverd, kan een hypoglykemie optreden.

Bij diabetes type 2 is vaak sprake van een combinatie van factoren: de aanmaak van insuline neemt langzaam af en het lichaam wordt minder gevoelig voor insuline. Dit laatste wordt insulineresistentie genoemd. Dit komt vaak voor in combinatie met andere problemen, zoals een hoge bloeddruk en een te hoog cholesterolgehalte. Het is niet helemaal duidelijk wat de oorzaak is van diabetes type 2. Zowel overgewicht als erfelijkheid spelen een rol. Het optreden van hypoglykemie bij diabetes type 2 is zeldzaam, tenzij behandeld met insuline of bepaalde geneesmiddelen.

Patiënten met een intensief insulineschema hebben een verhoogd risico op een te lage bloedglucosespiegel oftewel een hypoglykemie. Een milde hypoglykemie kan een patiënt zelf opvangen, bij een ernstige hypoglykemie is hulp van anderen nodig om deze op te vangen. Naar schatting ervaart de helft van patiënten met type 1 diabetes op streefwaarde van het HbA1c drie keer per jaar een ernstige hypoglykemie, en een kwart van patiënten met diabetes type 2 met een intensief insulineschema één keer per jaar.³ Ook hebben herhaalde episodes van milde hypoglykemieën een negatief effect op het dagelijkse functioneren en kwaliteit van leven.⁴ Bovendien is het een belangrijke limiterende factor voor het bereiken van

³ Diabetologia, 2007; 50:1140-7

⁴ Davis re curr Med Res Opin 2005

scherpere (fysiologische) glucosewaarden.⁵ Dit kan op termijn leiden tot het ontstaan van hypo unawareness, waardoor een hogere kans op een ernstige hypoglykemie of zelfs neurologische verschijnselen als coma, insult of overlijden.⁶

2.1.2 *Prevalentie en incidentie*

In 2018 waren naar schatting 1.186.400 mensen met diabetes bekend bij de huisarts en het aantal nieuwe gevallen is geschat op ongeveer 53.600.⁷ Ongeveer 9% van alle bekende gevallen van diabetes heeft type 1 (dit betreft circa 106.776 mensen). In overige gevallen betreft het vooral diabetes type 2. Op jonge leeftijd bestaat de prevalentie bijna volledig uit diabetes type 1. Dit neemt af met de leeftijd. Van de mensen van 80 jaar en ouder is het aandeel met diabetes type 1 ongeveer 1%.

2.1.3 *Beloop*

Diabetes kan leiden tot verschillende ernstige acute en late complicaties.

Acute complicaties

Hypoglykemie, hyperglykemie, diabetes ketoacidose (DKA) en hyperosmolair hyperglycemisch syndroom (HSS) zijn acute complicaties.

Hypoglykemie is gedefinieerd als een te laag bloedsuikergehalte. Er wordt uitgegaan van een plasmaglucozewaarde van < 3 mmol/l voor volwassenen.⁸ Hypoglykemie komt veelvuldig voor bij patiënten met diabetes type 1 en diabetes type 2 met een intensief insulineschema. Herhaalde hypoglykemieën kunnen leiden tot een verminderde symptoomwaarneming en zelfs tot hypo-unawareness, hetgeen kan leiden tot verwondingen, bewustzijnsverlies, coma of de dood als dit niet op tijd herkend en behandeld wordt.

Hyperglykemie is gedefinieerd als een te hoog bloedsuikergehalte. Er wordt uitgegaan van een plasmaglucozewaarde van >10,0 mmol/l voor volwassenen.⁹ Als de hoeveelheid glucose in het bloed te hoog wordt, verlaat de glucose het lichaam via de nieren. Zo verliest het lichaam veel vocht. Dan krijgt iemand dorst, droge mond, veel drinken, veel plassen, ongewild gewichtsverlies en vermoeidheid. DKA is een toestand waarbij het interne milieu verstoord is door hyperglykemie (=te hoog bloedsuikergehalte) en door toenemende ketonenvorming doordat het lichaam vet gaat afbreken om toch energie te kunnen leveren (verzuring=acidose), beide veroorzaakt door een absoluut insulinetekort.

Hyperglykemie, ketose en acidose zijn de belangrijkste kenmerken van DKA. DKA kan zich binnen enkele uren tot dagen ontwikkelen. De ernst van DKA wordt vooral bepaald door de mate van acidose. Een pH < 7,20 heeft schadelijke effecten op de hartfunctie en microcirculatie en kan leiden tot bewustzijnsstoornissen en insulineresistentie. De mortaliteit van DKA is bij goede behandeling < 5%. De mortaliteit neemt toe bij hogere leeftijd, aanwezigheid van coma, hypotensie of ernstige comorbiditeit.⁹

HSS kenmerkt zich door het samengaan van ernstige hyperglykemie met dehydratie in afwezigheid van noemenswaardige ketonenproductie. De ernst van HSS wordt

⁵ Heller SR et al. Diabetes Care, 2017

⁶ Cryer Am J Med 2011

⁷ <https://www.volksgezondheidenzorg.info/onderwerp/diabetes-mellitus/cijfers-context/huidige-situatie>, 13 november 2019.

⁸ NIV richtlijn module 'Hypoglycemie.' (NIV module Diabetes Mellitus Type 1, NIV richtlijn Diabetes Mellitus, 2013).

⁹ NIV Module 'Behandeling van acute ontregeling van diabetes mellitus. Diabetische ketoacidose en hyperosmolair hyperglycemisch syndroom'. NIV richtlijn Diabetes Mellitus, 2013.

bepaald door de mate van plasma-hyperosmolariteit. Deze is gecorreleerd aan de mate van bewustzijnsstoornis. Vaak is sprake van enige overlap tussen DKA en HHS.

Late complicaties

Jarenlange (te) hoge bloedsuikerwaardes kunnen op den duur als gevolg van glycolysering bloedvaatjes en zenuwen aantasten. Dit proces is onomkeerbaar. Voorbeelden van deze complicaties zijn:

- Ziekten van bloedvaten rondom het hart (met als gevolg hartinfarct, angina pectoris), in hersenen (beroertes) en in de benen (etalagebenen, soms met wonden en amputaties tot gevolg);
- Ziekten van kleine bloedvaten in de nieren (eiwitverlies via urine, later leidend tot verlies van nierfunctie en uiteindelijk tot dialyse);
- Zenuwaandoeningen (neuropathie): sensibel (verminderd gevoel aan voeten, wat tot wonden kan leiden en mogelijk resulterend in amputaties), motorisch en autonoom (hypotensie, diarree en maagontledingsstoornissen);
- Cognitieve klachten (als gevolg van langdurige ernstige hypoglykemieën bij kinderen en/of langdurige hyperglykemie);
- Retinopathie (visusproblemen).

2.2

Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling

Diabetes is vooralsnog niet te genezen. Voor diabetes type 1 is de enige behandeling het dagelijks meermaals toedienen van insuline met een spuit (MDI) of insulinepomp (CSII). Voor diabetes type 2 geldt een gezonde levensstijl (gezonde voeding, meer bewegen, niet roken en gewichtsvermindering) samen met een goede medicatie voor een zo normaal mogelijk leven. Als de bloedglucosewaarden, ondanks een gezonde leefstijl en medicatie niet meer laag genoeg blijven, moeten mensen met diabetes type 2 ook insuline toegediend krijgen.

En hoewel diabetes type 1 en type 2 verschillend zijn in oorzaak, ziektebeloop en daarop afgestemd behandelbeleid, is in het geval van patiënten met een intensief insulineschema (zo ook type 2) noodzakelijk dat bloedglucosewaarden dagelijks frequent gecontroleerd moeten worden om vervolgens bij afwijkende waarden te zorgen dat deze weer binnen de normale grenzen worden teruggebracht, waarbij zowel te hoge als te lage bloedglucosewaarden dienen vermeden te worden, omdat deze beide verband houden met acute en lange termijn complicaties.^{10 11 12}

Diabetes onderscheidt zich van veel andere chronische aandoeningen door de relatieve zwaarte van de zelfmanagementvereisten. Voor het bereiken van een goede glucoseregulatie wordt dagelijks een groot beroep gedaan op het zelfregulerend vermogen van de patiënt. Het gaat hierbij om het zelf controleren van bloedglucosewaarden en vervolgens het veilig en effectief toedienen van insuline. Hierbij dient rekening gehouden te worden met schommelingen in bloedglucosewaarden, soort en hoeveelheid voeding, lichamelijke inspanning en stress. Dagelijks terugkerende handelingen die discipline vereisen en die zich veelal buiten de medische setting afspelen.¹³

Dagelijkse zelfcontrole van glucosewaarden is dus een integrale en noodzakelijke component van de standaardbehandeling van mensen met diabetes met een intensief insulineschema.

¹⁰ Zoungas S1, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular episodes and death. *N Engl J Med.* 2010;363(15):1410-8.

¹¹ Consensusdocument 'Kwaliteitscriteria voor standaard bloedglucosemeting 1.2'. Nederlandse Diabetes Federatie, Amersfoort. December 2018

¹² Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care* 2019;42 (Suppl. 1):S71-S80.

¹³ NDF. Zelfmanagement en zelfmanagementondersteuning als integraal onderdeel van diabeteszorg, 2017

2.3

Huidige standaard: zelfcontrole glucosewaarden door vingerprikken

Diabetes patiënten met een intensief insulineschema (basaal-bolus), die niet tot patiëntengroepen behoren, die in aanmerking komen voor FGM dan wel rt-CGM, zijn standaard aangewezen op zelfcontrole door middel van vingerprikken.

Voor een goede glucoseregulatie adviseren vele nationale¹⁴ en internationale richtlijnen¹⁵ dat patiënten met een intensief insulineschema minimaal vier keer per dag hun glucose checken. Optimaler is echter 6-10 keer per dag om een goed beeld te krijgen van de schommelingen in glucosewaarden, en te anticiperen met voldoende insulinetoediening, rekening houdend met de koolhydraatname, lichamelijke inspanning en risicovolle ondernemingen. Dat houdt in dat patiënten dagelijks bezig moeten zijn met het inpassen van meetmomenten voor maaltijden, voor het slapen gaan, voor het nuttigen van snacks, voor het sporten, voor verkeersdeelname of andere risicovolle activiteiten.¹⁶ Bij ziekte en bij bepaalde beroepen is het zelfs meer dan noodzakelijk om meerdere keren per dag testen uit te voeren om te voorkomen dat er een onverwachte hypoglykemie optreedt, die gevaar kan opleveren voor zowel de patiënt als anderen.

Naast dat herhaaldelijk prikken belastend is voor de patiënt ervaren veel patiënten pijn bij het prikken in de vinger. Bovendien is het zichtbaar en de patiëntenvereniging geeft aan dat patiënten vaak regelmatig onder slechte hygiënische omstandigheden moeten prikken. Dit allemaal is een belangrijke reden om minder en vooral minder graag te prikken. De verschillende prikmomenten zorgen voor traumata ter hoogte van de vingers, waardoor versnelde eeltvorming optreedt. Deze eeltvorming heeft als gevolg dat de verkregen hoeveelheid bloed vermindert en hierdoor is het nodig nog meer tests uit te voeren.¹⁷ Uit Zweeds onderzoek is gebleken dat vingerprikken zo belastend en pijnlijk is dat minder dan 50% van de patiënten niet in staat is om tenminste vier keer per dag glucosewaarden te controleren.¹⁸ Volgens de beroepsgroepen zijn de ervaringen in de klinische praktijk in Nederland vergelijkbaar met de uitkomsten van het Zweedse onderzoek. En hoewel patiënten bewust zijn van het belang van frequente zelfcontrole, zijn dus toch vele patiënten niet in staat om optimale glucosewaarden te bereiken.^{19 20}

Kortom: zelfcontrole middels vingerprikken kost tijd, is evident zichtbaar voor de omgeving met opnieuw identificatie als patiënt, is niet altijd mogelijk, is bovenal pijnlijk, en kan tot versnelde eeltvorming leiden, waardoor tests onbetrouwbaarder worden, en nog vaker geprikt moet worden. Vingerprikken interfereert negatief op vele manieren met het dagelijks leven en daarom kiezen vele patiënten ervoor niet te doen.

¹⁴ Consensusdocument 'Kwaliteitscriteria voor standaard bloedglucosemeting 1.2.'. Nederlandse Diabetes Federatie, Amersfoort, December 2018.

¹⁵ Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care* 2019; 42 (Suppl.1): S71-S80.

¹⁶ Miller KM, Beck RW, Bergenstal RM, et al. Evidence of a strong association between frequency of self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A1c levels in T1D exchange clinic registry participants. *Diabetes Care* 2013;36:2009-14.

¹⁷ Moeyersoms A. Ondersteuning van een diabetespatiënt in de opvolging van zijn glycemiewaarden. Gent, proefschrift, 2014.

¹⁸ Moström P, Ahlén E, Imberg H, Hansson P-O, Lind M. Adherence of self-monitoring of blood glucose in persons with type 1 diabetes in Sweden. *BMJ Open Diabetes Research and Care*, 2017;5:e000342.

¹⁹ Vincze G, Barner JC, Lopez D. Factors associated with adherence to self-monitoring among persons with diabetes. *Diabetes Educ*, 2004;30:112-125.

²⁰ Moström P, Ahlén E, Imberg H, Hansson PO, Lind M. Adherence of self-monitoring of blood glucose in persons with type 1 diabetes in Sweden. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017;5:e000342.

2.4 Parameters voor het bereiken van optimale glykemische regulatie

Voor lange termijn complicaties wordt HbA1c beschouwd als de belangrijkste klinisch meetbare voorspeller. De Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) heeft aangetoond dat er een directe relatie is tussen hoogte van het HbA1c en complicaties, zoals retinopathie.²¹ De algemene streefwaarde voor HbA1c van volwassenen is minder dan 53 mmol/mol (7%), maar een behandelaar kan in overleg met de patiënt op basis van leeftijd, ziekteduur en type behandeling een andere streefwaarde afspreken. Het HbA1c is een maat voor de (gemiddelde) glykemische regulatie over de afgelopen 2-3 maanden.

Echter, HbA1c is niet meetbaar door zelfcontrole en geeft geen inzicht in de dagelijkse fluctuaties. Dit betekent dat direct therapeutische handelingen op basis van HbA1c door de patiënt niet mogelijk zijn om de kans op acute complicaties zoals een hypoglykemie te voorkomen. Inzicht in dagelijkse fluctuaties is noodzakelijk om direct te kunnen anticiperen op afwijkende glucosewaarden. Dagelijkse zelfcontrole van de patiënt is erop gericht om schommelingen in glucosewaarden zoveel mogelijk binnen de normale grenzen te houden oftewel 'time in range': dat wil zeggen tussen 3,9 mmol/l en 10 mmol/l. Een hogere 'time in range' gaat enerzijds samen met minder 'time below range' (hypoglykemieën) en/of anderzijds met minder 'time above range' (hyperglykemieën).

2.4.1 Relatie tussen zelfcontrole en HbA1c

Klinische studies tonen aan dat intensieve zelfcontrole door SMBG via vingerprikken sterk geassocieerd is met lagere HbA1c waarden bij personen met diabetes die behandeld werden met een intensief insulineschema (basaal-bolus).^{22 23} Het verschil in HbA1c-waarden tussen personen die nooit of zelden meten en personen die 4 keer per dag meten is 1% (=10 mmol/mol); het verschil tussen 4 keer per dag meten en 10 keer per dag meten heeft wederom een effect van 1%.²⁴ Echter, de Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) laat zien dat patiënten die op HbA1c-streefwaarde zaten een 2-3 keer verhoogde kans hadden op een ernstige hypoglykemie vergeleken met patiënten die niet op streefwaarde zaten.²⁵ Ook onderzoek uit het Verenigd Koninkrijk laat zien dat patiënten met een intensief inulineschema die goed ingesteld waren op HbA1c vaker ernstige hypoglykemieën ondervonden: gemiddeld drie keer per jaar ondervond 50% van de patiënten met diabetes type 1 en gemiddeld één keer per jaar ondervond 25% van de patiënten met diabetes type 2 een ernstige hypoglykemie ondervonden.²⁶

2.4.2 Relatie tussen HbA1c en 'time in range'

De relatie tussen schommelingen in glucosewaarden op basis van 'time in range' en het risico op lange termijn complicaties op basis van HbA1c kon voordat sensortechnologie beschikbaar was niet goed worden onderzocht.²⁷ Recente studies

²¹ The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329(14):977-986.

²² Nathan DM, Genuth S, Lachin J, et al.; Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-986.

²³ Holman RR1, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008 Oct 9;359(15):1577-89.

²⁴ *Diabetes Care* 2013;36:2009-14

²⁵ The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329(14):977-986.

²⁶ *Diabetologia*, 2007;50;1140-7

²⁷ Wilmot et al. *Diabet Obes Metab*, 2019

van Beck et al. (2019a,b) toonden aan dat er een correlatie bestaat tussen 'time in range' en HbA1c: een gemiddelde toename van 10% (2,4 uur per dag) in 'time in range' correspondeert met een gemiddelde afname in HbA1c waarde van 0,6-0,8%.²⁸ ²⁹ Bij goed gereguleerde patiënten met diabetes type 1 is een gemiddelde toename van 5% (1,2 uur per dag) in 'time in range' geassocieerd met minder acute complicaties.²⁹ Verder is er een sterke correlatie gevonden tussen de tijd in normaalwaarden gedurende de dag en gemiddelde glucosewaarden, tijd in hyperglykemie en een hoge bloed glucose index³⁰ ($\rho \geq 0,90$). Andere recente studies³¹ ³² hebben aangetoond dat bij elke 10% reductie in 'time in range' de kans op retinopathie met 64% wordt verhoogd en nierschade met 40%.

Op basis van de hierboven beschreven relaties is het aangetoond dat voor een goede glucoseregulatie naast HbA1c, time in range een cruciale uitkomstmaat is. Bovendien is het bij patiënten met een intensief insulineschema van belang om HbA1c en 'time in range' oftewel tijd in normaalwaarden in samenhang te beschouwen bij de beoordeling van de effectiviteit van FGM. Dit sluit aan bij de recente aanbeveling voor praktijk en effectiviteitsonderzoek³³: HbA1c moet op streefwaarde zijn met de hoogst haalbare 'time in range' (tijd met normaalwaarden), en laagst mogelijke 'time below range' en 'time above range'. Voor de effectiviteitsbeoordeling van de FGM betekent dit dat alle uitkomsten in samenhang moeten worden gezien.

2.5 De te beoordelen nieuwe interventie

FGM maakt gebruik van sensortechnologie waarmee het glucosegehalte in het interstitiële weefsel wordt gemeten. De sensor heeft een afmeting van 3,5 cm x 0,5 cm met een levensduur van 14 dagen. De sensor wordt op de huid aangebracht, meestal op de bovenarm. Een dun, flexibel en steriel naaldje in de sensor prikt door de huid tot een diepte van 5 mm. Het naaldje onttrekt interstitiële vloeistof van de spier naar de sensor, waar glucosewaarden automatisch elke minuut worden gemeten en opgeslagen in intervallen van 15-minuten gedurende acht uur. Met een speciaal geprepareerde 'reader' kunnen gebruikers de actuele glucosewaarde, glucosewaarden van de laatste acht uur en de trend in glucosewaarden aflezen door de reader 1-4 cm boven de sensor te houden en gedurende 1 seconde ('flashen'). De reader bevat een algoritme dat de interstitiële glucosewaarden 'vertaalt' in bloedglucosewaarden. Voor een volledig 24-uurs beeld van de waarden, dienen de gebruikers tenminste één keer in de acht uur een scan uit te voeren. FGM stelt zo de gebruiker in staat om inzage te krijgen in actuele (real-time) en trends in glucosewaarden.

2.5.1 FGM versus SMBG middels vingerprikken

SMBG middels vingerprikken is een relatief eenvoudige handeling. Niettemin is frequent vingerprikken belastend en pijnlijk voor de patiënt met een intensief insulineschema. Zoals voorgaand beschreven interfereert vingerprikken op vele

²⁸ Beck RW, Bergenstahl RM, Cheng P, et al. The relationships between Time in Range, Hyperglycemia metrics and HbA1c. *J Diabetes Sci Technol*, 2019;13(4):614-26

²⁹ Vigersky RA, McMahon C. The relationship of hemoglobin A1C to Time-in-Range in patients with diabetes. *Diabetes Technol Ther*, 2019;21(2):81-5.

³⁰ Bloed glucose index: een index die aangeeft hoe snel koolhydraten worden opgenomen in het bloed. Voeding met een lage waarde wordt minder snel opgenomen, geeft minder hoge pieken en minder schommelende bloedsuikers.

³¹ Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, et al. Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials. *Diabetes Care* 2019;42:400-405

³² Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, Kollman C. The association of biochemical hypoglycemia with the subsequent risk of a severe hypoglycemic event: analysis of the DCCT data set. *Diabetes Technol Ther* 2019;21:1-5

³³ *Clinical targets for continuous glucose monitor data Interpretation: recommendations from the international consensus on time in range*, *Diabetes Care*, June 2019

manieren met het dagelijks leven en kiezen vele patiënten ervoor dit niet te doen. Daarbij komt dat deze methode zijn beperkingen heeft, aangezien het slechts momentopnames zijn. Patiënten hebben hierdoor minder zicht op de fluctuaties en patronen in glucosewaarden, en dit kan tot gevolg hebben dat daardoor ook te laat ingegrepen wordt in geval van een hypoglykemie. Beroepsgroepen geven aan dat vele patiënten uit angst voor een hypoglykemie hogere bloedglucose waarden accepteren. Ook moet de gebruikte apparatuur voor deze zelftests conform de richtlijnen worden gecontroleerd en gekalibreerd om betrouwbare metingen te krijgen.^{34 35}

FGM is ontwikkeld als alternatief voor patiënten die meerdere malen per dag glucosewaarden moeten meten door middel van SMBG via vingerprikken. Op de plek waar de sensor wordt geplaatst, op de bovenarm, komen minder zenuwuiteinden samen dan in de vingers. Het één keer in de twee weken plaatsen van het naaldje van de sensor wordt minder pijnlijk ervaren. Bovendien is het voor gebruikers gemakkelijker en minder opvallend glucosewaarden te controleren en gemakkelijker in te passen in het dagelijkse leven.

Kalibratie is in de fabriek gebeurd en ijking middels een vingerprik is niet meer nodig. De fabrikant adviseert alleen nog SMBG via vingerprikken in periodes van snel veranderende glucosespiegels, als (dreigende) hypoglykemie door het systeem wordt gemeld of als de waargenomen symptomen niet met de metingen van het systeem overeenkomen.

Vergeleken met SMBG via vingerprikken kan FGM dus het frequenter monitoren van glucosewaarden doen toenemen bij mensen met diabetes die genoodzaakt zijn hun glucosewaarden dagelijks frequent te meten om te anticiperen en risicovolle schommelingen in glucosewaarden tijdig op te vangen. In een Belgische observationele studie bij patiënten met diabetes type 1, de COMISAIR-studie, zijn verschillende behandelstrategieën, gebaseerd op monitoring via continue monitorsystemen of via vingerprikken gecombineerd met multiple insuline injecties of een insulinepomp, onderzocht. Hieruit is gebleken dat de manier van monitoring, in casu een continue monitoring systeem een grotere bijdrage heeft aan het bereiken van een goede glucoseregulatie (verlaging HbA1c en vermindering hypoglykemieën) dan het toedienen van insuline via een pen of pomp.³⁶

2.5.2 *Positionering interventie ten opzichte van standaardbehandeling*

Frequente glucose zelfcontrole van glucosewaarden (≥ 4 keer per dag) is noodzakelijk bij mensen met diabetes met een intensief insulineschema (basaal-bolus). FGM is een alternatief voor het belastende en pijnlijke vingerprikken bij mensen met diabetes, die behandeld worden met een intensief insulineschema als onderdeel van zelfmanagement.

2.6 **Ziektebelasting**

Diabetes mellitus heeft een negatieve invloed op de kwaliteit van leven van patiënten en op hun levensverwachting. De eerder beschreven complicaties geven een beeld van de ziektebelasting waarmee diabetes patiënten te maken kunnen krijgen. De omvang van de ziektebelasting speelt een rol bij het beoordelen van de kosteneffectiviteit. De gekwantificeerde ziektebelasting³⁷ is namelijk leidend bij het

³⁴ Zorgstandaard Addendum diabetes type 1 (Volwassenen / Kinderen en adolescenten) 2009 NDF.

³⁵ Consensusdocument 'Kwaliteitscriteria voor standaard bloedglucosemeting 1.1'. Nederlandse Diabetes Federatie, Amersfoort. September 2017.

³⁶ Šoupal J, Petruželková L, Flekač M, Pelcl T, Matoulek M, Daňková M, Škrha J, Svačina Š, Prázný M. Comparison of Different Treatment Modalities for Type 1 Diabetes, Including Sensor-Augmented Insulin Regimens, in 52 Weeks of Follow-Up: A COMISAIR Study. *Diabetes Technol Ther.* 2016 Sep;18(9):532-8. doi: 10.1089/dia.2016.0171. Epub 2016 Aug 2. PMID: 27482825; PMCID: PMC5035377.

³⁷ Berekend als "proportional shortfall": deze benadering gaat ervan uit dat mensen door ziekte gezondheid kunnen

bepalen van de relevante referentiewaarde³⁸ voor de incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER).

Er zijn gegevens van het RIVM beschikbaar over de gemiddelde ziektelast van diabetes mellitus van alle patiënten (type 1 en 2 samen genomen)³⁹. Het RIVM heeft de ziektelast voor diabetes mellitus in het algemeen vastgesteld op 0,2. Deze ziektelast is in 1997 bepaald aan de hand van de studie 'Dutch Disability Weights'⁴⁰. Het is aannemelijk dat de ziektelast van patiënten met diabetes die behandeld worden met een intensief insulineschema duidelijk hoger ligt dan de ziektelast binnen de algemene diabetes populatie waarvan een groot deel bestaat uit niet-insulineafhankelijke diabetes type 2 patiënten.

Met betrekking tot patiënten met diabetes die behandeld worden met een intensief insulineschema zijn alleen gegevens uit de klinische studies IMPACT en REPLACE beschikbaar om de ziektelast te berekenen. Deze twee studies zijn geschikt om de ziektelast van de Nederlandse populatie uit te rekenen, omdat de studiepopulatie vergelijkbaar is met de populatie in het standpunt.

In de IMPACT studie voor volwassenen patiënten met diabetes mellitus type 1 was de gemiddelde leeftijd 43,7 jaar en was 56,9% man. Het aantal gewonnen QALY (niet verdisconteerd) was in de SMBG arm van de studie 20,02. Hierdoor wordt de ziektelast geschat op 0,4 (proportional shortfall) en 13,3 als het berekend wordt met de absolute shortfall benadering. Voor patiënten met diabetes mellitus type 2 zijn gegevens uit de REPLACE studie gebruikt. In deze studie was de gemiddelde leeftijd 59,2 jaar en was 67% man. Het aantal gewonnen QALYs (niet verdisconteerd) in de SMBG arms was 7,63. De ziektelast komt daardoor uit op 0,63 (proportional shortfall) en 13,12 met de absolute shortfall benadering. Op basis van deze gegevens van het RIVM en van de klinische studies wordt er daarom voor deze populatie uitgegaan van een ziektelast tussen de 0,4 en 0,7 waardoor de referentiewaarde van €50.000/QALY van toepassing is.

verliezen in termen van toekomstige levensjaren en kwaliteit van leven. Wanneer we deze 'verloren' kwaliteit en jaren afzetten tegen die van een persoon zonder de ziekte, komen we tot een ziektelast getal tussen de 0 en 1.

³⁸ Bij een ziektelast tussen 0,1 en 0,4 is deze referentiewaarde € 20.000 per QALY, tussen 0,41 en 0,7 geldt € 50.000 per QALY en tussen 0,71 en 1,0 is de referentiewaarde € 80.000 per QALY.

³⁹ <https://www.volksgezondheidenzorg.info>

⁴⁰ Stouthard M, Essink-Bot M, Bonsel G, et al. 1997. Disability weights for diseases in the Netherlands. Rotterdam, Department of Public Health, Erasmus University.

3 Methoden

3.1 PICOT review kosteneffectiviteit

Om de centrale vraag van deze review te kunnen beantwoorden is er een literatuur review naar de kosteneffectiviteit van de Flash Glucose Monitor (FGM) uitgevoerd. Hierbij is er uitgegaan van de PICOTs zoals gepresenteerd in tabel 1 en 2. Het verschil tussen de twee PICOTs is te vinden in de patiëntenpopulatie, zijnde diabetes mellitus type 1 en diabetes mellitus type 2. Daarnaast heeft ook de fabrikant van de FGM een niet-gepubliceerde kosteneffectiviteitsanalyse voor Nederland aangeleverd.

Tabel 1: PICOT patiënten met diabetes mellitus type 1

Patiënt	Patiënten met diabetes mellitus type 1 gebruikmakend van intensief insulineschema (basaal-bolus)
Interventie	Flash Glucose Monitor
Controle-interventie	Standaard bloedglucose monitoring middels vingerprikken
Uitkomsten (cruciale)	Frequentie SMBG middels vingerprikken/scannen (zelfmanagement van bloedglucose): gemiddeld aantal per dag <i>Glykemische waarden:</i> HbA1c (mmol/mol): - Percentage - Gemiddelde Hypoglykemie (< 3,9 mmol/l): - aantal events per dag - gemiddelde tijd in uren in 24 uur Tijd binnen de normaalwaarden van bloedglucose (3,9-10,0 mmol/l): - gemiddelde tijd in uren in 24 uur Kwaliteit van leven
Behandelduur	6 maanden

Tabel 2: PICOT patiënten met diabetes mellitus type 2

Patiënt	Patiënten met diabetes mellitus type 2 gebruikmakend van een intensief insulineschema (basaal-bolus)
Interventie	Flash Glucose Monitor
Controle	Standaard bloedglucose monitoring middels vingerprikken
Uitkomsten	Frequentie SMBG middels vingerprikken/scannen (zelfmanagement van bloedglucose): gemiddeld aantal per dag <i>Glykemische waarden:</i> HbA1c (mmol/mol): - Percentage - Gemiddelde Hypoglykemie (< 3,9 mmol/l): - aantal events per dag - gemiddelde tijd in uren in 24 uur Tijd binnen de normaalwaarden van bloedglucose (3,9-10,0 mmol/l): - gemiddelde tijd in uren in 24 uur Kwaliteit van leven
Behandelduur	6 maanden

3.2 **Stappen literatuur review**

De literatuur review verliep volgens de volgende stappen:

- 1) Er werd er een systematische literatuursearch in de elektronische database PubMed gedaan op 27 juni 2019 ter identificatie van alle Engelstalige studies betreffende economische evaluaties van FGM versus vingerprikken bij patiënten met diabetes mellitus type 1 of type 2 die gebruikmaken van een meermaals daags insulineschema (Appendix 1 bevat de volledige zoekstrategie). Daarnaast is er in Google Scholar gezocht naar relevante referenties en rapporten.
- 2) Op basis van de titel en samenvatting ('abstract') van de gevonden studies werden studies geïnccludeerd die voldeden aan de PICOTs en die een volledige economische evaluatie of een systematische review betroffen. Studies die zich beperkten tot kosten of uitkomsten, en studies die geen vergelijking maken met alternatieve behandelingen in termen van incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs) werden daarmee uitgesloten.
- 3) Van de resterende studies werd de volledige tekst gelezen om te bepalen of deze inderdaad volledige economische evaluaties van FGM versus vingerprikken patiënten met diabetes mellitus 1 of diabetes mellitus type 2 betroffen. De artikelen die voldeden aan deze criteria werden geïnccludeerd in deze review. Daarnaast is er gekeken naar de referenties van de gevonden studies om daarmee eventuele gemiste economische evaluaties te identificeren en deze toe te voegen aan de review.
- 4) Verschillende kenmerken werden verzameld uit de geïnccludeerde studies, zoals studie kenmerken (waaronder auteur, publicatiejaar, land, controle-interventie, tijdshorizon, perspectief), de incrementele uitkomsten in termen van kosten en gewonnen (voor kwaliteit van leven gecorrigeerde) levensjaren (QALY) en incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER).
- 5) Aan de hand van een kwaliteitschecklist (CHEC-Extended⁴¹) is gekeken of er studies uitgesloten dienden te worden vanwege slechte studie kwaliteit.
- 6) Om een realistische uitspraak te kunnen doen over de kosteneffectiviteit van Flash Glucose monitor in de Nederlandse situatie, werden ten slotte alle geïnccludeerde studies gecontroleerd op geschiktheid. Deze geschiktheid werd bepaald door vergelijking van de studies met de uitspraken over de effectiviteit van FGM in het standpunt 'Flash Glucose Monitoring bij personen met diabetes mellitus met een intensief insulineschema', en door vergelijking van studie eigenschappen met de standaardanalyse van de Nederlandse richtlijn voor economische evaluaties in de gezondheidszorg⁴².

⁴¹ Odnoletkova I, Goderis G, Pil L, et al. Cost-effectiveness of therapeutic education to prevent the development and progression of type 2 diabetes: systematic review. *J Diabetes Res Clin Metab* 2014;5: 438–445.

⁴² Zorginstituut Nederland. 'Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg'. 2016.

4 Resultaten

4.1 Selectie economische evaluaties

De literatuursearch leverde in totaal 25 referenties op (zie PRISMA diagram appendix 2). Reden voor exclusie van de geïdentificeerde referenties waren: duplicatie (n=1), alleen abstract beschikbaar (n=9), geen volledige economische evaluatie (n=4), alleen beschrijving van de technologie (n=1), conceptrapport van HTA organisatie (n=1), niet-gepubliceerde studie (n=1), alleen over de effectiviteit (n=1), overzichtsstudie van HTA rapporten (n=1) en resultaten overgenomen van een ander HTA rapport (n=1). Bij deze laatste gaat het om een rapport van Health Technology Wales waarbij de economische evaluatie is overgenomen uit het geïnccludeerde rapport van Healthcare Improvement Scotland. In totaal zijn er uiteindelijk vijf referenties zijn geïnccludeerd in deze review, waarvan twee wetenschappelijke artikelen en drie rapporten van niet-Nederlandse HTA organisaties. De kwaliteitsbeoordeling deze referenties heeft niet geleid tot exclusie.

4.2 Gerapporteerde resultaten

De geïnccludeerde studies zijn gepubliceerd in de periode augustus 2017 tot en november 2018 en geen van de studies is uitgevoerd voor de Nederlandse situatie. Nadere algemene kenmerken van de geïnccludeerde studies zijn te vinden in Appendix 3 en die van de onderliggende klinische studies in Appendix 4.

De resultaten van de beschouwde studies zijn te vinden in tabel 3. Daarbij is er onderscheid gemaakt tussen de resultaten voor volwassen patiënten met diabetes mellitus type 1 (DM 1) en met diabetes mellitus type 2 (DM 2). Van de vijf studies is één publicatie specifiek gericht op patiënten met diabetes mellitus type 1 en één publicatie specifiek op patiënten met diabetes mellitus type 2. In twee van de drie rapporten van HTA organisaties worden apart van elkaar resultaten gerapporteerd voor DM 1 en DM 2. In het rapport van de Zweedse HTA organisatie TLV zijn de resultaten gerapporteerd voor DM 1 waarbij het rapport aangeeft dat de evaluatie ook als leidraad kan dienen voor DM 2.

Alle studies rapporteren een positief incrementeel gezondheidseffect door het gebruik van Flash Glucose monitoring (FGM) ten opzichte van vingerprikken (SMBG). Het aantal gewonnen QALYs varieert tussen de 0,34 en 2,12. In alle analyses, behalve in de door het Zweedse TLV (The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency) zelf uitgevoerde analyse, is er vanwege een hoger gebruiksgemak van FGM ten opzichte van SMBG een stijging van de kwaliteit van leven (utiliteit) van 0,03 per jaar meegenomen. Dit verschil in kwaliteit van leven als gevolg van het grotere gebruiksgemak is bepaald in een time trade-off studie van Matza et al. in Groot-Brittannië (Londen en Edinburgh) bij de algemene bevolking⁴³. De rest van de verschillen in effect uitgedrukt in QALYs worden veroorzaakt door minder hypoglycemische events of (niet klinisch relevant) verbeterde HbA1c waarden.

Op één analyse na rapporteren alle studies incrementele meerkosten door FGM ten opzichte van SMBG. In het geval van de evaluatie door het Norwegian Institute of Public Health is de ICER bij DM 1 zelfs dominant (dat wil zeggen meer gezondheid tegenover lagere kosten). Omgerekend naar euro's (wisselkoers 30 juli 2019) liggen

⁴³ Matza LS, Stewart KD, Davies EW, Hellmund R, Polonsky WH, Kerr D. Health State Utilities Associated with Glucose Monitoring Devices; Value Health. 2017 Mar;20(3):507-511. doi: 10.1016/j.jval.2016.10.007. Epub 2016 Dec 22.

de ICERs tussen de €2.686/QALY (Healthcare Improvement Scotland, DM 1) en €36.556 (The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (TLV), DM 1 + 2). Over het algemeen kan geconcludeerd worden dat de gerapporteerde ICERs bij DM 1 gunstiger zijn dan bij DM 2. Dit verschil in ICERs kan verklaard worden door de grotere besparing op het aantal gebruikte teststrips doordat patiënten met DM 1 een groter aantal teststrips gebruiken bij SMBG.

Op basis van het huidige beschikbare bewijs is er het nog niet mogelijk om definitieve conclusies te trekken over de effectiviteit van FGM op de lange termijn. De gegevens op korte termijn laten zien dat het gebruik van FGM zorgt voor betere zelfmanagement. Binnen de beroepsgroep is er consensus dat betere zelfmanagement op lange termijn een vermindering van aan diabetes gerelateerde complicaties tot gevolg heeft.

Tabel 3: Resultaten economische evaluaties				
<i>Auteur, publicatiejaar</i>	<i>Diabetes mellitus type</i>	<i>Incrementele kosten</i>	<i>Incrementeel effect (QALY)</i>	<i>ICER</i>
Bilir et al, 2018a ⁴⁴	type 1	SEK 233.282	0,8	€27.373/QALY (SEK 291.130/QALY)
Bilir et al, 2018b ⁴⁵	type 2	SEK 171.192	0,56	€28.696/QALY (SEK 306.082/QALY)
Healthcare Improvement Scotland, 2018 ⁴⁶	type 1	£5.214	2,12	€2.686/QALY (£2.459/QALY)
	type 2	£4.916	1,09	€4.926/QALY (£4.498/QALY)
Norwegian Institute of Public Health (NIPH), 2017 ⁴⁷	type 1	NOK -1.225.067	1,17	dominant
	type 2	NOK 88.731	0,38	€23.946/QALY (NOK 235.673/QALY)
The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (TLV), 2017 I ⁴⁸	type 1 + 2	SEK 233.283	0,8	€27.373/QALY (SEK 291.130/QALY)
II	type 1 + 2	SEK 132.404	0,34	€36.556/QALY (SEK 389.424/QALY)

QALY: quality adjusted life years (voor kwaliteit gecorrigeerde gewonnen levensjaren)

ICER: incremental cost-effectiveness ratio (incrementele kosteneffectiviteitsratio)

SEK: Zweedse kroon, NOK: Noorse kroon

I Resultaten analyse zoals aangeleverd door fabrikant Flash Glucose Monitor (Abbott).

⁴⁴ Bilir SP, Hellmund R, Wehler B, et al. Cost-effectiveness Analysis of a Flash Glucose Monitoring System for Patients with Type 1 Diabetes Receiving Intensive Insulin Treatment in Sweden. *Eur Endocrinol* 2018; 14: 73-9.

⁴⁵ Bilir SP, Hellmund R, Wehler E, et al. The Cost-effectiveness of a Flash Glucose Monitoring System for Management of Patients with Type 2 Diabetes Receiving Intensive Insulin Treatment in Sweden. *Eur Endocrinol* 2018; 14: 80-5.

⁴⁶ Healthcare Improvement Scotland. What is the clinical and cost effectiveness of Freestyle Libre® flash glucose monitoring for patients with diabetes mellitus treated with intensive insulin therapy? 2018. Geraadpleegd via <http://www.healthcareimprovementscotland.org/idoc.ashx?docid=c954694d-bd54-4af9-b317-b59f19bde5e4&version=-1>.

⁴⁷ Knowledge Centre for the Health Services at The Norwegian Institute of Public Health (NIPH). FreeStyle Libre Flash Glucose Self-Monitoring System: A Single-Technology Assessment. 2017. Geraadpleegd via <http://tinyurl.com/y3696bk2>.

⁴⁸ TLV. Health technology assessment report in support of county council decisionmaking - FreeStyle Libre Stockholm Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (TLV) 2017.

II Resultaten analyse uitgevoerd door TLV.

4.3 Beschouwing van de geïnccludeerde economische evaluaties

4.3.1 *Overeenkomsten met Nederlandse richtlijn voor economische evaluaties*

De studiekenmerken van de geïnccludeerde studies zijn vergeleken met onderdelen van de standaardanalyse zoals beschreven in de Nederlandse richtlijn voor economische evaluaties in de gezondheidszorg⁴⁹.

Elk van de studies betreft een kostenutiliteitsanalyse waarvan het resultaat (mede) als extra kosten per gewonnen QALY wordt gepresenteerd. Daarmee voldoen de studies aan het voorgeschreven type economische evaluatie. De in de studies gebruikte tijdshorizonten variëren van minimaal 40 jaar tot levenslang en voldoen daarmee ook op dat punt aan de richtlijn. Wat betreft het perspectief wijken de studies allen af van het voorgeschreven maatschappelijk perspectief, hoewel twee studies aangeven dat ze deze (mede) hanteren. Echter de gepresenteerde resultaten laten alleen kosten vanuit het gezondheidszorgperspectief zien, dus zonder productiviteitsverliezen of andere kosten buiten de gezondheidszorg zoals mantelzorg. Deze afwijking is een punt van aandacht, omdat de patiënten (of hun eventuele ouders/verzorgers) deels werkzaam zijn en er dus sprake zou kunnen zijn van productiviteitswinst.

Naast de gebruikte perspectieven wijken ook de gebruikte disconteringsvoeten af van de Nederlandse richtlijn (4% voor kosten en 1,5% voor effecten). De disconteringsvoeten in de studies variëren tussen de 3% en 4%, waarbij geen verschil is gemaakt tussen effecten en kosten. Dit is een punt van aandacht omdat differentieel disconteren grote invloed kan hebben op de resultaten bij analyses met een (levens)lange tijdshorizon gecombineerd met significante kosten en/of effecten na het eerste jaar.

4.3.2 *Overeenkomsten met Zorginstituut standpunt over effectiviteit FGM*

De studiekenmerken van de geïnccludeerde studies zijn vergeleken met de uitspraken over de effectiviteit van FGM in het standpunt 'Flash Glucose Monitoring bij personen met diabetes mellitus met een intensief insulineschema'.

Het Zorginstituut concludeert in haar standpunt dat klinische studies laten zien dat de FGM de gewenste effecten heeft op de cruciale uitkomsten die relevant zijn bij specifieke behandeldoelen (zoals het niet verslechteren van HbA1c bij goed ingestelde diabetes type 1 patiënten) waarbij de kwaliteit van leven van patiënten niet afneemt bij een toegenomen aantal glucosetesten. In hoofdstuk 8 van het standpunt zijn er een aantal uitgangspunten geformuleerd waarmee de beschikbare economische evaluaties zijn beschouwd.

- Zelfmanagement - Zorginstituut gaat bij gebruik FGM uit van verbetering van het aantal glucosetesten bij gebruik van FGM en een afname van het aantal glucosetesten middels vingerprikken.
- HbA1c - Zorginstituut gaat uit ervan uit dat er geen klinisch relevante verbeteringen noch verslechteringen zijn op het gebied van HbA1c bij patiënten die reeds goed ingesteld zijn. Het Zin acht het aannemelijk dat FGM relevante verbeteringen bij mensen die slecht ingesteld zijn kan bereiken.
- Hypoglykemie - Zorginstituut gaat uit van mogelijke verbeteringen op het gebied van hypoglykemie.
- Kwaliteit van leven - Zorginstituut gaat ervan uit dat door gebruik van FGM de kwaliteit van leven toe- noch afneemt bij patiënten die goed ingesteld zijn en al een hoge kwaliteit van leven hebben. Zorginstituut acht het op basis van observationele

⁴⁹ Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg. Diemen: Zorginstituut Nederland, 2015.

studies aannemelijk dat kwaliteit van leven bij insuline afhankelijke diabetes patiënten toeneemt gezien de impact die vingerprikken heeft op het dagelijks leven. Wanneer economische analyses niet in tegenspraak willen zijn met het standpunt, dienen ze dus uit te gaan van hoger stripgebruik bij SMBG dan bij FGM. Dit is in alle geïnccludeerde economische analyses het geval.

Verder moeten ze niet uitgaan van een klinisch relevante verbeterde HbA1c (%HbA1c/gemiddelde HbA1c) door FGM bij goed ingestelde patiënten. Een (insignificant) verschil in HbA1c is meegenomen in een aantal van de analyses voor patiënten met diabetes mellitus type 2 (Bilir et al, 2018b; Norwegian Institute of Public Health, 2017; The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency, 2017b). Dit is niet in tegenspraak met het standpunt.

Wanneer economische analyses uitgaan van verbeteringen op het vlak van hypoglykemie (minder events of kortere tijd in hypoglykemie) zijn ze niet direct in tegenspraak met het standpunt, maar baseren ze zich op een effect dat er volgens het standpunt "mogelijk" is. Bij beschouwing bleek dat in één van de studies (Healthcare Improvement Scotland) een effectverschil meegenomen is, ten gunste van FGM, in het aantal (zowel niet-ernstige als ernstige) hypoglykemieën. Dit effectverschil heeft grote invloed op de resultaten, maar er is onzekerheid over dit effect. Om die reden is besloten om dit rapport te zien als een uitzondering en te beschouwen als een mogelijk scenario.

In de verschillende economische analyses is er uitgegaan van een kwaliteit van leven winst van 0,03 als gevolg van groter gebruikersgemak van FGM ten opzichte van SMBG (alleen The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency, 2017b gaat uit van 0,01). Dit is afwijkend van de twee klinische studies, zijnde IMPACT en REPLACE (appendix 4), waarop de effectiviteitsparameters in de economische analyses grotendeels zijn gebaseerd. Deze klinische studies tonen geen effect van FGM op de kwaliteit van leven (gemeten met DQoL) of op de subschaal van de DQoL gerelateerd aan de tevredenheid met de behandeling. Echter dit was voorafgaand aan deze studies ook niet gedefinieerd als een te behalen doel.

De in de economische analyses verwerkte kwaliteit van leven winst is gebaseerd op de eerder genoemde Britse time trade-off studie van Matza et al. Hierin is de winst gerelateerd aan het minder aantal vingerprikken als gevolg van het gebruik van FGM wat meer een verbetering van zelfmanagement proces aangeeft (zogenaamd 'process utility') en geen echte verbetering van de gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven. De gebruikte winst in kwaliteit van leven komt daarmee niet overeen met de resultaten in de twee klinische studies. Het is echter, mede op basis van resultaten uit de observationele FLARE-NL studie⁵⁰, aannemelijk dat de kwaliteit van leven bij insuline afhankelijke diabetes patiënten kan toenemen door het gebruik van FGM gezien de impact van vingerprikken op het dagelijks leven van patiënten. Ervaringen van FGM gebruikers binnen de FLARE-NL studie laten zien dat gebruikers een positieve verbetering van kwaliteit van leven ervaren. De geïnccludeerde economische analyses zijn dus niet in tegenspraak met het standpunt.

4.3.3 *Overeenkomsten met Nederlandse gegevens*

De analyses zijn op een aantal punten vergeleken met Nederlandse gegevens. Een van de beoogde voordelen van het gebruik van FGM is dat patiënten met diabetes mellitus (type 1 en 2) minder vaak gebruik hoeven te maken van vingerprikken en in plaats daarvan de sensor van de FGM aflezen, waarbij de besparing in aantallen strips bij DM 1 groter is dan bij DM 2. Door de besparing op de strips worden de meerkosten van het gebruik van FGM deels gecompenseerd. In tabel 4 is een overzicht te vinden van de prijs van FGM, de prijs van de teststrips en het aantal teststrips bij zowel FGM als bij SMBG in de verschillende economische

⁵⁰ Fokkert MJ, Dijk van PR, Edens MA, et al. Improved well-being and decreased disease burden after one-year use of flash glucose monitoring (FLARE-NL4). *BMJ Open Diabetes Research & Care* (accepted for publication)

evaluaties. Deze zijn vergeleken met de voor Nederland bekende gegevens.

Tabel 4: Informatie over prijs FGM en kosten en gebruik teststrips				
<i>Auteur, publicatiejaar</i>	<i>Prijs FGM (per sensor)</i>	<i>Prijs teststrips (per stuk)</i>	<i>Aantal teststrips bij gebruik FGM (per jaar)</i>	<i>Aantal teststrips bij SMBG (per jaar)</i>
Bilir et al, 2018a + b	€49 (SEK 526,78)	€0,22 (SEK 2,34)	182,5 (DM1) 109,5 (DM2)	1971 (DM1) 1095 (DM2)
<i>Healthcare Improvement Scotland, 2018^a</i>	€39 (£35)	€0,30 (£0,26)	183 (DM1) 146 (DM2)	2007 (DM1) 1387 (DM2)
Norwegian Institute of Public Health (NIPH), 2017	€61 (NOK 599)	€0,49 (NOK 4,82)	182,5 (DM1) 109,5 (DM2)	1971 (DM1) 1095 (DM2)
The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (TLV), 2017	€46 (SEK 490)	€0,26 FGM (SEK 2,75) €0,19 SMBG (SEK 2,00)	182	1971 ^b (DM1)
	€46 (SEK 490)	€0,26 FGM (SEK 2,75) €0,19 SMBG (SEK 2,00)	182	3650 ^c (DM1)
Gegevens uit Nederland	€59,90 (incl BTW)	€0,3 (ZN)	200	2555 (voorschrift 7 per dag)

^a Deze analyse wordt beschouwd als een mogelijk scenario, vanwege een meegenomen effectverschil in het aantal (niet-ernstige en ernstige) hypoglykemieën

^b Resultaten analyse zoals aangeleverd door fabrikant Flash Glucose Monitor (Abbott)

^c Resultaten analyse uitgevoerd door TLV

Momenteel worden in Nederland aan FGM gebruikers 50 teststrips per kwartaal (dus 200 per jaar) vergoed vanuit de basisverzekering. Het teststrip gebruik bij FGM binnen de verschillende economische evaluaties ligt daaronder (zie tabel 4), maar gezien het beperkte absolute verschil gecombineerd met de beperkte kosten per strip zou correctie hiervoor een beperkte invloed hebben op de ICER. Wel moet opgemerkt worden dat er grote variabiliteit blijkt te bestaan is in het feitelijk stripgebruik tussen patiënten.

Verder is te zien dat in tabel 4 dat de prijs van de FGM sensors in Nederland tussen de €10 en €20 hoger liggen dan in de gepubliceerde studies. Hierdoor zullen de kosten van FGM in Nederland, en daarmee de ICER, hoger zijn dan in de studies. Bij een lagere prijs van FGM zullen de incrementele kosten dalen en dus de kosteneffectiviteit verbeteren. Uit de verschillende gevoeligheidsanalyses is geen conclusie te trekken over de invloed van de prijs van FGM op de uiteindelijke ICER. Dit omdat deze gevoeligheidsanalyse niet is gerapporteerd.

4.4 Gepubliceerde posters met analyses voor Nederland

Voor Nederland zijn de resultaten van de economische analyse voor zowel diabetes mellitus type 1 en type 2 alleen gepresenteerd in twee verschillende posters uit 2016. Op die posters zijn naast de resultaten voor Nederland ook de resultaten van vier andere Europese landen (Zweden, Duitsland, Italië en Frankrijk) gerapporteerd. Daarnaast heeft de fabrikant van de FGM, Abbott, aan het Zorginstituut een ongepubliceerd bestand gestuurd met de parameterwaarden voor de analyses voor Nederland. Op de poster van Bilir et al. (2016) is de ICER voor Nederland bij

diabetes mellitus type 1 €14.209/QALY (Δ Kosten €14.331 en Δ QALY 1,01). Het teststrip gebruik is daarbij gelijk aan die in het artikel van Bilir et al. uit 2018a. Op de poster van Li et al. (2016) is de ICER voor Nederland bij diabetes mellitus type 2 €21.105/QALY (Δ Kosten €13.577 en Δ QALY 0,64). Hierbij is het teststrip gebruik hetzelfde als in het artikel van Bilir et al. uit 2018b en is de prijs van een FGM sensor €56,31.

Uit de parameterwaarden is verder af te leiden dat de voor Nederland voorgeschreven disconteringsvoeten voor kosten en effecten zijn gebruikt. De berekende ICER in deze niet-gepubliceerde analyses liggen onder de referentiewaarde van €50.000/QALY. Echter deze analyse is niet verschenen in een peer-reviewed tijdschrift, maar het Zorginstituut heeft wel toegang gekregen tot de achterliggende gegevens en het economisch model waardoor het mogelijk was om de kwaliteit van de analyses te beoordelen.

4.5 Onzekerheid

In de geïncludeerde studies zijn er verschillende onzekerheden die van invloed kunnen zijn op de resultaten. Een deel van die onzekere parameters heeft invloed op de kosten, een deel op de effectiviteit en sommige op zowel de kosten als de effecten.

Het is momenteel nog niet helemaal duidelijk hoe groot de besparing op het aantal teststrips in de Nederlandse praktijk zal zijn. Bij SMBG is het aanbevolen dat patiënten gemiddeld 7 teststrips per dag gebruik, maar er is grote variëteit in het daadwerkelijke gebruik. Daarnaast is onduidelijk hoeveel teststrip patiënten zullen gebruiken wanneer ze gebruik maken van FGM. De verschillende studies laten een daling bij gebruik van FGM in plaats van SMBG van ongeveer 90% zien.

De follow-up duur van de klinische studies was maximaal 6 maanden. Hierdoor is er nog onduidelijkheid over de effecten op de langere termijn qua HbA1c controle, hypoglykemie, tijd binnen de normaalwaarden van bloedglucose, kwaliteit van leven en teststrip gebruik (frequentie SMBG). Daarnaast is er ook nog veel onduidelijkheid in hoeverre het gebruik van FGM specifiek zorgt voor minder diabetes gerelateerde complicaties op korte termijn (bijvoorbeeld minder ziekenhuisopnames vanwege ernstige hypoglykemieën en ontregelingen) en lange termijn (nierschade, hart- en vaatziekten, oogcomplicaties, neuropathie). Zoals eerder aangegeven is er wel consensus dat goede zelfmanagement leidt tot minder diabetes gerelateerde complicaties op zowel de korte als lange termijn.

In de analyses is er uitgegaan van een effect van FGM op de utiliteit van 0,03 als gevolg van het gebruiksgemak van FGM en het daaropvolgende minder vingerprikken. Dit is gebaseerd op een Britse studie, waarin een deel van de respondenten uit de algemene bevolking de voorkeur gaven aan het meten van de bloedglucosespiegel met FGM in plaats van SMBG. Dit verschil van utiliteit is echter niet echt een winst op de gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven. Echter in het standpunt over de effectiviteit van FGM kwam naar voren dat op basis van observationele data (de genoemde FLARE-NL studie) er wel een winst in de kwaliteit van leven is te verwachten. Het is echter onduidelijk hoe groot die winst precies is, maar als een proxy hiervoor kan de eerder genoemde 0,03 gebruikt worden als schatting.

5 Relevante aspecten en conclusie

5.1 Relevante aspecten

5.1.1 *Bespreking relevante aspecten*

In totaal zijn er vijf analyses geïnccludeerd die allemaal gebaseerd zijn op dezelfde twee klinische studies. Geen van deze analyses is specifiek gericht op de Nederlandse context. Daarnaast is de effectiviteit van de FGM gebaseerd op de twee klinische studies die zijn uitgevoerd in opdracht van de fabrikant. Door de tijdshorizon van 6 maanden van deze studies is er nog veel onduidelijkheid over de mogelijke lange termijn effecten van het gebruik van de FGM.

In de follow-up duur van 6 maanden is wel te zien dat het stripgebruik bij FGM afneemt ten opzichte van SMBG. De geschatte afname van het stripgebruik in de verschillende analyses is ongeveer 90%. Verder is er in de analyses een winst op de kwaliteit van leven die voornamelijk het gevolg is van een groter gebruiksgemak van FGM meegenomen. Echter deze winst op de kwaliteit van leven komt niet overeen met de twee klinische studies, maar in de observationele FLARE-NL studie zijn er wel aanwijzingen dat de kwaliteit van leven op de korte termijn stijgt als gevolg van het gebruik van FGM in plaats van SMBG (vingerprikken). Binnen de follow-up duur is er dus naast de in het standpunt genoemde klinische effecten een daling van het stripgebruik te zien, maar een stijging van de kosten als gevolg van het gebruik van de FGM sensor.

5.1.2 *Afweging relevante aspecten*

Behalve twee posters zijn er geen analyses beschikbaar voor de Nederlandse context, dit kan worden gezien als een beperking aangezien de land specifieke context de resultaten van een economische evaluatie sterk bepaalt. Echter in deze review zijn er wel recente studies uit Noord-Europese landen beschikbaar die vergelijkbaar zijn met Nederland. Hierdoor zullen de resultaten waarschijnlijk deels te generaliseren zijn naar Nederland.

Uit de klinische studies komt naar voren dat de mogelijkheden die FGM biedt ten opzichte van SMBG via vingerprikken bij zowel diabetes type 1 als bij diabetes type 2 met een intensief insulineschema de meetfrequentie van patiënten verbetert. Daarnaast is er bij DM 1 geen effect op de HbA1c maar wel effect op de gemiddelde tijd in normaalwaarden. Daarnaast kan gebruik van FGM resulteren in een klinisch relevante verlaging van de tijd in hypoglykemie gedurende 24 uur en mogelijk een klinisch relevante reductie van het aantal events in hypoglykemie. Bij DM2 is er wellicht effect heeft op de HbA1c met een mogelijk effect op de gemiddelde tijd in normaalwaarden.

Indien toekomstig onderzoek de betekenis hiervan voor het effect op de lange termijn zal uitwijzen, kan dit resulteren in een gunstig effect op lange termijn complicaties. Echter vanwege de onduidelijkheid hierover zijn deze potentieel gunstige effecten op de lange termijn complicaties nog niet expliciet meegenomen in de kosteneffectiviteitsstudies.

5.1.3 *Reflectie op consultatie PICO*

Op onze vraag naar relevante kosten en besparingen bij het beschouwen van de kosteneffectiviteit van FGM hebben we meerdere reacties ontvangen. Mede op basis van deze reacties zal het Zorginstituut bij het beschouwen van de kosteneffectiviteit waar mogelijk aandacht hebben voor de volgende mogelijke besparingen bij FGM vergeleken met SMBG:

- Minder stripgebruik en minder lancetten;

- Minder zorg vanwege acute complicaties, zoals ziekenhuisopnames en ambulanceritten vanwege ernstige hypoglykemie of andere ontregelingen;
- Minder thuiszorg voor patiënten die niet zelf kunnen prikken;
- Effectievere consultvoering;
- Minder arbeidsuitval (van ouders of patiënten zelf);
- Minder complicaties op lange termijn.

In hun reactie heeft de Nederlandse Diabetes Federatie aangegeven dat de prijs per sensor, in de omliggende landen, beïnvloed wordt door de grootte van de groep die in aanmerking komt voor vergoeding van FGM. Uit de vergelijking met de studies uit andere landen is te zien dat de prijs van de FGM sensor in Nederland ongeveer 20% hoger is dan in de andere landen. Dit zal invloed hebben op de ICER en de budget impact.

Zorgverzekeraars Nederland (ZN) geeft aan dat het gemiddelde aantal strips dat daadwerkelijk wordt gebruikt lager is dan het aantal strips dat nodig is voor kwalitatief goede behandeling, en daarnaast dat ook FGM gebruikers nog strips nodig hebben. ZN geeft verder aan dat de belangrijkste kostenbesparingen en gezondheidseffecten bij een verbetering van de bloedwaarden (denk aan nierschade, hart- en vaatziekten, oogcomplicaties en neuropathie) pas op langere termijn (na 10 jaar) zichtbaar zijn. Vanwege het ontbreken van lange termijn gegevens is het in deze review alleen mogelijk geweest om te kijken naar de invloed op het strip- en lancet gebruik na 6 maanden. Uit de studies blijkt dat het gebruik hiervan bij FGM afneemt, maar het is ook bekend dat er grote variabiliteit is in het gebruik hiervan bij vingerprikken.

5.2

Conclusie

Vanuit de geïnccludeerde economische analyses komt naar voren dat gebruik van FGM de meetfrequentie verbetert. Binnen de beroepsgroep is er consensus dat het gebruik van FGM op lange termijn waarschijnlijk de verschillende aan diabetes gerelateerde complicaties voorkomt. Daarnaast zijn er wel de doorlopende kosten van het gebruik van FGM.

De specifieke context zal invloed hebben op zowel de effectiviteit als de kosten, bijvoorbeeld door verschil in therapietrouw en stripgebruik. De landen uit de studies (Schotland, Noorwegen en Zweden) liggen geografisch relatief dicht bij Nederland en hebben een relatief vergelijkbare cultuur. Hierdoor is de effectiviteit waarschijnlijk te generaliseren naar Nederland. Echter de kosten van FGM zelf, de teststrips en het diabetes gerelateerde zorggebruik zijn wel landspecifiek.

De beschouwde ICERs liggen voornamelijk rond de €28.000/QALY, één analyse (hierin is een winst op kwaliteit van leven meegenomen van 0,01 per jaar in plaats van 0,03 in de andere analyses) rapporteert een hogere ICER (€36.556/QALY). De ICERs van de ongepubliceerde Nederlandse analyses liggen nabij de €20.000/QALY. De ICER zal hoger zijn als er wordt uitgegaan van de voor Nederland bekende hogere prijs voor de sensor. Op basis van alle bekende gegevens is de schatting dat, bij het hanteren van een referentiewaarde van €50.000/QALY (passend bij een ziektelast tussen 0,4 en 0,7), de kosteneffectiviteit waarschijnlijk gunstig is in de Nederlandse situatie. Meer duidelijkheid over de impact van FGM op de kwaliteit van leven en aan diabetes gerelateerde complicaties op de korte en lange termijn zal meer zekerheid geven over de kosteneffectiviteit van FGM.

Appendix 1 Zoekstrategie

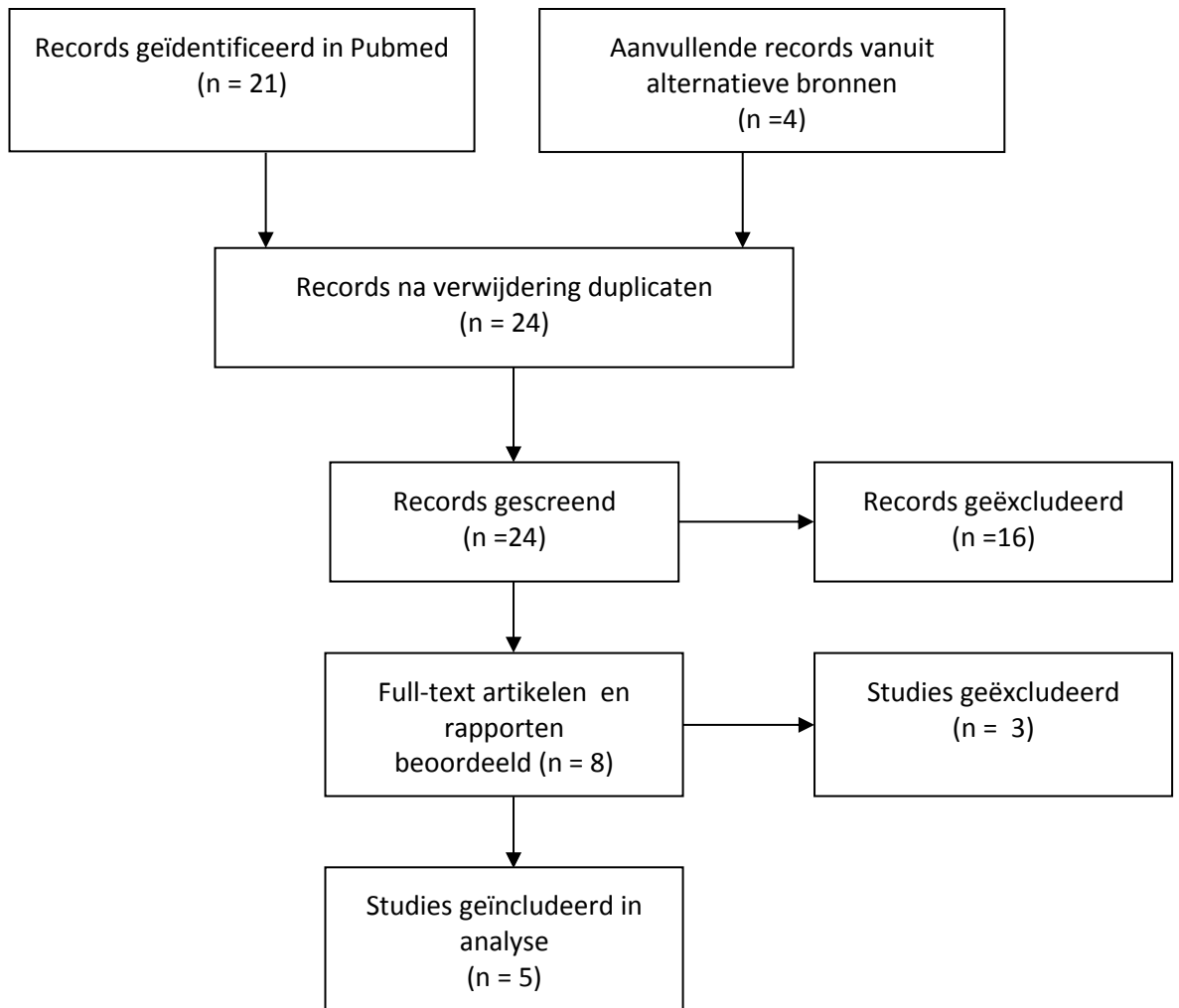
Searchdatum: 27-06-2019

Medline (Pubmed)

((("Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR cost OR costs OR financ* OR econom* OR expense* OR utility))
AND
(flash[tiab] OR "freestyle Libre"[tiab] OR FSL[tiab] OR FCGM[tiab])
AND
("diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR diabetes[tiab]))

Daarnaast is via Google scholar gezocht naar recente relevante referenties en rapporten.

Appendix 2 Flowchart artikel selectie



Appendix 3 Kenmerken geïdentificeerde economische evaluaties

<i>Auteur, publicatiejaar</i>	<i>Land</i>	<i>Patiëntenpopulatie</i>	<i>Vergelijking</i>	<i>Type model studie</i>	<i>Tijdshorizon</i>	<i>Perspectief</i>	<i>Bron efficacy</i>	<i>Bron utiliteiten</i>	<i>Bron kosten en valuta</i>	<i>Discontering</i>	<i>Kostjaar</i>
Bilir et al, 2018a	Zweden	Volwassen patiënten met DM type 1	SMBG ^a	IQVIA Core Diabetes Model (versie 9)	50 jaar	Gezondheidszorg	IMPACT	literatuur	TLV, Zweedse kronen (SEK)	3% kosten en effecten	2016
Bilir et al, 2018b	Zweden	Volwassen patiënten met DM type 2	SMBG ^a	IQVIA Core Diabetes Model (versie 8.5)	40 jaar	Maatschappelijk	REPLACE	literatuur	TLV, Zweedse kronen (SEK)	3% kosten en effecten	2016
<i>Healthcare Improvement Scotland, 2018</i>	<i>Schotland</i>	<i>Patiënten met DM type 1 of 2</i>	<i>SMBG^a</i>	<i>Markov model met twee toestanden</i>	<i>Levenslang</i>	<i>Gezondheidszorg</i>	<i>IMPACT en REPLACE</i>	<i>literatuur</i>	<i>Literatuur/Schotse data, Britse ponden</i>	<i>3,5% kosten en effecten</i>	<i>2018?</i>
Norwegian Institute of Public Health, 2017	Noorwegen	Patiënten met DM type 1 of 2	SMBG ^a	IQVIA Core Diabetes model	40 jaar	Gezondheidszorg en maatschappelijk	IMPACT en REPLACE	literatuur	Noorse koststudies en databases, Noorse kroon	4% kosten en effecten	2016
The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (TLV), 2017	Zweden	Patiënten met DM type 1 of 2	SMBG ^a	Quintiles IMS Core Model (versie 8.5)	50 jaar	?	IMPACT	literatuur	?, Zweedse kronen (SEK)	?	?
	Zweden	Patiënten met DM type 1 of 2	SMBG ^a	ECHO T1DM	?	?	NDR	literatuur	TLV, Zweedse kronen (SEK)	?	?

^a SMBG: self-monitoring van bloed glucose/vingerprikken

NDR: National Diabetes Register

Appendix 4 Onderliggende klinische studies

De geselecteerde studies baseren hun parameters gerelateerd aan de effectiviteit op de kortere termijn op twee klinische studies, zijnde de IMPACT en de REPLACE klinische studies. Een overzicht van de studiegenmerken is te vinden in onderstaande tabel. Een nadere beschrijving van deze trials is te vinden in het genoemde standpunt.

Naam studie	Studie design	Studiepopulatie	Tijdsduur	Interventie/ Controle (N)	Vergelijkende behandeling	Primaire uitkomsten
IMPACT	Gerandomiseerd niet-geblindeerd	Volwassen patiënten met gecontroleerde diabetes type 1	6 maanden	119/120	SMBG	Tijd in hypoglykemie
REPLACE	Gerandomiseerde open studie	Volwassen patiënten met slecht gecontroleerde diabetes type 2	6 maanden	149/75	SMBG	HbA1c