

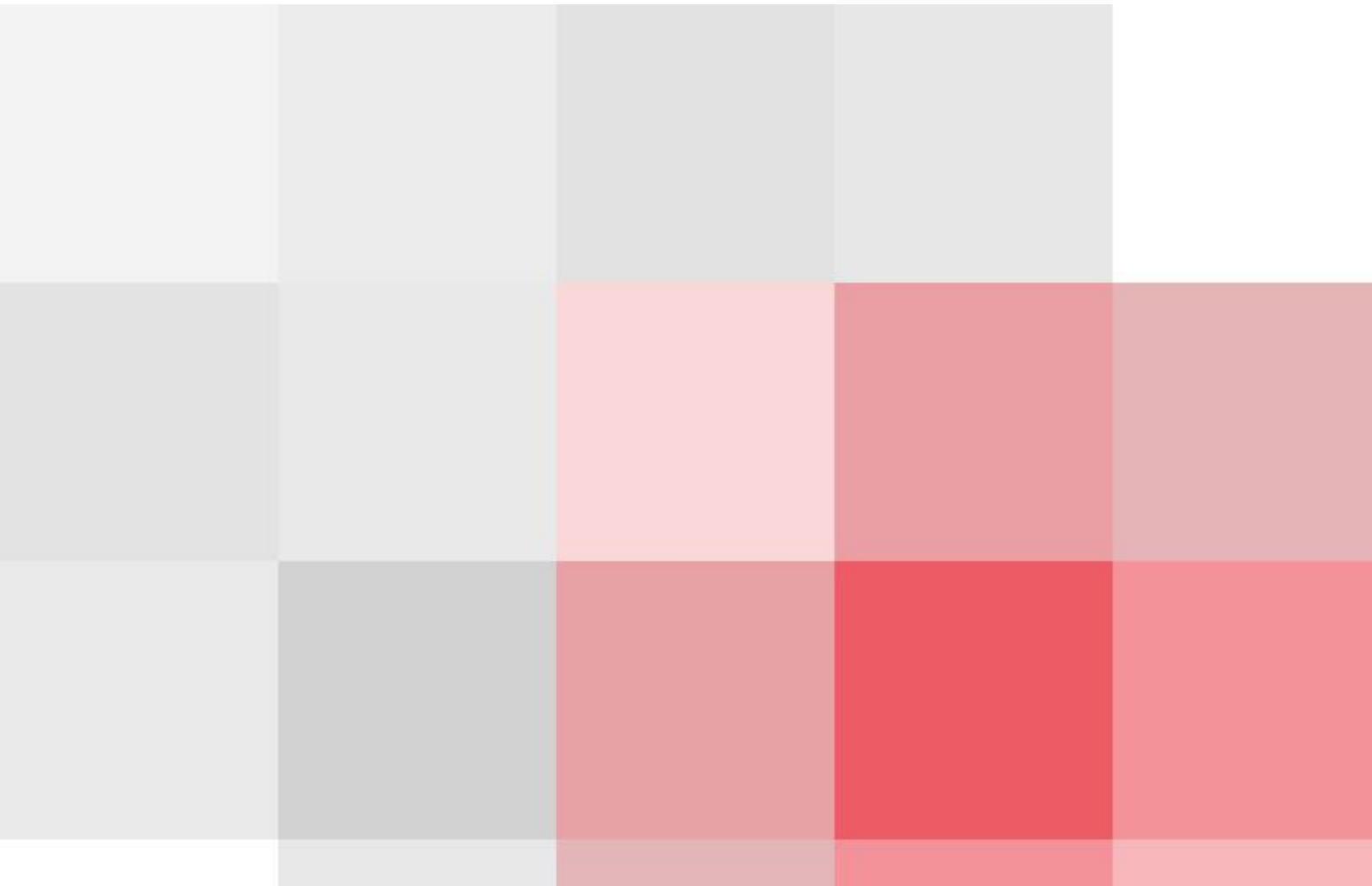


Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije

Sustavi za kontinuirano mjerenje glukoze u realnom vremenu (rtCGM) i “flash” sustavi mjerenja glukoze (FGM) kao osobni samostalni sustavi kod bolesnika sa šećernom bolesti liječenih inzulinom /engl. Continuous glucose monitoring (CGM real-time) and flash glucose monitoring (FGM) as personal, standalone systems in patients with diabetes mellitus treated with insulin/: Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA), Broj 23/2018.

Prilagodba EUnetHTA JA3 zajedničke procjene zdravstvene tehnologije “Continuous glucose monitoring (CGM real-time) and flash glucose monitoring (FGM) as personal, standalone systems in patients with diabetes mellitus treated with insulin”, Project ID: OTJA08, na nacionalnu razinu

Kolovoz 2018. godine



Naziv: Sustavi za kontinuirano mjerenje glukoze u realnom vremenu (rtCGM) i "flash" sustavi mjerenja glukoze (FGM) kao osobni samostalni sustavi kod bolesnika sa šećernom bolesti liječenih inzulinom /engl. Continuous glucose monitoring (CGM real-time) and flash glucose monitoring (FGM) as personal, standalone systems in patients with diabetes mellitus treated with insulin/: Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA), Broj 23/2018.

Prilagodba EUnetHTA JA3 zajedničke procjene zdravstvene tehnologije "Continuous glucose monitoring (CGM real-time) and flash glucose monitoring (FGM) as personal, standalone systems in patients with diabetes mellitus treated with insulin", Project ID: OTJA08, https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/07/OTJA08_CGM-real-time-and-FGM-aspersonal2c-standalone-systems-in-patients-with-diabetes-mellitus-treatedwith-insulin.pdf, na nacionalnu razinu

Vrsta dokumenta: Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA)

Autori: Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije, Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi

*E. mirjana.huic@aaz.hr

Iskaz sukoba interesa: Bez sukoba interesa

Agencija (Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije) preuzima punu odgovornost za sadržaj i oblik ovog dokumenta.

Dostupno na web stranici, <http://aaz.hr/hr/procjena-zdravstvenih-tehnologija/baza>

Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi

Planinska 13, 10000 Zagreb, Croatia

P. +385 1 640 7777, F. +385 1 640 7778, E. aaz@aaz.hr

Sadržaj

Sažetak	5
I Okvir za postupak procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj	10
II Procjena zdravstvenih tehnologija	12
1. Uvod i metode	12
2. Bolest u kojoj se primjenjuju zdravstvene tehnologije	13
2.1. Diabetes mellitus (šećerna bolest)	13
3. Opis zdravstvenih tehnologija procjene	15
3.1.1. Zdravstvene tehnologije procjene	15
3.1.2. Zdravstvene tehnologije usporedbe	22
4. Klinička učinkovitost i sigurnost (škodljivost, neželjeni događaji) i kvaliteta života	26
4.1. Okvir procjene	26
4.2. Uvod	29
4.3. Metode	29
4.4. Rezultati	31
4.4.1. Klinička učinkovitost	31
4.4.2. Sigurnost	33
4.4.3. Budući dokazi	42
4.6. Etički, organizacijski, socijalni i pravni elementi te elementi vezani uz bolesnika	42
4.6.1. Uključenost bolesnika u procjenu	42
4.7. Naknada troškova od strane nositelja zdravstvenog osiguranja	51
4.8. Rasprava i zaključak	54
5. Troškovi i ekonomske analize	63
5.1. Troškovi i ekonomske analize u zdravstvu	63
5.2. Sažetak publikacija ekonomskih analiza	65
5.3. Hrvatska	67
6. Literatura	68
Dodatak I Status naknade troškova od strane nositelja zdravstvenog osiguranja - tablični prikaz	77

Dodatak II Originalni dokument EUnetHTA: “Continuous glucose monitoring (CGM real-time) and flash glucose monitoring (FGM) as personal, standalone systems in patients with diabetes mellitus treated with insulin”, Project ID: OTJA08

84

Sažetak

Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije Agencije aktivno je sudjelovala kao autor u međunarodnoj procjeni (EUnetHTA JA3, WP4) relativne kliničke učinkovitosti i sigurnosti zdravstvenih tehnologija, medicinskih proizvoda odnosno sustava za kontinuirano mjerenje glukoze u realnom vremenu (rtCGM) i “flash” sustava mjerenja glukoze (FGM) kao osobnih samostalnih sustava kod bolesnika sa šećernom bolesti liječenih inzulinom. Dokument završne procjene “Continuous glucose monitoring (CGM real-time) and flash glucose monitoring (FGM) as personal, standalone systems in patients with diabetes mellitus treated with insulin”, Project ID: OTJA08”, objavljen je 27. srpnja 2018. na web stranicama EUnetHTA (https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/07/OTJA08_CGM-real-time-and-FGM-aspersonal2c-standalone-systems-in-patients-with-diabetes-mellitus-treatedwith-insulin.pdf). Isti se nalazi u prilogu ovog dokumenta.

Navedeni HTA dokument prilagođen je na nacionalnu razinu, sukladno službenoj zamolbi za procjenom zaprimljenoj od Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje.

Zdravstvene tehnologije procjene

Zdravstvene tehnologije koje su predmet ove procjene uključuju medicinske proizvode za kontinuirano praćenje glukoze u stvarnom vremenu (engl. Continuous Glucose Monitoring, real-time CGM, rtCGM) te medicinske proizvode za tzv. “flash” praćenje glukoze odnosno praćenje glukoze skeniranjem senzora pomoću čitača (engl. Flash Glucose Monitoring, FGM), kao osobne, samostalne medicinske proizvode za kontrolu glukoze kod bolesnika s dijabetesom tipa 1 i tipa 2 uključujući odrasle bolesnike, djecu te bolesnice s gestacijskim dijabetesom, liječenih inzulinom /bilo da inzulin primaju putem inzulinske pumpe (engl. Continuous subcutaneous insulin infusion, CSII) ili putem višestrukih dnevnih injekcija inzulina (engl. Multiple daily insulin injections, MDII)/. Samostalni medicinski proizvodi za kontrolu vrijednosti glukoze mogu biti pomoćni, što podrazumijeva da se ne mogu koristiti u izravnom donošenju odluka o terapiji bez potvrdnog određivanja vrijednosti glukoze iz uzorka kapilarne krvi glukometrom, ili se mogu koristiti za donošenje odluka o terapiji bez potvrdnog određivanja vrijednosti glukoze iz uzorka kapilarne krvi glukometrom. Dok neki medicinski proizvodi zahtijevaju kalibraciju određivanjem vrijednosti glukoze u krvi glukometrom, kod drugih medicinskih proizvoda kalibracija nije potrebna.

Sljedeći sustavi za kontinuirano praćenje glukoze u stvarnom vremenu (rtCGM) bili su predmet ove procjene: G4[®] PLATINUM Sustav za kontinuirano praćenje glukoze, Dexcom; G5[®] Mobile Sustav za kontinuirano praćenje glukoze, Dexcom; G6[®] Sustav za kontinuirano praćenje glukoze, Dexcom; Guardian[™] Connect Sustav za kontinuirano praćenje glukoze, Medtronic; Eversense[®] Sustav za kontinuirano praćenje glukoze, Senseonics Incorporated; Eversense[®] XL Sustav za kontinuirano praćenje glukoze, Senseonics Incorporated te FreeStyle Navigator II[®] Sustav za kontinuirano praćenje glukoze, Abbott.

Jedini sustav za tzv. "flash" praćenje glukoze odnosno praćenje glukoze skeniranjem senzora pomoću čitača koji je uključen u ovu procjenu je sustav FreeStyle Libre[®], Abbott.

Medicinski proizvodi za rtCGM i FGM omogućuju kontinuiranu procjenu glikemije pružajući informaciju o kretanju i promjenama vrijednosti glukoze u međustaničnoj tekućini tijekom vremena čime mogu utjecati na bolesnikovo pridržavanje samokontroli glikemije, kvaliteti života te omogućiti proaktivne promjene terapije za održavanje kontrole glikemije. Njihova potencijalna korist mogla bi biti osobito važna kod djece, bolesnika s lošom kontrolom bolesti, trudnica te kod bolesnika koji nisu svjesni svoje hipoglikemije. Medicinski proizvodi za rtCGM mogu se koristiti vezano s inzulinskom pumpom, biti integrirani u sustav inzulinske pumpe ili se mogu koristiti kao samostalni medicinski proizvodi za praćenje glukoze. Podaci s rtCGM medicinskih proizvoda mogu se prikazivati pomoću vanjskog uređaja za prikaz ili pametnog telefona (Apple ili Android).

Medicinske proizvode za kontinuirano praćenje glukoze u stvarnom vremenu (rtCGM) te medicinske proizvode za tzv. "flash" praćenje glukoze odnosno praćenje glukoze skeniranjem senzora pomoću čitača (FGM) obično propisuju profesionalni pružatelji skrbi sekundarne razine zdravstvene zaštite (dijabeteolog/endokrinolog), a primjenjuju se od strane bolesnika ili njihovih neformalnih pružatelja skrbi u izvanbolničkom okruženju, bolesnikovu domu.

Kod većine medicinskih proizvoda za kontinuirano praćenje glukoze u stvarnom vremenu (rtCGM) te medicinske proizvode za tzv. "flash" praćenje glukoze odnosno praćenje glukoze skeniranjem senzora pomoću čitača (FGM), senzor može postaviti bolesnik sam ili njegov neformalni pružatelj skrbi pomoću aplikatora/inserteru na potkožno tkivo na stražnjoj strani nadlaktice, abdominalne stijenke ili gornjeg dijela gluteusa. U slučaju medicinskih proizvoda Eversense[®] i Eversense[®] XL senzor subkutano postavlja liječnik. Da bi koristili medicinske proizvode za kontinuirano praćenje glukoze u stvarnom vremenu (rtCGM) te medicinske proizvode za tzv. "flash" praćenje glukoze odnosno praćenje glukoze skeniranjem senzora pomoću čitača (FGM) u kontroli dijabetesa, korisnik i/ili njegovatelj trebao bi imati dovoljno razvijene vještine i biti educiran o samokontroli dijabetesa, redovito posjećivati svoje pružatelje zdravstvene skrbi, i upoznati se sa značajkama i mogućnostima koje tehnologija pruža. Korisnik također mora imati dobar vid i/ili sluh kako bi prepoznao upozorenja sustava. Zdravstvene tehnologije usporedbe u ovoj procjeni bili su uređaji za samokontrolu glukoze u krvi (engl. Self-monitoring blood glucose, SMBG) kao referentni standard, no napravljene su i direktne usporedbe medicinskih proizvoda međusobno.

U dostupnoj objavljenoj literaturi trenutno se koriste različite definicije i/ili kategorije imena za rtCGM i FGM sustave. FGM, na primjer, može biti opisan kao potpuno zaseban entitet u odnosu na CGM sustav i to kao prijelazna tehnologija između tradicionalnog mjerača glukoze u krvi i kontinuiranog sustava za mjerenje glukoze (CGM), ili kao poseban oblik CGM sustava ili podskupina CGM sustava ili intermitentnog CGM sustava (iCGM) ili pak "flash" CGM sustava. Autori ovog dokumenta su stoga odlučili koristiti definicije u skladu s dokumentima "Upute za uporabu – odjeljci Indikacije za uporabu" svakog od sustava, te se na sustave

referiraju kao na "flash" sustav za mjerenje glukoze (FGM) i sustav kontinuiranog mjerenja glukoze u stvarnom vremenu (rtCGM).

Diabetes mellitus (šećerna bolest)

Diabetes mellitus (DM) odnosi se na skupinu metaboličkih poremećaja koji dijele fenotip hiperglikemije. Diabetes mellitus može se svrstati u sljedeće opće kategorije:

1. Šećerna bolest tipa 1 (nastaje zbog autoimunog razaranja beta stanica gušterače, što obično dovodi do apsolutnog nedostatka inzulina)
2. Šećerna bolest tipa 2 (nastaje zbog progresivnog smanjenja izlučivanja inzulina od strane beta stanica, često na temelju inzulinske rezistencije)
3. Gestacijski dijabetes melitus (GDM) (dijabetes dijagnosticiran u drugom ili trećem tromjesečju trudnoće, a koji nije bio jasno izražen kao dijabetes prije trudnoće)
4. Specifični tipovi dijabetesa zbog drugih uzroka

Ciljna populacija ove procjene su osobe s dijagnozom diabetesa tipa 1, diabetesa tipa 2 ili gestacijskog dijabetesa koje su spremne i sposobne pratiti i upravljati svojom šećernom bolesti.

Hipoglikemija je glavni čimbenik ograničavanja u upravljanju glikemijom kod dijabetesa tipa 1 i tipa 2. Simptomi hipoglikemije uključuju, ali nisu ograničeni na, drhtanje, razdražljivost, konfuziju, tahikardiju i glad. Hipoglikemija može biti neugodna ili zastrašujuća za bolesnike s dijabetesom. Teška hipoglikemija može biti prepoznata ili neprepoznata i može rezultirati gubitkom svijesti, epi napadajima, komom ili, u konačnici, smrću. Klinički značajna hipoglikemija može uzrokovati akutne neželjene događaje osobi s dijabetesom ili drugim osobama, pogotovo ako uzrokuje padove, automobilske nesreće ili druge ozljede. Djeca s dijabetesom tipa 1 i starije osobe, uključujući one s dijabetesom tipa 1 i dijabetesom tipa 2, posebno su osjetljive na klinički značajnu hipoglikemiju zbog njihove smanjene sposobnosti prepoznavanja hipoglikemijskih simptoma i smanjene učinkovitosti komuniciranja njihovih potreba. Smrtnost uzrokovana hipoglikemijom iznosi od 4% do 10% smrti bolesnika s dijabetesom tipa 1. Stope smrtnosti uzrokovane hipoglikemijom kod dijabetesa tipa 2 nisu poznate u ovom trenutku, ali je fatalna hipoglikemija dokumentirana kod dijabetesa tipa 2. Teška hipoglikemija može također biti povezana s povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti u bolesnika s dijabetesom tipa 2. Ponavljajuća teška hipoglikemija povezana je s kognitivnim oštećenjem kod djece ili starijih osoba s dijabetesom. Noćna hipoglikemija osobito je problematična te može dovesti do poremećaja spavanja i kašnjenja u postupku rješavanja hipoglikemije. Bolesnikova nesvjesnost hipoglikemije može ozbiljno utjecati na kontrolu dijabetesa i kvalitetu života.

Klinička učinkovitost i sigurnost te kvaliteta života

Temeljem narativnog sažetka sustavnog pregleda studija s visokim rizikom pristranosti i rezultatima dokaza umjerene do vrlo niske pouzdanosti, procijenjena upotreba rtCGM medicinskih proizvoda bila je povezana sa smanjenjem HbA1c u većini studija koje su uključivale bolesnike liječene s MDII i u dvije studije s bolesnicima liječenim s MDII i CSII; procijenjeni rtCGM i FGM medicinski proizvodi su, u usporedbi sa SMBG, bili povezani sa smanjenjem ishoda hipo- i hiperglikemije i poboljšanim zadovoljstvom u liječenju odraslih i djece s T1 ili T2DM. Nisu pronađeni RCT-ovi koji su ispitivali medicinske proizvode (s CE oznakom uključenih u ovu procjenu) u trudnoći. Samo je jedan RCT uključivao isključivo djecu, samo jedna studija je bila studija izravne usporedbe i samo su četiri studije provedene na bolesnicima s oslabljenom svjesnošću hipoglikemije. U RCT-ovima su bolesnici bili praćeni od 8 tjedana do 12 mjeseci. Zbog heterogenosti populacija, intervencija i mjera ishoda, meta-analiza je napravljena samo za jedan ishod, tj. promjenu HbA1c od polazne vrijednosti do kraja studije (DIAMOND i GOLD studije), i pokazala je statistički značajne rezultate u korist rtCGM sustava. Sva četiri ispitivanja koja su uključivala T1DM bolesnike s nesvjesnošću hipoglikemije (IHA) ili prethodnim teškim hipoglikemijskim događajima, uključujući samo jednu studiju izravne usporedbe koja je uspoređivala rtCGM s FGM s praćenjem od 8 tjedana, pokazala su statistički značajne rezultate u korist rtCGM-a s obzirom na vrijeme provedeno u hipoglikemiji, kao i hipoglikemiju i teške hipoglikemijske događaje. Ovi rezultati (niske do vrlo niske pouzdanosti dokaza) imaju veliki klinički značaj i za bolesnike na MDII terapiji i za bolesnike s CSII, jer oba stanja preodređuju takve bolesnike budućim epizodama hipoglikemije.

Sve osim jedne uključene studije izvijestile su o neželjenim događajima. U većini ispitivanja zabilježeni su sistemski ozbiljni neželjeni događaji te oni neželjeni događaji koji su se odnosili na tešku hipoglikemiju i ketoacidozu, no istraživači su utvrdili da većina njih nije bila povezana s intervencijom. U pet randomiziranih kontroliranih ispitivanja (3 povezana s FGM sustavom) i 3 nerandomizirana kontrolirana ispitivanja (sva povezana s FGM sustavom), zabilježeni su lokalni neželjeni događaji vezani uz uređaje (ili postupke). Također su zabilježene i alergijske reakcije. Rezultati vezani uz kvalitetu života bili su nedosljedni u uključenim studijama, vjerojatno zbog razlika u vrstama ishoda ili alatima za istraživanje. Pouzdanost dokaza varirala je od niske do vrlo niske.

Potrebne su daljnje izravne studije visoke kvalitete o dugoročnoj relativnoj kliničkoj učinkovitosti i sigurnosti usporedbe rtCGM i FGM medicinskih proizvoda, posebno kod djece i trudnica. Prema literaturnim podacima jedno randomizirano kontrolirano ispitivanje, CONCEPTT, objavljeno 2017. po prvi puta je prezentiralo činjenicu da je upotreba rtCGM sustava tijekom trudnoće u žena s dijabetesom tipa 1 bila povezana s poboljšanim ishodom neonatalnog zdravlja što je pripisano smanjenoj izloženosti majčinoj hiperglikemiji.

Uključenost bolesnika u procjenu

Odrasli, djeca i roditelji s dijabetesom tip 1 naveli su vrlo pozitivna iskustva s rtCGM i FGM sustavima. Život im je postao lakši, uz bolju kvalitetu. Bolesnici su mogli vidjeti trendove glukoze čime im je omogućena ispravna reakcija. Korištenje tih sustava imalo je velik emocionalni i socijalni utjecaj, promijenilo je obrasce spavanja, omogućilo neovisnost i davalo više kontrole te je dovelo normalizaciji života. Naglašena je važnost edukacije i motivacije te su istaknute najvažnije prepreke, prije svega visoka cijena i nedostupnost ovih medicinskih proizvoda u nekim zemljama.

Troškovna učinkovitost

Rezultati objavljenih studija proturječni su, naime neke studije ukazuju na moguću troškovnu učinkovitost medicinskih proizvoda procjene dok neke nisu dokazale njihovu troškovnu učinkovitost.

Ekonomske analize samo su dio HTA procjena. Provode se nakon dokaza relativne kliničke učinkovitosti i sigurnosti. Primarne potpune ekonomske analize kao što su analiza troška i učinkovitosti (engl. CEA) ili analiza troška i probitaka (engl. CUA) nisu zakonski obvezne u RH, a ne mogu se niti provesti zbog nepostojanja stručnjaka za iste. Zbog nedostatnog zakonskog okvira i nedostatnih financijskih sredstva nije moguće angažirati niti međunarodne stručnjake za provedbu istih.

Rezultati primarnih ekonomskih analiza drugih zemalja nisu primijenjivi na razini Hrvatske. Naime rezultati primarnih analiza troškovne učinkovitosti različiti su ovisno o državama gdje su navedene analize provedene, a prema granicama isplativosti određene države.

U RH zakonski je obvezna samo studija utjecaja na proračun Zavoda (engl. BIA), koja se inače provodi nakon prethodno učinjene primarne potpune ekonomske analize (CEA ili CUA).

Regulatorni okvir u Hrvatskoj omogućava sklapanje posebnog ugovora između podnositelja prijedloga zdravstvene tehnologije i HZZO-a kojim se uređuju odnosi financiranja.

I Okvir za postupak procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj

Procjena zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj

Procjena zdravstvenih tehnologija je multidisciplinarnan, stručan, nepristran, objektivan, temeljen na principima medicine utemeljene na dokazima, i transparentan proces procjene kliničke učinkovitosti i sigurnosti, uz ekonomsku analizu novih ili već postojećih zdravstvenih tehnologija (*lijekova, medicinskih proizvoda, kiruških postupaka, dijagnostičkih postupaka, kao i ostalih tehnologija s područja prevencije, dijagnostike, liječenja i rehabilitacije*), u usporedbi s najboljom postojećom (tzv. zlatnim standardom) ili ukoliko takva ne postoji, s trenutačnom, uobičajenom praksom, uzimajući u obzir etička, socijalna, pravna i organizacijska načela.

Osnovni cilj procjene zdravstvenih tehnologija davanje je nepristrane, stručne, objektivne i transparentne *preporuke* o opravdanosti primjene nove tehnologije ili zamjeni dosadašnje zdravstvene tehnologije u svrhu daljnjeg donošenja konačne objektivne odluke u zdravstvenoj politici, engl. *Evidence-based health care policy and decision-making*, dakle na razini Ministarstva zdravlja, Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje i uprava bolnica.

Procjena zdravstvene tehnologije može se odnositi na: procjenu jedne tehnologije za jednu indikaciju (engl. *Single Technology Assessment, STA*) u usporedbi s dosad najboljom postojećom, te na procjenu više tehnologija za jednu indikaciju ili jedne tehnologije za više indikacija (engl. *Multiple Technology Assessment, MTA*) u usporedbi s dosad najboljom postojećom.

Završni proizvod procjene zdravstvenih tehnologija predstavlja pisani dokument koji u punom opsegu sadržava sljedeće domene: opis zdravstvenog problema i njegovo liječenje, opis nove zdravstvene tehnologije i tehnologije usporedbe, kliničku učinkovitost, sigurnost, troškove i ekonomsku evaluaciju, u usporedbi s dosad najboljom postojećom, uz etičke, socijalne, pravne i organizacijske elemente procjene.

Procjena zdravstvenih tehnologija jedna je od djelatnosti Agencije za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi, propisana Zakonom o kvaliteti zdravstvene zaštite i socijalne skrbi (NN 124/11). Navedenim zakonom definirana je uloga Agencije u postupku provođenja procjene zdravstvenih tehnologija u Republici Hrvatskoj; „...provodi postupak procjene zdravstvenih tehnologija, vodi bazu podataka procijenjenih zdravstvenih tehnologija, uspostavlja sustav za procjenu novih ili već postojećih zdravstvenih tehnologija, predlaže ministru nadležnom za zdravstvo pravilnik o procjeni zdravstvenih tehnologija, provodi trajnu edukaciju svih sudionika u procesu izrade procjene zdravstvenih tehnologija, surađuje s pravnim i fizičkim osobama na području procjene zdravstvenih tehnologija, ostvaruje međunarodnu suradnju na području procjene zdravstvenih tehnologija, osigurava bazu podataka vezano uz procjenjivanje medicinskih tehnologija.“ Potpuni pravni okvir procesa

procjene zdravstvenih tehnologija bit će određen budućim Pravilnikom o procjeni zdravstvenih tehnologija koji donosi ministar nadležan za zdravstvo na prijedlog Agencije.

U suradnji Službe za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije Agencije i članova multidisciplinarnе Radne grupe za procjenu zdravstvenih tehnologija napisane su Hrvatske smjernice za procjenu zdravstvenih tehnologija, na engleskom jeziku „The Croatian Guideline for Health Technology Assessment Process and Reporting” objavljene u veljači 2011. godine na web stranicama Agencije, <http://aaz.hr/hr/procjena-zdravstvenih-tehnologija/smjernice>. Navedene Smjernice dopunjavat će se, mijenjati i prilagođavati sukladno budućim promjenama zakonskog okvira za procjenu zdravstvenih tehnologija u Republici Hrvatskoj, eventualnim znanstvenim metodološkim promjenama, kao i saznanjima i iskustvima tijekom praktičnog procesa procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj.

Sukladno gore navedenom, **djelatnosti na području procjene zdravstvenih tehnologija na nacionalnoj i međunarodnoj razini** od listopada 2009. provodi Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije (Služba za HTA) Agencije.

Aktivnosti na međunarodnoj razini provode se od 2010. godine unutar europskih projekata u okviru drugog i trećeg Programa djelovanja Zajednice u području javnog zdravlja (2008. – 2013. i 2014.-2020.), tzv. zajedničkim akcijama: European network for Health Technology Assessment Joint Action 1, 2010-2012; European network for Health Technology Assessment Joint Action 2, 2012-2015; European network for Health Technology Assessment Joint Action 3, 2016-2020.

Ciljevi međunarodne suradnje na zajedničkim HTA unutar okvira EUnetHTA su omogućiti zajednički proces i završne dokumente zajedničkih procjena zdravstvenih tehnologija u suradnji europskih HTA ustanova u primjerenom vremenskom razdoblju, bez udvostručavanja procjena, a s posljedičnim značajnim povećanjem broja nacionalnih procjena zdravstvenih tehnologija temeljem njihove prilagodbe na nacionalnu razinu; edukacija; diseminacija i jačanje kapaciteta HTA ustanova.

II Procjena zdravstvenih tehnologija: Sustavi za kontinuirano mjerenje glukoze u realnom vremenu (rtCGM) i “flash” sustavi mjerenja glukoze (FGM) kao osobni samostalni sustavi kod bolesnika s dijabetesom liječenih inzulinom

1. Uvod i metode

Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje zatražio je procjenu zdravstvenih tehnologija vezano uz medicinske proizvode: Sustavi za kontinuirano mjerenje glukoze, proizvođača Medtronic, Abbott i Dexcom (Dopis KLASA 500-01/17-01/01, URBROJ: 338-01-12-17-150, od 11. srpnja 2017.; Dopis KLASA 500-01/17-01/01, URBROJ: 338-01-12-17-203, od 19. listopada 2017.; Dopis KLASA 500-01/17-01/01, URBROJ: 338-01-12-18-273 od 15. ožujka 2018.). Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje obaviješten je da je procjena zdravstvenih tehnologija medicinskih proizvoda proizvođača Medtronic, Abbott i Dexcom /koji se odnose na kontinuirano praćenje glukoze u stvarnom vremenu (engl. Continuous Glucose Monitoring, CGM real-time) i medicinskih proizvoda za tzv. “flash” praćenje glukoze odnosno praćenje glukoze skeniranjem senzora pomoću čitača (engl. Flash Glucose Monitoring, FGM)/ podignuta na EU razinu, a zbog velikog broja zainteresiranih HTA ustanova zemalja članica EU koje će rezultate zajedničke procjene preuzeti u nacionalne ili regionalne HTA dokumente. Navedno je sukladno prijedlogu nove Uredbe Europskog Parlamenta i Vijeća o procjeni zdravstvenih tehnologija i izmjeni Direktive 2011/24/EU, kojom zajedničke kliničke procjene na EU razini postaju trajne i sustavne, uz preuzimanje znanstvenih rezultata u nacionalne/regionalne HTA dokumente, a kako bi se izbjeglo udvostručavanje istih. Daljnje donošenja objektivnih odluka temeljenih na znanstvenim dokazima ostaje u nadležnosti zemalja članica EU. Sukladno standardnim operativnim postupcima (SOP) i potrebi adekvatnog uključivanja svih dionika, poglavito bolesnika, u navedenoj procjeni po prvi puta izložena su iskustva i perspektiva bolesnika, kako na EU razini (organizacija International Diabetes Federation European Region) tako i na nacionalnim/regionalnim razinama (organizacija Diabetes Scotland; Fokus grupe u Hrvatskoj - odrasli bolesnici te djeca i roditelji/skrbnici).

Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije Agencije aktivno je sudjelovala kao prvi autor u međunarodnoj procjeni (EUnetHTA JA3, WP4) relativne kliničke učinkovitosti i sigurnosti zdravstvenih tehnologija, medicinskih proizvoda odnosno sustava za kontinuirano mjerenje glukoze u realnom vremenu (rtCGM) i “flash” sustava mjerenja glukoze (FGM) kao osobnih samostalnih sustava kod bolesnika sa šećernom bolesti liječenih inzulinom. Dokument završne procjene “Continuous glucose monitoring (CGM real-time) and flash glucose monitoring (FGM) as personal, standalone systems in patients with diabetes mellitus treated with insulin”, Project ID: OTJA08”, objavljen je 27. srpnja 2018. na web stranicama EUnetHTA (https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/07/OTJA08_CGM-real-time-and-FGM-aspersonal2c-standalone-systems-in-patients-with-diabetes-mellitus-treatedwith-insulin.pdf). Isti se nalazi u prilogu ovog dokumenta.

Sukladno Hrvatskim smjernicama za procjenu zdravstvenih tehnologija navedeni HTA dokument prilagođen je na nacionalnu razinu, temeljem službene zamolbe za procjenom zaprimljenom od Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije pripremila je ovaj završni dokument navedene procjene te preuzima punu odgovornost za sadržaj i završni oblik.

2. Bolest u kojoj se primjenjuje navedena zdravstvena tehnologija

2.1. Diabetes mellitus (šećerna bolest)

Diabetes mellitus (DM) odnosi se na skupinu metaboličkih poremećaja koji dijele fenotip hiperglikemije. Diabetes mellitus može se svrstati u sljedeće opće kategorije:

1. Šećerna bolest tipa 1 (nastaje zbog autoimunog razaranja beta stanica gušterače, što obično dovodi do apsolutnog nedostatka inzulina)
2. Šećerna bolest tipa 2 (nastaje zbog progresivnog smanjenja izlučivanja inzulina od strane beta stanica, često na temelju inzulinske rezistencije)
3. Gestacijski dijabetes melitus (GDM) (dijabetes dijagnosticiran u drugom ili trećem tromjesečju trudnoće, a koji nije bio jasno izražen kao dijabetes prije trudnoće)
4. Specifični tipovi dijabetesa zbog drugih uzroka, npr. Monogenski dijabetički sindromi /poput neonatalnog dijabetesa i MODY (engl. Maturity-onset diabetes of youth/, bolesti egzokrine funkcije gušterače (poput cistične fibroze i pankreatitisa) te lijekovima ili kemijski induciranog dijabetesa (primjerice, upotrebom glukokortikoida, u liječenju HIV/AIDS-a ili nakon transplantacije organa).

Dijabetes tipa 1 i dijabetes tipa 2 heterogene su bolesti u kojima klinička slika i progresija bolesti mogu znatno varirati [15] (A0002).

Globalno, u registrima WHO DIAMOND projekta zabilježene su velike razlike u incidenciji i prevalenciji dijabetesa tipa 1, u rasponu od preko 60 do manje od 0,5 slučajeva godišnje na 100 000 djece mlađe od 15 godina; takvoj uočenoj varijabilnosti mogle su doprinijeti razlike u načinu utvrđivanja pojedinih slučajeva. U zemljama s visokim dohotkom, prevalencija dijabetesa tipa 2 često je najviša među siromašnim ljudima. Postoji nekoliko podataka o dohodovnom gradijentu kod dijabetesa u zemljama s niskim i srednje visokim dohotkom, no postoje podaci koji upućuju na to da, iako je učestalost šećerne bolesti često najviša među bogatijim ljudima, taj se trend preokreće u nekim zemljama srednje visokog dohotka. Udio nedijagnosticiranog dijabetesa tipa 2 jako varira - nedavni pregled podataka iz sedam zemalja pokazao je da dijabetes nije dijagnosticiran i liječen u 24% - 62% osoba.

Prevalencija gestacijskog dijabetesa: prevalencija prethodno nedijagnosticiranog dijabetesa u trudnoći i gestacijskog dijabetesa varira među populacijama, ali vjerojatno obuhvaća između 10 i 25% trudnoća. Procjenjuje se da se većina (75%-90%) slučajeva visoke razine glukoze u krvi tijekom trudnoće odnosi na gestacijski dijabetes [16] (A0023).

Ciljna populacija ove procjene su osobe s dijagnozom diabetesa tipa 1, diabetesa tipa 2 ili gestacijskog dijabetesa koje su spremne i sposobne pratiti i upravljati svojom šećernom bolesti (A0007).

Hipoglikemija je glavni čimbenik ograničavanja u upravljanju glikemijom kod dijabetesa tipa 1 i tipa 2 [89]. Simptomi hipoglikemije uključuju, ali nisu ograničeni na, drhtanje, razdražljivost, konfuziju, tahikardiju i glad. Hipoglikemija može biti neugodna ili zastrašujuća za bolesnike s dijabetesom. Teška hipoglikemija može biti prepoznata ili neprepoznata i može rezultirati gubitkom svijesti, epi napadajima, komom ili, u konačnici, smrću.

Klinički značajna hipoglikemija može uzrokovati akutne neželjene događaje osobi s dijabetesom ili drugim osobama, pogotovo ako uzrokuje padove, automobilske nesreće ili druge ozljede. Djeca s dijabetesom tipa 1 i starije osobe, uključujući one s dijabetesom tipa 1 i dijabetesom tipa 2, posebno su osjetljive na klinički značajnu hipoglikemiju zbog njihove smanjene sposobnosti prepoznavanja hipoglikemijskih simptoma i smanjene učinkovitosti komuniciranja njihovih potreba [89].

Smrtnost uzrokovana hipoglikemijom iznosi od 4% do 10% smrti bolesnika s dijabetesom tipa 1. Stope smrtnosti uzrokovane hipoglikemijom kod dijabetesa tipa 2 nisu poznate u ovom trenutku, ali je fatalna hipoglikemija dokumentirana kod dijabetesa tipa 2. Teška hipoglikemija može također biti povezana s povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti u bolesnika s dijabetesom tipa 2. Ponavljajuća teška hipoglikemija povezana je s kognitivnim oštećenjem kod djece ili starijih osoba s dijabetesom. Noćna hipoglikemija osobito je problematična te može dovesti do poremećaja spavanja i kašnjenja u postupku rješavanja hipoglikemije [17]. Bolesnikova nesvjesnost hipoglikemije može ozbiljno utjecati na kontrolu dijabetesa i kvalitetu života [89] (A0005).

U 2018. godini Američko dijabetološko društvo dalo je preporuke vezane uz procjenu kontrole glikemije [89] (A0025).

Detaljan prikaz bolesti (uz elemente procjene odnosno pitanja) nalazi se u originalnom dokumentu na engleskom jeziku u prilogu.

3. Opis zdravstvene tehnologije: Medicinski proizvodi odnosno sustavi za kontinuirano mjerenje glukoze u realnom vremenu (rtCGM) i “flash” sustavi mjerenja glukoze (FGM) kao osobni samostalni sustavi kod bolesnika sa šećernom bolesti liječenih inzulinom

Korišten je prijevod teksta sažetka kao i tekstova uz elemente procjene odnosno pitanja (tzv. Assessment element questions) unutar originalnog dokumenta gore navedene zajedničke međunarodne procjene: Što su zdravstvene tehnologije procjene i zdravstvene tehnologije usporedbe? (B0001); Za koju indikaciju su zdravstvene tehnologije dobile odobrenje za stavljanje na tržište (CE oznaku)? (A0020); Koja je potencijalna korisnost zdravstvenih tehnologija koje se procjenjuju u odnosu na tehnologije usporedbe? (A0002); Tko primjenjuje tehnologiju-medicinske proizvode za kontinuirano praćenje glukoze u stvarnom vremenu (engl. Continuous Glucose Monitoring, real-time CGM, rtCGM) te medicinske proizvode za tzv. “flash” praćenje glukoze odnosno praćenje glukoze skeniranjem senzora pomoću čitača (engl. Flash Glucose Monitoring, FGM) kao osobne, samostalne medicinske proizvode te na kojoj razini zdravstvene skrbi se oni propisuju i koriste? (B0004); Kakav je status naknade troškova od strane nositelja zdravstvenog osiguranja (A0021).

Detaljni podatci nalaze se u originalnom dokumentu na engleskom jeziku u privitku.

3.1. Opis zdravstvenih tehnologija procjene i tehnologija usporedbe

3.1.1. Zdravstvene tehnologije kao predmet ove procjene

Zdravstvene tehnologije koje su predmet ove procjene uključuju medicinske proizvode za kontinuirano praćenje glukoze u stvarnom vremenu (engl. Continuous Glucose Monitoring, real-time CGM, rtCGM) te medicinske proizvode za tzv. “flash” praćenje glukoze odnosno praćenje glukoze skeniranjem senzora pomoću čitača (engl. Flash Glucose Monitoring, FGM) kao osobne, samostalne medicinske proizvode za kontrolu glukoze kod bolesnika s dijabetesom tipa 1 i tipa 2 uključujući odrasle bolesnike, djecu te bolesnice s gestacijskim dijabetesom, liječenih inzulinom /bilo da inzulin primaju putem inzulinske pumpe (engl. Continuous subcutaneous insulin infusion, CSII) ili putem višestrukih dnevnih injekcija inzulina (engl. Multiple daily insulin injections, MDII)/. Medicinski proizvodi za profesionalnu uporabu, retrospektivnog prikaza nisu uključeni u ovu procjenu (B0001).

Samostalni medicinski proizvodi za kontrolu vrijednosti glukoze mogu biti pomoćni (engl. Adjunctive) što podrazumijeva da se ne mogu koristiti u izravnom donošenju odluka o terapiji bez potvrdnog određivanja vrijednosti glukoze iz uzorka kapilarne krvi glukometrom ili tzv. Non-adjunctive, što znači da se mogu koristiti za donošenje odluka o terapiji bez potvrdnog određivanja vrijednosti glukoze iz uzorka kapilarne krvi glukometrom [12]. Dok neki medicinski proizvodi zahtijevaju kalibraciju određivanjem vrijednosti glukoze u krvi glukometrom, kod drugih medicinskih proizvoda kalibracija nije potrebna (B0001).

Sljedeći sustavi za kontinuirano praćenje glukoze u stvarnom vremenu (rtCGM) bili su predmet ove procjene: G4[®] PLATINUM Sustav za kontinuirano praćenje glukoze, Dexcom; G5[®] Mobile Sustav za kontinuirano praćenje glukoze, Dexcom; G6[®] Sustav za kontinuirano praćenje glukoze, Dexcom; Guardian[™] Connect Sustav za kontinuirano praćenje glukoze, Medtronic; Eversense[®] Sustav za kontinuirano praćenje glukoze, Senseonics Incorporated; Eversense[®] XL Sustav za kontinuirano praćenje glukoze, Senseonics Incorporated te FreeStyle Navigator II[®] Sustav za kontinuirano praćenje glukoze, Abbott (B0001).

Jedini sustav za tzv. "flash" praćenje glukoze odnosno praćenje glukoze skeniranjem senzora pomoću čitača koji je uključen u ovu procjenu je sustav FreeStyle Libre[®], Abbott (B0001).

Medicinski proizvodi za rtCGM i FGM omogućuju kontinuiranu procjenu glikemije pružajući informaciju o kretanju i promjenama vrijednosti glukoze u međustaničnoj tekućini tijekom vremena čime mogu utjecati na bolesnikovo pridržavanje samokontroli glikemije, kvaliteti života te omogućiti proaktivne promjene terapije za održavanje kontrole glikemije. Njihova potencijalna korist mogla bi biti osobito važna kod djece, bolesnika s lošom kontrolom bolesti, trudnica te kod bolesnika koji nisu svjesni svoje hipoglikemije. Medicinski proizvodi za rtCGM mogu se koristiti vezano s inzulinskom pumpom, biti integrirani u sustav inzulinske pumpe ili se mogu koristiti kao samostalni medicinski proizvodi za praćenje glukoze. Podaci s rtCGM medicinskih proizvoda mogu se prikazivati pomoću vanjskog uređaja za prikaz ili pametnog telefona (Apple ili Android) (B0002).

Točnost kontinuiranog mjerenja glukoze senzorom ovisi o srednjoj apsolutnoj relativnoj razlici (engl. Mean Absolute Relative Difference, MARD) mjerenja glukoze u odnosu na tzv. Yellow Springs Instruments, YSI koji je globalni standard za točnost mjerenja u tekućinama. Navedeno je različito standardima točnosti koji su dobiveni u odnosu na vrijednosti dobivene samokontrolom glukoze u krvi koje prikazuju proizvođači (B0002).

MARD predstavlja srednju vrijednost svih postotnih pogrešaka između mjerenja CGM-om i referentnih vrijednosti (SMBG ili YSI), gdje niži postotak označava točniji rad senzora u različitim rasponima vrijednosti glukoze. MARD od 9% za Dexcom G5[®] kod odraslih i 10% kod djece (ako je senzor smješten na gornji dio gluteusa) usporediv je s MARD vrijednosti za glukometre koji su dobili Odobrenje za stavljanje medicinskog proizvoda na tržište u Europi (CE oznaka) te onih odobrenih od strane Američke agencije za hranu i lijekove (FDA). Dexcom G5[®] je jedini samostalni sustav za kontinuirano praćenje glukoze u stvarnom vremenu koji je Američka agencija za hranu i lijekove označila kao "terapijski CGM".

Dexcom G5[®] Mobile i G6[®] su sustavi za kontinuirano praćenje glukoze u stvarnom vremenu koji ne zahtijevaju potvrdu pomoću mjerenja razine glukoze u uzorku krvi iz prsta glukometrom za donošenje odluka o liječenju i prilagodbu terapije u cijelom rasponu vrijednosti mjerenja glukoze u krvi (2,2 do 22 mmol/L). Odašiljač (engl. Transmitter) sustava G5[®] omogućuje da se podaci o izmjenjenim vrijednostima glukoze bolesnika pohranjuju u tzv.

Cloud-u pomoću kompatibilnog pametnog telefona ili sličnog uređaja te nudi mogućnost dijeljenja tih podataka s najviše pet osoba.

Guardian™ Connect (medicinski proizvod za kontinuirano praćenje glukoze u stvarnom vremenu s prediktivnim alarmima) je jedini uređaj na tržištu sa zvučnim upozorenjima za hipoglikemiju i hiperglikemiju od 10 minuta do 1 sat unaprijed [68].

FreeStyle Libre® može zamjeniti samokontrolu glukoze u krvi mjerenjem glukometrom. On pruža kompletnu i kontinuiranu glikemijsku sliku, pri čemu bolesnici mogu vidjeti trenutnu vrijednost određene glukoze, 8-satnu povijest izmjerenih vrijednosti glukoze i strelicu koja pokazuje smjer i brzinu promjene razine glukoze. Klinički je dokazano da je sustav FreeStyle Libre® točan i dosljedan tijekom 14 dana.

Abbott FreeStyle Libre te Dexcom G6® ne zahtijevaju kalibraciju mjerenjem glukoze u uzorku krvi iz jagodice prsta glukometrom, što može poboljšati pridržavanje bolesnika samokontroli glikemije i ukloniti pogreške napravljene od strane bolesnika prilikom kalibracije [75].

Veliki broj medicinskih proizvoda za rtCGM dostupan je na tržištu zadnjih 10 godina. Broj dostupnih medicinskih proizvoda za praćenje glukoze ubrzano raste, ubrzanim razvojem tehnologije te proizvodnjom novih, poboljšanih generacija postojećih uređaja, koje pružaju korisniku više mogućnosti [B0003].

Dexcom G4® PLATINUM sustav za kontinuirano praćenje glukoze dobio je odobrenje za stavljanje medicinskog proizvoda na tržište u Europi (Conformite European, CE mark) 25. listopada 2012. godine dok je 5. listopada 2012. godine odobren od strane Američke agencije za hranu i lijekove (FDA) [65].

Dexcom G5® Mobile sustav za kontinuirano praćenje glukoze dobio je odobrenje za stavljanje medicinskog proizvoda na tržište u Europi (Conformite European, CE mark) 15. svibnja 2015. godine dok je 19. kolovoza 2015. godine odobren od strane Američke agencije za hranu i lijekove (FDA) [65].

Dexcom G6® sustav za kontinuirano praćenje glukoze dobio je odobrenje za stavljanje medicinskog proizvoda na tržište u Europi (Conformite European, CE mark) 12. lipnja 2018. godine [66].

Guardian Connect® sustav za kontinuirano praćenje glukoze dobio je odobrenje za stavljanje medicinskog proizvoda na tržište u Europi (Conformite European, CE mark) 16. srpnja 2016. godine [68].

FreeStyle Navigator II® sustav za kontinuirano praćenje glukoze dobio je odobrenje za stavljanje medicinskog proizvoda na tržište u Europi (Conformite European, CE mark) u lipnju 2007. godine [73].

FreeStyle Libre® sustav za “flash” praćenje glukoze odnosno praćenje glukoze skeniranjem senzora pomoću čitača dobio je odobrenje za stavljanje medicinskog proizvoda na tržište u Europi (Conformite European, CE mark) u kolovozu 2014. godine [70].

Medicinske proizvode za kontinuirano praćenje glukoze u stvarnom vremenu (rtCGM) te medicinske proizvode za tzv. “flash” praćenje glukoze odnosno praćenje glukoze skeniranjem senzora pomoću čitača (FGM) obično propisuju profesionalni pružatelji skrbi sekundarne razine zdravstvene zaštite (dijabeteolog/endokrinolog), a primjenjuju se od strane bolesnika ili njihovih neformalnih pružatelja skrbi u izvanbolničkom okruženju, bolesnikovu domu (B0004).

Kod većine medicinskih proizvoda za kontinuirano praćenje glukoze u stvarnom vremenu (rtCGM) te medicinske proizvode za tzv. “flash” praćenje glukoze odnosno praćenje glukoze skeniranjem senzora pomoću čitača (FGM), senzor može postaviti bolesnik sam ili njegov neformalni pružatelj skrbi pomoću aplikatora/insertera na potkožno tkivo na stražnjoj strani nadlaktice, abdominalne stijenke ili gornjeg dijela gluteusa. U slučaju medicinskih proizvoda Eversense® i Eversense® XL senzor subkutano postavlja liječnik.

Da bi koristili medicinske proizvoda za kontinuirano praćenje glukoze u stvarnom vremenu (rtCGM) te medicinske proizvode za tzv. “flash” praćenje glukoze odnosno praćenje glukoze skeniranjem senzora pomoću čitača (FGM) u kontroli dijabetesa, korisnik i/ili njegovatelj trebao bi imati dovoljno razvijene vještine i biti educiran o samokontroli dijabetesa, redovito posjećivati svoje pružatelje zdravstvene skrbi, i upoznati se sa značajkama i mogućnostima koje tehnologija pruža. Korisnik također mora imati dobar vid i/ili sluh kako bi prepoznao upozorenja sustava [49-57].

Indikacije za koje su odobreni medicinski proizvodi za kontinuirano praćenje glukoze u stvarnom vremenu (rtCGM) i medicinski proizvod za tzv. “flash” praćenje glukoze odnosno praćenje glukoze skeniranjem senzora pomoću čitača (FGM) (A0020)

rtCGM ili FGM sustav	Indikacija prema odobrenju za stavljanje medicinskog proizvoda na tržište (CE Mark)
<p>G4® PLATINUM sustav za kontinuirano praćenje glukoze, Dexcom</p>	<p>Za određivanje kretanja i praćenja uzorka kod osoba (starosti 2 godine ili više) s dijabetesom. Sustav je namijenjen za upotrebu bolesnicima kod kuće i u zdravstvenim ustanovama.</p> <p>Dexcom G4® PLATINUM sustav indiciran je za uporabu kao pomoćni uređaj koji nadopunjuje, a ne nadomješta, informacije dobivene pomoću standardnih uređaja za mjerenje glukoze kod kuće.</p> <p>Dexcom G4® PLATINUM sustav pomaže u otkrivanju epizoda hiperglikemije i hipoglikemije, što olakšava trenutnu i dugoročnu prilagodbu terapije koja može smanjiti učestalost takvih događaja. Tumačenje rezultata sustava Dexcom G4 PLATINUM® trebalo bi se temeljiti na smjerovima kretanja i uzorcima viđenim tijekom nekoliko uzastopnih očitavanja tijekom vremena.</p> <p>Dexcom G4® PLATINUM sustav za kontinuirano praćenje glukoze dobio je</p>

	<p>odobrenje za stavljanje medicinskog proizvoda na tržište u Europi (Conformite European, CE mark) 25. listopada 2012. godine dok je 5. listopada 2012. godine odobren od strane Američke agencije za hranu i lijekove (FDA).</p>
<p>G5[®] Mobile sustav za kontinuirano praćenje glukoze, Dexcom</p>	<p>Za kontrolu dijabetesa kod osoba u dobi 2 godine i starijih. Dexcom G5[®] Mobile CGM sustav namijenjen je zamjeni mjerenja glukoze u uzorku krvi iz jagodice prsta prilikom donošenja odluka o liječenju dijabetesa.</p> <p>Tumačenje rezultata Dexcom G5[®] Mobile CGM sustava trebalo bi se temeljiti na vrijednostima kretanja glukoze i nekoliko uzastopnih očitavanja tijekom vremena. Dexcom G5[®] Mobile CGM sustav također pomaže u otkrivanju epizoda hiperglikemije i hipoglikemije, olakšavajući trenutnu i dugoročnu prilagodbu terapije.</p> <p>Dexcom G5[®] Mobile CGM sustav namijenjen je bolesnicima za upotrebu kod kuće i u zdravstvenim ustanovama.</p> <p>Dexcom G5[®] Mobile sustav za kontinuirano praćenje glukoze dobio je odobrenje za stavljanje medicinskog proizvoda na tržište u Europi (Conformite European, CE mark) 15. svibnja 2015. godine dok je 19. kolovoza 2015. godine odobren od strane Američke agencije za hranu i lijekove (FDA).</p>
<p>G6[®] sustav za kontinuirano praćenje glukoze, Dexcom</p>	<p>Sustav za kontrolu glukoze kod osoba u dobi 2 godine i starijih, namijenjen da zamjeni mjerenja glukoze u uzorku krvi iz jagodice prsta prilikom donošenja odluka o terapiji.</p> <p>Tumačenje rezultata Dexcom G6[®] sustava trebalo bi se temeljiti na vrijednostima kretanja glukoze i nekoliko uzastopnih očitavanja tijekom vremena. Dexcom G6[®] sustav također pomaže u otkrivanju epizoda hiperglikemije i hipoglikemije, olakšavajući trenutnu i dugoročnu prilagodbu terapije.</p> <p>Dexcom G6[®] sustav namijenjen je bolesnicima za upotrebu kod kuće i u zdravstvenim ustanovama.</p> <p>Dexcom G6[®] sustav za kontinuirano praćenje glukoze dobio je odobrenje za stavljanje medicinskog proizvoda na tržište u Europi (Conformite European, CE mark) 12. lipnja 2018. godine.</p>
<p>FreeStyle Navigator II[®] sustav za kontinuirano praćenje glukoze, Abbott</p>	<p>Za kontinuirano mjerenje razine glukoze u međustaničnoj tekućini kod osoba (6 godina i stariji) s dijabetesom. Indikacija kod djece (6 - 17 godina) ograničena je na one koji su pod nadzorom pružatelja skrbi starijeg od 18 godina. Pružatelj skrbi je odgovoran za upravljanje ili pomoć djetetu pri korištenju sustava FreeStyle Navigator II[®], kao i za tumačenje ili pomoć djetetu da protumači rezultate sustava FreeStyle Navigator II[®].</p> <p>Sustav za kontinuirano praćenje glukoze FreeStyle Navigator II[®] namijenjen je zamjeni mjerenja glukoze u krvi glukometrom uz iznimke navedene u nastavku. U sljedećim slučajevima potrebno je upotrijebiti glukometar za provjeru trenutnih očitavanja vrijednosti glukoze izmjerene senzorom sustava za kontinuirano praćenje glukoze FreeStyle Navigator II[®]: u razdobljima brzih promjena vrijednosti glukoze, razina glukoze u međustaničnoj tekućini izmjerena pomoću senzora i prikazana kao trenutna može ne odražavati točno razinu glukoze u krvi. Kada razina glukoze pada brzo, vrijednosti razine glukoze izmjerene senzorom mogu biti veće od stvarne razine glukoze u krvi. Suprotno tome, kada razina glukoze brzo raste, vrijednosti razine glukoze izmjerene senzorom mogu biti manje od stvarne razine glukoze u krvi; kako bi potvrdili</p>

	<p>hipoglikemiju ili predstojeću hipoglikemiju prema rezultatima izmjerenih senzorom; ukoliko se simptomi ne podudaraju s očitanim vrijednostima sustava za kontinuirano praćenje glukoze FreeStyle Navigator II[®]. Nemojte zanemarivati simptome koji mogu biti posljedica niske ili visoke razine glukoze u krvi.</p>
<p>Guardian Connect[®] sustav za kontinuirano praćenje glukoze, Medtronic</p>	<p>Za kontinuirano praćenje razine glukoze u međustaničnoj tekućini kod osoba s dijabetesom.</p> <p>Guardian Connect[®] sustav za kontinuirano praćenje glukoze dobio je odobrenje za stavljanje medicinskog proizvoda na tržište u Europi (Conformite European, CE mark) 16. srpnja 2016. godine.</p>
	<p>Guardian Connect[®] aplikacija (CSS7200*) namijenjena je kontinuiranom ili periodičkom praćenju razine glukoze u međustaničnoj tekućini kod osoba s dijabetesom. Guardian Connect[®] aplikacija namijenjena je upotrebi s odgovarajućim elektroničkim mobilnim uređajem. Omogućuje korisnicima praćenje obrazaca promjene koncentracije glukoze i moguće prepoznavanje epizoda hipoglikemije i hiperglikemije. Guardian Connect[®] aplikacija prikazuje upozorenja ako razina glukoze dosegne, pada ispod ili se podigne iznad postavljenih vrijednosti. Vrijednosti glukoze izmjerene senzorom prikazane na zaslonu nisu namijenjene za izravno korištenje pri prilagodbi terapije, nego služe kao pokazatelj kada bi bilo potrebno izmjeriti vrijednost glukoze u krvi glukometrom.</p>
	<p>Guardian Connect[®] odašiljač (MMT-7821*): za uporabu kod jednog ili više bolesnika kao komponenta određenih sustava za kontinuirano praćenje glukoze tvrtke Medtronic.</p>
	<p>Enlite™ senzor (MMT-7008 *): namijenjen je za korištenje sa sustavom za mjerenje glukoze senzorom iz programa Medtronic dijabetes (Medtronic) za kontinuirano praćenje razine glukoze kod osoba s dijabetesom.</p>
	<p>Značajka CareLink™ Connect: namijenjena je radu s Guardian Connect[®] sustavom za kontinuirano praćenje glukoze. CareLink™ Connect namijenjena je pružanju sekundarnog prikaza kontinuiranog praćenja glukoze na podržanom elektroničkom uređaju korisnika sustava Guardian Connect[®]. Značajka CareLink™ Connect nije namijenjena zamjeni prikaza kontinuiranog praćenja glukoze u stvarnom vremenu. Sve odluke o prilagodbi terapiji trebale bi se temeljiti na mjerenjima glukoze u krvi dobivenih glukometrom. Značajka CareLink™ Connect nije namijenjena za analizu ili izmjenu podataka kontinuiranog praćenja glukoze koje prima. Također nije namijenjena za kontrolu bilo koje funkcije sustava za kontinuirano praćenje glukoze na koji je povezana.</p>
<p>Eversense[®], sustav za kontinuirano praćenje glukoze Senseonics, Incorporated</p>	<p>Eversense[®] sustav za kontinuirano praćenje glukoze je indiciran za kontinuirano mjerenje razine glukoze u međustaničnoj tekućini kod odraslih bolesnika (18 godina i starijih) s dijabetesom tijekom vremena operativnog rada senzora. Sustav je namijenjen kao pomoć u upravljanju dijabetesom; daje vrijednosti glukoze u stvarnom vremenu; prikazuje informacije o smjeru promjene vrijednosti glukoze; daje upozorenja za prepoznavanje i predviđanje epizoda niske razine glukoze u krvi (hipoglikemije) i visoke razine glukoze u krvi (hiperglikemija).</p> <p>Prikaz izmjerenih podataka iz sustava sustava može se koristiti kao pomoć kod terapijskih prilagodbi; prilagodbe se trebaju temeljiti na uzorcima i smjerovima kretanja izmjerenih vrijednosti uočenih tijekom vremena.</p>

	<p>Sustav je indiciran za uporabu kao adjuvantni uređaj koji nadopunjuje, a ne nadomješta, informacije dobivene mjerenjem glukoze u krvi pomoću standardnih glukometara.</p>
<p>Eversense[®] XL sustav za kontinuirano praćenje glukoze, Senseonics, Incorporated</p>	<p>Eversense XL[®] sustav za kontinuirano praćenje glukoze indiciran je za kontinuirano mjerenje razine glukoze u međustaničnoj tekućini kod odraslih bolesnika (18 godina i starijih) s dijabetesom tijekom vremena operativnog rada senzora. Sustav je namijenjen kao pomoć u upravljanju dijabetesom; daje vrijednosti glukoze u stvarnom vremenu; prikazuje informacije o smjeru promjene vrijednosti glukoze; daje upozorenja za prepoznavanje i predviđanje epizoda niske razine glukoze u krvi (hipoglikemije) i visoke razine glukoze u krvi (hiperglikemija).</p> <p>Prikaz izmjerenih podataka iz sustava sustava može se koristiti kao pomoć kod terapijskih prilagodbi; prilagodbe se trebaju temeljiti na uzorcima i smjerovima kretanja izmjerenih vrijednosti uočenih tijekom vremena.</p> <p>Sustav je indiciran za uporabu kao adjuvantni uređaj koji nadopunjuje, a ne nadomješta, informacije dobivene mjerenjem glukoze u krvi pomoću standardnih glukometara.</p>
<p>FreeStyle Libre[®] sustav za "flash" praćenje glukoze odnosno praćenje glukoze skeniranjem senzora pomoću čitača, Abbott</p>	<p>Mjerenje razine glukoze u međustaničnoj tekućini kod bolesnika (4 godine i stariji) s dijabetesom, uključujući trudnice.</p> <p>Indikacija za djecu (4-12 godina) ograničena je na one koji su pod nadzorom pružatelja skrbi koji ima najmanje 18 godina. Pružatelj skrbi je odgovoran za upravljanje ili pomoć djetetu pri korištenju sustava FreeStyle Libre[®] kao i za tumačenje ili pomoć djetetu da protumači rezultate sustava FreeStyle Libre[®].</p> <p>Sustav za "flash" praćenje glukoze FreeStyle Libre[®] namijenjen je da zamjeni mjerenja glukoze u krvi glukometrom uz iznimke navedene u nastavku. U sljedećim slučajevima potrebno je upotrijebiti glukometar za provjeru trenutnih očitavanja glukoze izmjerenih senzorom sustava za "flash" praćenje glukoze FreeStyle Libre[®]. U razdobljima brzih promjena vrijednosti glukoze, razina glukoze u međustaničnoj tekućini izmjerena pomoću senzora i prikazana kao trenutna može ne odražavati točno razinu glukoze u krvi. Kada razina glukoze pada brzo, vrijednosti razine glukoze izmjerene senzorom mogu biti veće od stvarne razine glukoze u krvi. Suprotno tome, kada razina glukoze brzo raste, vrijednosti razine glukoze izmjerene senzorom mogu biti manje od stvarne razine glukoze u krvi; kako bi potvrdili hipoglikemiju ili predstojeću hipoglikemiju prema rezultatima izmjerenih senzorom; ukoliko se simptomi ne podudaraju s očitanim vrijednostima sustava za "flash" praćenje glukoze FreeStyle Libre[®].</p> <p>FreeStyle Libre[®] sustav za "flash" praćenje glukoze odnosno praćenje glukoze skeniranjem senzora pomoću čitača dobio je odobrenje za stavljanje medicinskog proizvoda na tržište u Europi (Conformite European, CE mark) u kolovozu 2014. godine.</p>

*Navedene oznake podložne su promjenama te je moguće da više ne vrijede za spomenuti sustav ili medicinski proizvod; Izvor: [49-57]

Osnovne karakteristike tehnologija koje su uključene u procjenu prikazane su u nastavku.

Karakteristike tehnologija

Vrsta medicinskog proizvoda	CGM	CGM	CGM	CGM	CGM	CGM	CGM	FGM
Naziv	Dexcom G4 [®] Platinum	Dexcom G5 [®] Mobile	Dexcom G6 [®] Continuous Glucose Monitor	FreeStyle Navigator II [®]	Guardian™ Connect	Eversense [®]	Eversense [®] XL	FreeStyle Libre [®]
Proizvođač	Dexcom, Inc	Dexcom, Inc.	Dexcom, Inc.	Abott Diabetes Care	Medtronic	Senseon ic	Senseo nic	Abott Diabetes Care
Klasa/GMDN kod	Sustav: IIb / 44611 Senzor: klasa IIb Odašiljač i prijemnik: Klasa IIa	IIb/ 44611	Klasa IIb	44611 FreeStyle Navigator II [®] CGM Senzor: IIb FreeStyle Navigator II [®] oprema sustava: IIb	GC Enlite™ senzor Klasa III/59016 GC Odašiljač Klasa IIa/44611 GC App Klasa IIa/44106	Podaci nisu dostupni	Podaci nisu dostupni	44611 FreeStyle Libre [®] FGM Sustav (Očitač): IIb FreeStyle Libre [®] FGM System (Senzor): IIb
Pomoćni (adjunctive)	Da	Ne	Ne	Ne	Da	Da	Da	Ne
Non-adjunctive	Ne	Da	Da	Da	Ne	Ne	Ne	Da
Potrebna kalibracija	Da	Da	Ne	Da	Da	Da	Da	Ne
Trajanje senzora (dani)	7	7	10	5	6	90	180	14

Skrćenice: CGM - Continuous glucose monitoring system, FGM - Flash glucose monitoring system, GC - Guardian™ Connect, GMDN - Global medical device nomenclature; Izvori: Dexcom G4[®] Platinum EC Declaration of conformity; User's guide, G5[®] Mobile, Dexcom Submission file; User's guide, Guardian™ Connect, Medtronic Submission file, Eversense[®] User guide, Eversense[®] XL User guide, FreeStyle Libre[®] FGM System Declaration of conformity; FreeStyle Libre[®] Abott Submission file [65, 51, 72, 73, 55, 56, 70].

3.1.2. Zdravstvene tehnologije usporedbe

Zdravstvene tehnologije usporedbe u ovoj procjeni bili su uređaji za samokontrolu glukoze u krvi (engl. Self-monitoring blood glucose, SMBG) kao referentni standard, no napravljene su i direktne usporedbe medicinskih proizvoda međusobno.

Samokontrola glukoze u krvi se odnosi na određivanje glukoze u krvi kod osoba s dijabetesom svakodnevno, kod njihove kuće. Uređaji za samokontrolu glukoze u krvi su glukometri koji određuju koncentraciju glukoze u krvi pomoću kapi venske, arterijske krvi ili, uglavnom, kapilarne krvi dobivene iz jagodice prsta. Samokontrola glukoze u krvi je prepoznata kao jedan od pristupa poboljšanja kontrole glikemije i smanjenja hipoglikemijskih događaja, omogućujući bolesnicima s dijabetesom podešavanje doze inzulina, prehrane i fizičkih aktivnosti. Na tržištu su dostupni glukometri različitih proizvođača, u nastavku [14] (B0001).

Usporedbe s referentnim standardom (SMBG) i direktna međusobna usporedba

Bolesnici na terapiji višestrukim dnevnim inzulinskim injekcijama (MDII)

MDII + samostalni CGM vs MDII +SMBG

MDII + samostalni FGM vs MDII + SMBG

MDII + samostalni CGM vs MDII + samostalni FGM

MDII + samostalni CGM vs MDII + samostalni CGM

Bolesnici na terapiji inzulinskom pumpom

CSII + samostalni CGM vs CSII + SMBG

CSII + samostalni FGM vs CSII + SMBG

CSII + samostalni CGM vs CSII + samostalni FGM

CSII + samostalni CGM vs CSII + samostalni CGM

CSII + samostalni CGM vs senzor-integrirani/prošireni (omogućeni) CSII

CSII + samostalni FGM vs senzor-integrirani/prošireni (omogućeni) CSII

CSII + SMBG vs senzor-integrirani/prošireni (omogućeni) CSII

CGM real-time: continuous glucose monitoring; FGM: flash glucose monitoring; CSII: continuous subcutaneous insulin infusion; MDII: multiple daily insulin injections; SMBG: self-monitoring blood glucose; Professional (retrospective) devices: not included in this assessment.

Glukometri dostupni na tržištu

Uređaj	Proizvođač
FreeStyle Freedom Lite	Abbott
FreeStyle Lite	Abbott
AgaMatrix JAZZ	AgaMatrix
AgaMatrix PRESTO	AgaMatrix

BREEZE [®] 2	Bayer
Contour Next	Bayer
HemoCue Glucose 201	HemoCue
SideKick	Nipro
TRUEresult	Nipro
Nova Max	Nova
StatStrip Xpress	Nova
OneTouch Ultra2	LifeScan
OneTouch VerioIQ	LifeScan
ReliOn Micro	ReliOn
ReliOn Prime	ReliOn
Accu-Chek Aviva Plus	Roche
Accu-Chek Nano	Roche

Sustavi inzulinske pumpe s integriranim senzorom (engl. Sensor integrated insulin pump systems) i sustavi inzulinske pumpe (prošireni odnosno omogućeni) povezani sa specifičnim CGM sustavom (engl. sensor augmented (or enabled) insulin pump systems

Slijedeći sustavi inzulinske pumpe s integriranim senzorom i sensor augmented (or enabled) sustavi inzulinske pumpe koji su kompatibilni (povezani) s određenim sustavima za kontinuirano praćenje glukoze (u odobrenim indikacijama), koji su korišteni kao tehnologije usporedbe u direktnoj analizi (ako su klinička ispitivanja dostupna), navedeni su u nastavku:

Sustavi inzulinske pumpe s integriranim senzorom (engl. sensor integrated insulin pump systems) i tzv. sensor augmented (or enabled) sustavi inzulinske pumpe

Sustavi inzulinske pumpe s integriranim senzorom i sensor augmented (or enabled) sustavi inzulinske pumpe koji su kompatibilni (povezani) s određenim sustavima za kontinuirano praćenje glukoze	Indikacija prema Odobrenju za stavljanje medicinskog proizvoda na tržište (CE Mark)
Paradigm™ Veo sustav inzulinske pumpe, integriran s odašiljačem MiniLink[®] i senzorom za mjerenje glukoze Enlite[®], Medtronic	Za kontinuiranu isporuku inzulina, prema postavljenim i promjenjivim dozama, za liječenje dijabetesa kod osoba kojima je potrebna terapija inzulinom. Sustav inzulinske pumpe je indiciran za kontinuirano ili povremeno praćenje razina glukoze u potkožnoj tekućini, te mogućih niskih i visokih razina glukoze u krvi.
MiniMed™ 640G sustav, integriran s Guardian 2 Link odašiljačem i Enlite senzorom za mjerenje glukoze, Medtronic	Za kontinuiranu isporuku inzulina, prema postavljenim i promjenjivim dozama, za liječenje dijabetesa kod osoba kojima je potrebna terapija inzulinom. Sustav inzulinske

	pumpe je indiciran za kontinuirano ili povremeno praćenje razina glukoze u potkožnoj tekućini, te mogućih niskih i visokih razina glukoze u krvi.
t:slim X2 Inzulinska pumpa kompatibilna s medicinskim proizvodom za kontinuirano praćenje glukoze Dexcom G5[®] , Tandem Diabetes Care, Inc.	Za supkutanu isporuku inzulina, prema postavljenim i promjenjivim dozama, za liječenje dijabetesa kod osoba kojima je potrebna terapija inzulinom. T:slim X2 inzulinska pumpa može se koristiti isključivo za kontinuiranu isporuku inzulina i kao dio t: slim X2 sustava za primanje i prikaz kontinuiranih mjerenja glukoze s Dexcom G5 Mobile [®] senzora i odašiljača. T: slim X2 sustav također uključuje kontinuirano praćenje glukoze indicirano kod liječenja dijabetesa. Dexcom G5 Mobile [®] CGM namijenjen je zamjeni mjerenja glukoze u krvi kod donošenja odluka o liječenju dijabetesa.
Omnipod[®] Sustav, Kompatibilan s medicinskim proizvodom za kontinuirano praćenje glukoze Dexcom G5[®] CGM , Insulet Corporation	Za supkutanu isporuku inzulina, prema postavljenim i promjenjivim dozama, za liječenje dijabetesa kod osoba kojima je potrebna terapija inzulinom, i za kvantitativno mjerenje vrijednosti glukoze u svježoj kapilarnoj krvi (in vitro) iz prsta. Sastoji se od tzv. Personal Diabetes Manager, PDM s integriranim mjerачem glukoze u krvi i tzv. "pod"-a, koji sadrži inzulini. Medicinski proizvod za kontinuirano praćenje glukoze prikazuje vrijednosti glukoze u stvarnom vremenu svakih pet minuta kod osoba s dijabetesom tipa 1 ili tipa 2, a mnogi korisnici tzv. Podders [™] oslanjaju se na Dexcom medicinski proizvod za kontinuirano mjerenje glukoze kako bi dobili vrijednosti glukoze tijekom dana i noći, uključujući brzinu i smjer kretanja vrijednosti glukoze.

Izvor: Instructions for use documents [59-62]

Karakteristike zdravstvenih tehnologija usporedbe

Tehnologije usporedbe					
Naziv	Uređaji za samokontrolu glukoze	Inzulinska pumpa i uređaj za kontinuirano određivanje glukoze u međustaničnoj tekućini	Inzulinska pumpa; sensor augmented pump (SAP)	CGM Enabled Insulin Pump	Sustav za upravljanje inzulinom
Zaštićeni naziv	Različiti	Paradigm[™] Veo	MiniMed[™] 640G	t:slim X2[™] Insulin Pump	Omnipod[®]
Proizvođač	Različiti	Medtronic	Medtronic	Tandem Diabetes Care Inc.	Insulet Corporation
Klasa/GMDN kod	IIa	IIb	IIb	II	Podatak nije dostupan

Skrtačice: CGM - Continuous glucose monitoring system; SAP - Sensor augmented pump; GMDN - Global medical device nomenclature; Izvori: [59-62]

IV Klinička učinkovitost, sigurnost (škodljivost, neželjeni događaji) i kvaliteta života

SAŽETAK ZAJEDNIČKE MEĐUNARODNE PROCJENE RELATIVNE UČINKOVITOSTI I SIGURNOSTI (ENGL. RAPID RELATIVE EFFECTIVENESS ASSESSMENT) MEDICINSKIH PROIZVODA ZA KONTINURANO PRAĆENJE GLUKOZE U STVARNOM VREMENU (ENGL. CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING, CGM REAL-TIME) TE MEDICINSKIH PROIZVODA ZA TZV. "FLASH" PRAĆENJE GLUKOZE ODNOSNO PRAĆENJE GLUKOZE SKENIRANJEM SENZORA POMOĆU ČITAČA (ENGL. FLASH GLUCOSE MONITORING, FGM) KAO OSOBNIH, SAMOSTALNIH SUSTAVA KOD BOLESNIKA S DIJABETESOM LIJEČENIH INZULINOM

4.1. Okvir procjene

Cilj je bio procijeniti relativnu kliničku učinkovitost i sigurnost sustava za kontinuirano mjerenje glukoze u realnom vremenu (rtCGM) i "flash" sustava mjerenja glukoze (FGM) kao osobnih samostalnih sustava kod bolesnika s dijabetesom liječenih inzulinom, uz odgovor na kliničko pitanje: je li korištenje rtCGM i FGM medicinskih proizvoda /kao osobnih, samostalnih sustava, koji mogu biti pomoćni (ne mogu se koristiti za donošenje odluke o liječenju bez potvrđivanja rezultata mjerenja glukoze uzorkom krvi iz prsta i glukometrom) ili tzv. non-adjunctive (mogu se koristiti za donošenje odluke o liječenju bez potvrđivanja rezultata mjerenja glukoze uzorkom krvi iz prsta i glukometrom)/ kod bolesnika s dijabetesom tipa 1 i dijabetesom tipa 2, u odraslih bolesnika i djece, kod bolesnica s gestacijskim dijabetesom, a koji su liječeni inzulinom, bilo putem terapije inzulinskom pumpom (CSII) ili višestrukim dnevnim injekcijama inzulina (MDII) učinkovitije i/ili sigurnije od upotrebe medicinskih uređaja za samokontrolu razine glukoze u krvi (SMBG). Također, planirana je i direktna međusobna usporedba relativne učinkovitosti i sigurnosti rtCGM i FGM sustava. Potencijalni etički, organizacijski, socijalni i pravni elementi te elementi vezani uz pacijente uzeti su u obzir ako su smatrani relevantnima.

Okvir procjene opisan je u nastavku:

Opis	Okvir procjene
Populacija	Bolesnici s dijabetesom (tip 1 ili tip 2, uključujući odrasle i djecu, gestacijski dijabetes) liječeni inzulinom (terapija inzulinskom pumpom CSII ili višestrukim dnevnim injekcijama - MDII) Planirana primjena tehnologije: ICD 10 kodovi: E10, E11, O24.4 Mesh-termini i non-mesh termini: Diabetes Mellitus, Type 1; Diabetes Mellitus, Type 2; Diabetes, Gestational; Insulin; Injections, Subcutaneous; Insulin Infusion Systems
Intervencija	Sustavi za kontinuirano mjerenje glukoze u realnom vremenu (rtCGM) i "flash" sustavi za mjerenje glukoze kao osobni, samostalni medicinski uređaji Mesh-termini i non-mesh termini: Continuous glucose monitoring; Flash glucose monitoring
Komparatori (zdravstvene tehnologije)	Usporedbe s referentnim standardom (SMBG) i direktna međusobna usporedba Bolesnici na terapiji višestrukim dnevnim inzulinskim injekcijama (MDII)

Opis	Okvir procjene
usporedbe)	<p>MDII + samostalni CGM vs MDII + SMBG MDII + samostalni FGM vs MDII + SMBG MDII + samostalni CGM vs MDII + samostalni FGM MDII + samostalni CGM vs MDII + samostalni CGM</p> <p>Bolesnici na terapiji inzulinskom pumpom(CSII)</p> <p>CSII + samostalni CGM vs CSII + SMBG CSII + samostalni FGM vs CSII + SMBG CSII + samostalni CGM vs CSII + samostalni FGM CSII + samostalni CGM vs CSII + samostalni CGM CSII + samostalni CGM vs senzor-integrirani/prošireni (omogućeni) CSII CSII + samostalni FGM vs senzor-integrirani/prošireni (omogućeni) CSII CSII + SMBG vs senzor-integrirani/prošireni (omogućeni) CSII</p> <p>Razlozi: Zdravstvena tehnologija usporedbe odabrana na temelju preporuka iz relevantnih procjena zdravstvenih tehnologija, kliničkih smjernica [1-9] i EUnetHTA Smjernica [19].</p> <p>Mesh-terms i non-mesh termini: Blood Glucose Self-Monitoring; Multiple daily insulin injection; Insulin pump therapy; Continuous glucose monitoring; Flash glucose monitoring; Sensor-integrated/augmented (enabled) pump</p>
Ishodi	<p>Baza podataka COMET provjerena je kako bi se utvrdio standardizirani set temeljnih ishoda, no bez uspjeha.</p> <p>TEC Domena</p> <p>Klinička validnost</p> <p>EFF Domena</p> <p>Klinička učinkovitost:</p> <p>Mortalitet</p> <p>Kontrola glikemije: promjena u HbA1c (glikozilirani hemoglobin)</p> <p>Incidencija hipoglikemije (tj. hipoglikemija razine 1, 2 i 3)</p> <p>Incidencija hiperglikemije</p> <p>Vrijeme provedeno u rasponu (normalnim vrijednostima glikemije)</p> <p>Vrijeme provedeno u hipoglikemiji</p> <p>Vrijeme provedeno u hiperglikemiji</p> <p>Kvaliteta života</p> <p>Zadovoljstvo bolesnika</p> <p>Strah od hipoglikemije</p> <p>Incidencija dijabetičke ketoacidoze (kod dijabetesa tipa 1)</p> <p>Incidencija hiperosmolarne, hiperglikemične kome (kod dijabetesa tipa 2)</p> <p>Korištenje resursa povezano s dijabetesom melitusom (tj. broj posjeta hitnoj službi, ustanovama primarne zdravstvene skrbi, specijalistima; hospitalizacija)</p> <p>Broj dnevnih testiranja uz pomoć trakica i glukometra</p> <p>Broj kalibracija</p> <p>Potreba za ponovnom kalibracijom</p> <p>Pridržavanje uputa:</p> <p>Postotak vremena korištenja rtCGM</p>

Opis	Okvir procjene
	<p>Broj skeniranja senzora dnevno (FGM sustav)</p> <p>Ishodi za EFF domenu koji se će se koristiti u meta-analizi ako je moguće: Promjena HbA1c; Incidencija hipoglikemije (tj. hipoglikemije razine 1, 2 i 3); Incidencija hiperglikemije; Vrijeme provedeno u rasponu; Vrijeme provedeno u hipoglikemiji; Kvaliteta života</p> <p>SAF Domena</p> <p>Neželjeni događaji (AE) (povezani s uređajem, tj. bol ili nelagoda povezana s metodom mjerenja glukoze te oni koji se ne odnose na uređaj) / bilo koji neželjeni događaji, ozbiljni neželjeni događaji, najčešći neželjeni događaji i ozbiljni neželjeni događaji, smrt kao ozbiljan neželjeni događaj, povlačenje iz ispitivanja zbog neželjenih događaja/</p> <p>Ishodi za SAF domenu koji se mogu koristiti u meta - analizi: Učestalost bilo kojeg neželjenog događaja i ozbiljnog neželjenog događaja.</p> <p>Iz Kontrolne liste za potencijalne etičke, organizacijske, društvene i pravne elemente te elemente vezane uz bolesnike, ako je potrebno.</p> <p>Razlozi: Ishodi će biti odabrani na temelju preporuka relevantnih procjena zdravstvenih tehnologija, kliničkih smjernica [1-9] i EUnetHTA Smjernica o kliničkim i surrogatnim krajnjim ishodima i sigurnosti [19].</p>
Dizajn studija	<p>Klinička validnost Sustavni pregled (SR) studija validnosti ili primarne studije validnosti</p> <p>Klinička učinkovitost: Ako su dostupne odgovarajuće sinteze dokaza (Sustavni pregledi/HTA izvješća): Sinteza dokaza (SR/HTA izvješća) i primarne studije objavljene nakon zadnje pretrage SR/HTA dokumenta najnovijeg datuma</p> <p>Ako nisu dostupne odgovarajuće sinteze dokaza (SR/HTA izvješća): Randomizirana kontrolirana ispitivanja Nerandomizirana kontrolirana ispitivanja Prospektivne studije, s ili bez kontrolne grupe Registri neželjenih događaja za medicinske proizvode Post-marketinški podaci o nadzoru neželjenih događaja povezanih s uređajima</p> <p>Organizacijski, etički, socijalni, pravni elementi te elementi vezani uz bolesnike: Kvalitativne i kvantitativne studije, izvješća ili mišljenja (prema EUnetHTA Core HTA Model^R 3.0), ako je potrebno [10].</p> <p>Uključene su studije samo na engleskom jeziku.</p>
Analiza podgrupa (ako je moguća)	Dijabetes tip 1 - dijabetes tip 2 - gestacijski dijabetes; odrasli-djeca; adjunctive*-non-adjunctive**;; CSII-MDII; bolesnici s narušenom svjesnosti o hipoglikemiji- bolesnici svjesni hipoglikemije

* Adjunctive: cannot be used to make treatment decision without confirmatory finger-stick testing

** Non-adjunctive: can be used to make treatment decision without confirmatory finger-stick testing

CGM real-time: continuous glucose monitoring; FGM: flash glucose monitoring; CSII: continuous subcutaneous insulin infusion; MDII: multiple daily insulin injections; SMBG: self-monitoring blood glucose;

Professional (retrospective) devices will not be included in this assessment.

4.2. Uvod

Svrha ove zajedničke procjene bila je prvo zajednički napraviti procjenu kliničke učinkovitosti i sigurnosti zdravstvene tehnologije vezanu uz sustave za kontinuirano mjerenje glukoze u stvarnom vremenu (rtCGM) i sustav za "flash" mjerenje glukoze (FGM) korištenjem EUnetHTA HTA Core Modela® za procjenu relativne učinkovitosti (engl. Relative Effectiveness Assessment, REA) [10,11] te nadalje potaknuti izradu nacionalnih/regionalnih procjena zdravstvenih tehnologija temeljenih na rezultatima ove procjene.

U dostupnoj objavljenoj literaturi trenutno se koriste različite definicije i/ili kategorije imena za rtCGM i FGM sustave. FGM, na primjer, može biti opisan kao potpuno zaseban entitet u odnosu na CGM sustav i to kao prijelazna tehnologija između tradicionalnog mjerača glukoze u krvi i kontinuiranog sustava za mjerenje glukoze (CGM), ili kao poseban oblik CGM sustava ili podskupina CGM sustava ili intermitentnog CGM sustava (iCGM) ili pak "flash" CGM sustava [1,2,4,6,9]. Autori ovog dokumenta su stoga odlučili koristiti definicije u skladu s dokumentima "Upute za uporabu – odjeljci Indikacije za uporabu" svakog od sustava, te se na sustave referiraju kao na "flash" sustav za mjerenje glukoze (FGM) i sustav kontinuiranog mjerenja glukoze u stvarnom vremenu (rtCGM).

4.3. Metode

Odabir elemenata procjene temeljen je na EUnetHTA Core Model® Application for Rapid Relative Effectiveness (REA) Assessments (4.2) [11]. Kontrolna lista za potencijalne etičke, organizacijske, društvene i pravne elemente te elemente vezane uz bolesnike iz HTA Core Modela REA također je ispunjena. Odabrana generička pitanja prevedena su u stvarna istraživanja pitanja (odgovorena pitanja).

Za domene Opis i tehničke karakteristike tehnologije (TEC) i Zdravstveni problem i trenutna uporaba tehnologije (CUR) nije korišten alat za procjenu kvalitete dokaza, ali su korišteni višestruki izvori kako bi se potvrdili pojedinačni, moguće pristrani izvori. Izvršene su deskriptivne analize podataka iz raznih izvora. Kao polazišna točka upotrijebljen je EUnetHTA dokument (tzv. Evidence submission) s podacima i dokumentacijom koju je dostavio proizvođač. Predložak za slanje dokaza vezanih uz medicinske proizvode (engl. The Medical Devices Evidence Submission template) poslan je svim relevantnim proizvođačima tehnologije koji su pristali sudjelovati u procjeni. Proizvođači su bili zamoljeni da dostave dokaze koji nisu povjerljivi, s naglaskom na tehničkim karakteristikama i trenutnoj uporabi tehnologije. Navedena dokumentacija korištena je uz literaturu koja je identificirana sustavnim pretraživanjem literature. Izvršene su deskriptivne analize podataka iz raznih pretraženih izvora.

Ažuriranje već postojećih sustavnih pregleda (SR) nije bilo moguće, te je proveden novi sustavni pregled randomiziranih kontroliranih ispitivanja s meta-analizom jednog kliničkog ishoda – promjene HbA1c.

Za Sažetak rezultata o relativnoj kliničkoj učinkovitosti vezanih uz ishode na kojima nije bilo moguće provesti MA, prikazan je tzv. Forest plot, grafički prikaz istih u svrhu vizualizacije, tj. bez objedinjavanja rezultata. Zato su vrijednosti medijana pretvorene u srednje vrijednosti (mean). Metoda koja je korištena za procjenu srednje vrijednosti i standardnih devijacija za ishode koje su izvorno objavljeni korištenjem neparametrijskih statističkih analiza kao što su medijani (IQR), opisuju Wan i sur., 2014. [18].

Rizik pristranosti uključenih randomiziranih kontroliranih ispitivanja bio je neovisno procijenjen od strane dva istraživača ove procjene. Valjanost studija i ishoda te razine dokaza procijenjeni su prema EUnetHTA smjernicama [19]. Cochrane alat za procjenu rizika pristranosti, kako na razini studija tako i na razini ishoda, i GRADE (engl. Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) korišteni su kako bi se procijenila pouzdanost dokaza.

Ishodi su bili promjena u HbA1c od početka do kraja studije, vrijeme provedeno u normoglikemiji; vrijeme provedeno u hipoglikemiji; događaji hipoglikemije i ozbiljne hipoglikemije, QoL te zadovoljstvo bolesnika [20-22]. Ako je moguće, planirane su relevantne analize podskupina uključujući meta-analize, kao i neizravne usporedbe (putem mrežne meta-analize), ali iste nisu izvršene.

Za uključivanje bolesnika korištene su dvije različite metode, jedna koja uključuje pojedinačne bolesnike, i druga koja uključuje udruge bolesnika. U Hrvatskoj su održane fokus skupine (s individualnim bolesnicima), jedna za odrasle i jedna za djecu u pratnji skrbnika. Planiran je sastanak u trajanju od četiri do pet sati, a korištena su unaprijed definirana pitanja koja su se odnosila na utjecaj zdravstvenog stanja, iskustvo s trenutno dostupnim medicinskim uređajima, iskustva s i očekivanja od medicinskih uređaja koji su bili predmetom procjene te dodatne informacije za koje su bolesnici smatrali da bi bile korisne korisne tijekom procjene. Cijela rasprava na fokus skupini je snimljena i načinjeni su transkripti na hrvatskom jeziku. U hrvatskoj nije bilo potrebno etičko odobrenje za održavanje fokus skupine, ali bolesnici i skrbnici (roditelji) potpisali su Obrazac informiranog pristanka.

Kontaktirane su dvije udruge bolesnika, jedna na europskoj razini i jedna na nacionalnoj razini. Patient Group Submission predložak poslan je u International Diabetes Federation European Region, u Bruxelles te udruzi Diabetes Scotland, u Škotskoj. Predložak za ovu procjenu pripremljen je na način da je modificiran HTAi Patient Group Submission template za procjenu zdravstvenih tehnologija za zdravstvene intervencije (ne lijekove) [23] uz uključivanje tema i pitanja iz EUnetHTA Core Model[®] 3.0, koji se odnose na domene vezane uz bolesnike i socijalnu domenu [10]. Planirano je kontaktirati predstavnike platitelja na razini EU (The International Association of Mutual Benefit Societies (AIM), Bruxelles) u vezi sa statusom nadoknade troškova vezanih uz tehnologije koje su predmet procjene.

4.4. Rezultati

Klinička učinkovitost i sigurnost

Dostupni dokazi

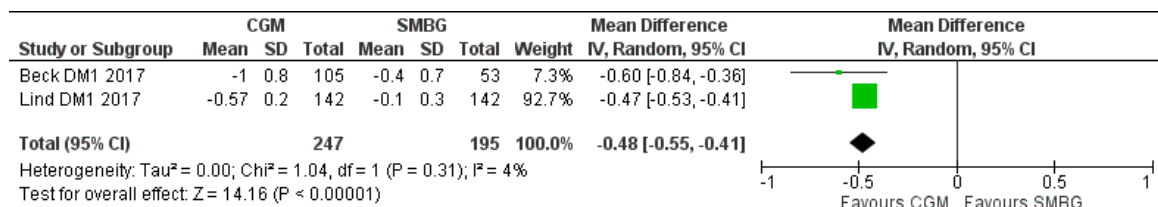
Uključeno je 12 randomiziranih kontroliranih ispitivanja s rezultatima objavljenim uz korištenje rtCGM (kao samostalnih uređaja ili u kombinaciji s inzulinskim pumpama) i FGM sustava, u usporedbi sa SMBG [13,24-38]. Pronađeno je samo jedno direktno kliničko ispitivanje u kojemu su uspoređeni rtCGM i FGM sustavi [34]. Tri nerandomizirana kontrolirana ispitivanja [39-41] uključena su u domenu Sigurnosti, uz randomizirana kontrolirana ispitivanja već uključena u domenu kliničke učinkovitosti. Zbog heterogenosti populacija, intervencija i mjera ishoda, meta-analiza je provedena samo za jedan ishod, tj. promjenu HbA1c od početka do kraja studije, objedinjavanjem podataka iz dvaju randomiziranih kontroliranih ispitivanja (DIAMOND i GOLD) [25,29] Slika 1. Naš sustavni pregled donosi narativni sažetak. U svim randomiziranim kontroliranim ispitivanjima zabilježen je rizik pristranosti, najčešći razlog je izostanak zasljepljivanja (Tablica A3 originalnog dokumenta u privitku). Pouzdanost dokaza bila je niske do vrlo niske razine za ishode vrijeme provedeno u normo- i hipoglikemiji, događajima hipoglikemije i teške hipoglikemije, kvalitetu života (QoL) i zadovoljstva korisnika te umjerene razine za ishod promjena HbA1c od početka do kraja studije [13, 24-38].

4.4.1. Klinička učinkovitost

Promjene HbA1c od početka do kraja studije

Meta-analiza podataka prikupljenih iz dva randomizirana kontrolirana ispitivanja (s bolesnicima s dijabetesom tipa 1 na MDII terapiji) koji uspoređuju rtCGM sa SMBG (Beck 2017 T1DM i Lind 2017 T1DM) [25,29] pokazala je statistički značajnu korist rtCGM u smanjenju razine HbA1c (heterogenost između studija bila je niska).

Slika 1. Forest plot prikaz meta-analize koja uspoređuje promjene u HbA1c od početka do kraja studije: rtCGM vs SMBG, bolesnici s dijabetesom tipa 1 na terapiji MDII (Beck 2017 T1DM i Lind 2017 T1DM)



Primjena rtCGM sustava dovela je do statistički značajnog smanjenja razine HbA1c u usporedbi s SMBG-om u većini ispitivanja na bolesnicima na MDII terapiji (Beck 2017, Ruedy 2017, Lind 2017, Beck 2017 T2DM) [25,37,29,26] te u dvije studije na objedinjenoj populaciji bolesnika na MDII i CSII terapiji (Battelino 2011, Riveline 2012) [24,36]. U jednoj studiji na MDII bolesnicima (Heinemann 2018) [13], dvije studije na MDII i CSII bolesnicima (Mauras

2012; van Beers 2016) [31,38] i u jednoj studiji na CSII bolesnicima (Ly 2013) [30] nisu pronađene statistički značajne razlike. Osim toga, nije utvrđena statistički značajna razlika u jednoj maloj studiji u kojoj se direktno uspoređuju rtCGM i FGM (Reddy 2018) [34] i dva randomizirana kontrolirana ispitivanja koja uspoređuju FGM i SMBG u bolesnika s dijabetesom tipa 1 (Bolinder 2016) [27] te u bolesnika s dijabetesom tip 2 (Haak 2017) [28] uključujući bolesnike na MDII terapiji i CSII terapiji.

Četiri studije na bolesnicima s narušenom svjesnosti o hipoglikemiji (Heinemann 2018; Van Beers 2016; Ly 2013) [13,38,30] u kojima su uspoređivani rtCGM i SMBG te rtCGM i FGM (Reddy 2018) [34] nisu pokazale statistički značajnu razliku između intervencijskih i kontrolnih skupina. U spomenutim studijama, HbA1c nije bio primarni ishod, a sudionici su odabrani na temelju namneze smanjene svjesnosti hipoglikemije (tzv. IHA) ili prethodno zabilježenih teških događaja hipoglikemije. Pouzdanost (kvaliteta) dokaza varirala je od umjerene do vrlo niske.

Vrijeme provedeno u ciljanom glikemijskom rasponu

Rezultati triju randomiziranih kontroliranih ispitivanja u kojim a su uspoređivani rtCGM vs SMBG u bolesnika s dijabetesom tipa 1 (Beck 2017, van Beers 2016 i Battelino 2012) [25,38,24] bili su u korist rtCGM ($p < 0,05$). U jednom malom ispitivanju s direktnom međusobnom usporedbom rtCGM vs FGM (Reddy i sur., 2017) [34] nije uočena statistički značajna razlika. U usporedbi FGM vs SMBG u bolesnika s dijabetesom tip 2 (Haak 2017) [41], nije utvrđena statistički značajna razlika, dok je kod bolesnika s dijabetesom tipa 1 (Bolinder et al., 2016) zabilježen statistički značajan porast kod intervencijske skupine u usporedbi s kontrolnom skupinom nakon 6 mjeseci [27]. Pouzdanost dokaza varirala je od niske do vrlo niske.

Vrijeme provedeno u hiperglikemiji

Kada se uspoređuju rtCGM i SMBG u pogledu vremena provedenog u hiperglikemijskom rasponu, vrijeme je statistički značajno smanjeno s rtCGM u bolesnika s dijabetesom tipa 1 u jednoj studiji (Beck 2017) [25], ali ne i u drugoj studiji (Heinemann 2018) [13], dok u dvije studije nije izvješćeno o statističkom značaju razlike (Lind 2017 i Beck 2017) [29,26]. Nije bilo statistički značajnih razlika u malom ispitivanju u kojem su direktno uspoređivani rtCGM s FGM (Reddy et al, 2018) [34]. Kod usporedbe FGM sa SMBG u bolesnika s dijabetesom tipa 2 (Haak et al 2017), nije bilo statistički značajne razlike; statistički značajna razlika zabilježena je u bolesnika s dijabetesom tipa 1 (Bolinder i dr. 2016) [28,27]. Pouzdanost dokaza varirala je od niske do vrlo niske.

Vrijeme provedeno u hipoglikemiji

Kod usporedbe rtCGM sa SMBG, statistički značajni rezultati koji su išli u korist kontinuiranom mjerenju glukoze u odnosu na kontrolu, utvrđeni su u studijama na

bolesnicima na MDII terapiji (Beck 2017; Heinemann 2018) [25,13], kombiniranoj populaciji bolesnika na terapijama MDII i CSII (van Beers 2016, Battelino 2011) [24,38] i na bolesnicima na terapiji CSII (Ly 2013) [30]. Razlika nije bila statistički značajna u jednoj studiji (Mauras 2012 [31], dok je bila u drugoj (Lind 2017) [29]. Jedna studija u kojoj je direktno međusobno uspoređivan rtCGM s FGM (Reddy 2018) [34], zajedno s dva randomizirana klinička ispitivanja u kojima su uspoređivani rtCGM i SMBG u bolesnika s dijabetesom tipa 1 (Bolinder 2016) i u bolesnika s dijabetesom tipa 2 (Haak 2017), zabilježeno je statistički značajno smanjenje vremena u hipoglikemiji u intervencijskoj grupi [27,28]. Pouzdanost dokaza varirala je od niske do vrlo niske.

Hipoglikemija i teški hipoglikemijski događaji

Zabilježena je statistički značajna razlika u hipoglikemijskim događajima kada su uspoređeni rtCGM i SMBG u četiri studije, uključujući sve režime primjene inzulina (Riddlesworth 2017; Heinemann 2018; Ly 2013; van Beers 2016) [35,13,30,38], dok tri druge studije nisu pokazale nikakve razlike (Battelino 2011, Mauras 2012, Riveline 2012) [24,31,36]. Pouzdanost dokaza varirala je od niske do vrlo niske.

Jedina i mala studija s direktnom međusobnom usporedbom rtCGM s FGM (Reddy i sur., 2017) [34], kao i dva randomizirana kontrolirana ispitivanja na bolesnicima s dijabetesom tipa 1 i dijabetesom tipa 2 u kojima su uspoređeni FGM sa SMBG (Bolinder 2016; Haak 2017) [27,28] pokazale su statistički značajno smanjenje broja hipoglikemijskih događaja u intervencijskoj grupi. Pouzdanost dokaza varirala je od niske do vrlo niske.

Sve četiri studije koje su uključivale bolesnike s dijabetesom tipa 1 i smanjenom svjesnošću hipoglikemije ili prethodno zabilježenim teškim hipoglikemijskim događajima, tj. tri koje su uspoređivale rtCGM sa SMBG (Heinemann 2018; Ly 2013; van Beers 2016 [13,30,38] i jedna u kojoj je direktno međusobno uspoređivan rtCGM s FGM (Reddy 2017) [34], pokazale su statistički značajne rezultate u korist rtCGM u smislu vremena provedenog u hipoglikemiji, kao i za klinički ishod - hipoglikemiju i teške hipoglikemijske događaje. Pouzdanost dokaza varirala je od niske do vrlo niske.

Ishodi o kojima izvješćuju bolesnici, mjere kvalitete života (QoL) i zadovoljstvo korisnika

Rezultati su bili nedosljedni u svim studijama, vjerojatno zbog razlika u vrstama ishoda ili alatima za istraživanje. Pouzdanost dokaza varirala je od niske do vrlo niske.

4.4.2. Sigurnost

Sistemske neželjene događaje zabilježeni su u svim studijama uz izuzetak jedne. Sistemske ozbiljne neželjene događaje zabilježeni su u većini studija, kao i one koje se odnose na tešku

hipoglikemiju i ketoacidozu, ali ispitivači su utvrdili da većina njih nije povezana s intervencijom (C0008).

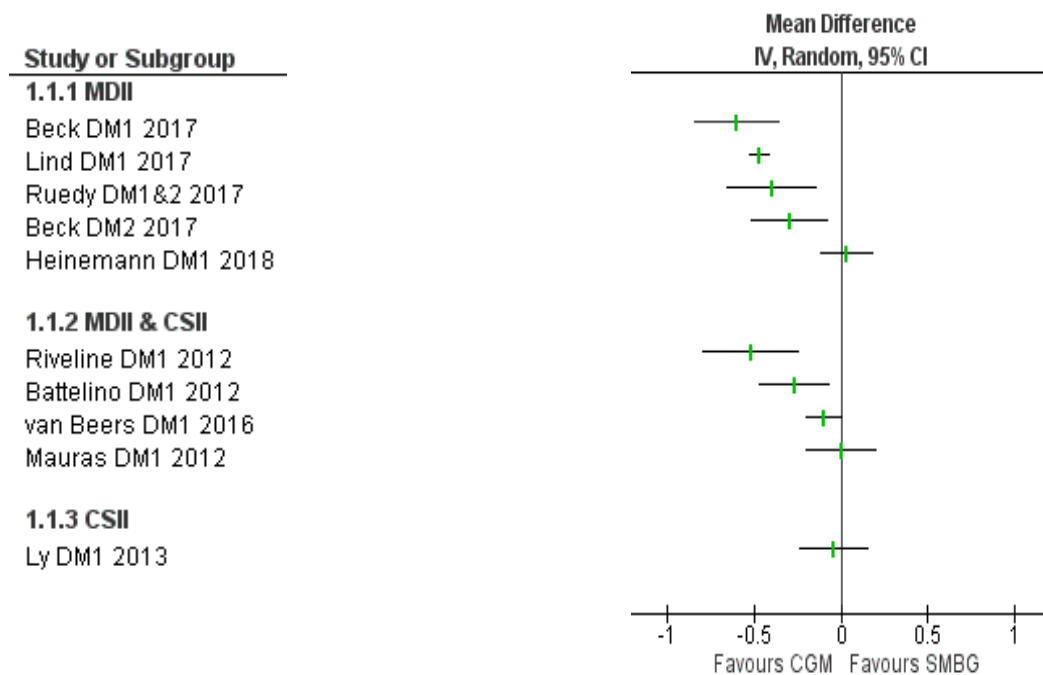
U 5 randomiziranih kontroliranih ispitivanja (3 povezanih s FGM sustavom) [27,30,32] i 3 nerandomizirana kontrolirana ispitivanja (sve povezano s primjenom FGM) [39-41] zabilježeni su lokalni neželjeni događaji povezani s uređajima (ili postupcima). Prema Haaku i sur. 2017 [41], očekivani simptomi odnosili su se na one koji se tipično očekuju prilikom uporabe senzorskog uređaja i koji su jednaki simptomima koji su se normalno pojavili kod testiranja glukoze na uzorku krvi iz prsta, npr. bol, krvarenja, modrice, a koji su riješeni bez medicinske intervencije. Alergijske reakcije također su zabilježene. U maloj studiji s direktnom međusobnom usporedbom rtCGM s FGM neželjeni događaji uopće nisu uzeti u obzir [43] (C0008).

Sažetak rezultata (tablični i slikovni prikaz) ishoda: promjena vrijednosti HbA1c, vrijeme provedeno u normoglikemiji, hipoglikemiji i hiperglikemiji, događaji hipoglikemije i teške hipoglikemije

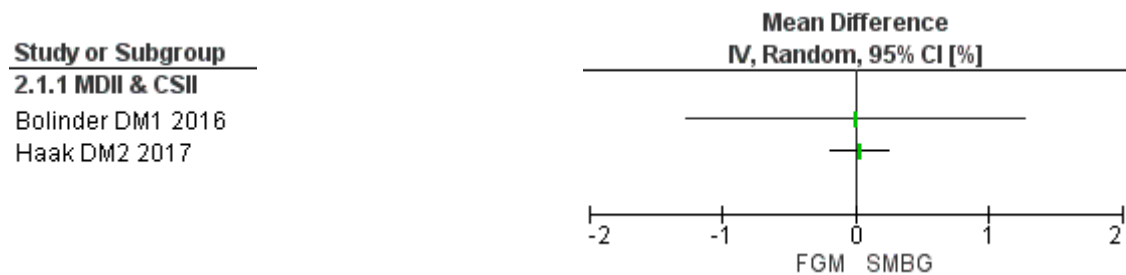
Sažetak rezultata za ishod: Promjene HbA1c vrijednosti

Promjene u HbA1c	Studije	Pouzdanost (kvalitetu) dokaza prema GRADE-u
rtCGM vs SMBG		
Statistički značajno smanjenje razine HbA1c u odnosu na uobičajenu skrb	Studije na bolesnicima na terapiji MDII (Beck 2017, Ruedy 2017, Lind 2017, Beck 2017 T2DM) i dvije studije o bolesnicima na terapiji s MDII i CSII (Battelino 2011, Rivelino 2012)	Od umjerene do vrlo niske
Razlika nije statistički značajna	Bolesnici na terapiji s MDII (Heinemann 2018), dvije studije na bolesnicima na terapiji s MDII i CSII (Mauras 2012, van Beers 2016) i jedna studija na bolesnicima na terapiji CSII (Ly 2013)	
FGM vs SMBG		
Razlika nije statistički značajna	IMPACT (Dijabetes tipa 1) (Bolinder 2016) i REPLACE (na bolesnicima s dijabetesom tipa 2) (Haak 2017), bolesnici na terapiji s MDII i CSII	Od niske do vrlo niske
rtCGM vs FGM		
Razlika nije statistički značajna	Reddy 2018	Vrlo niska

Slikovni prikaz: Promjena u HbA1c % rtCGM vs SMBG



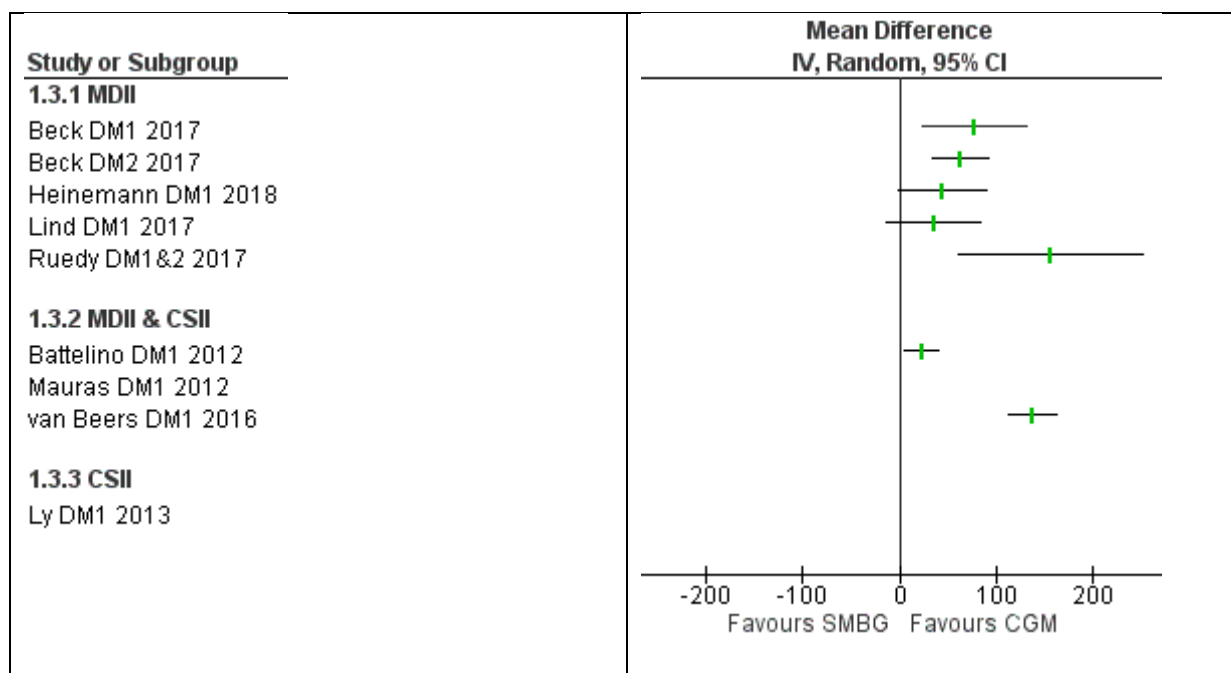
Promjena u HbA1c % FGM vs SMBG



Sažetak rezultata o ishodu: Vrijeme provedeno u normoglikemiji

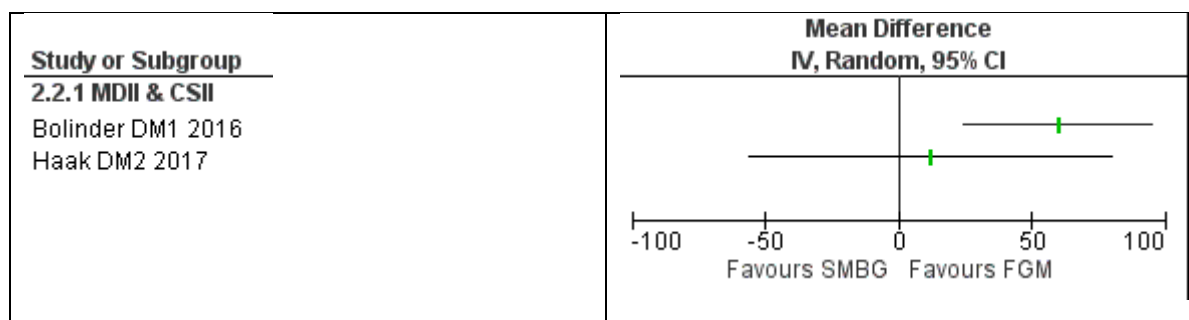
Vrijeme provedeno u ciljnom (normoglikemijskom) rasponu	Studije	Pouzdanost dokaza prema GRADE-u
rtCGM vs SMBG		
Statistički značajna razlika u korist rtCGM u odnosu na uobičajenu skrb	Beck 2017 T1 bolesnici; van Beers 2016 i Battelino 2011	Od niske do vrlo niske
Razlika nije statistički značajna	MDII bolesnici (Heinemann 2018), studija s MDII i CSII bolesnicima (Mauras 2012)	
FGM vs SMBG		
Statistički značajna razlika u korist FGM u odnosu na uobičajenu skrb	IMPACT (na T1 DM) (Bolinder 2016), bolesnici liječeni s MDII i CSII	Od niske do vrlo niske
Razlika nije statistički značajna	REPLACE (na T2 DM bolesnicima) (Haak 2017), bolesnici liječeni s MDII i CSII	
rtCGM vs FGM		
Razlika nije statistički značajna	Reddy 2018	Vrlo niska

Slikovni prikaz: Vrijeme u normoglikemiji 70-180 mg/dl (ili 3.9 -10.0 mmol/l) rtCGM vs SMBG



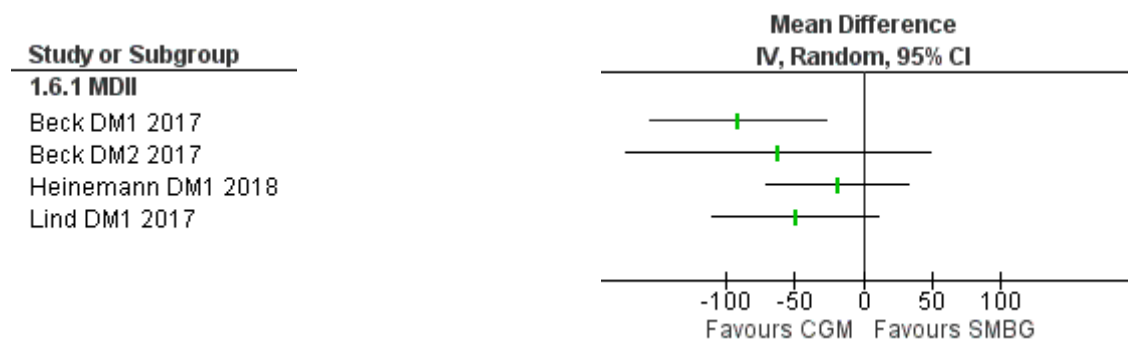
*Za Mauras 2012 i Ly 2013 srednja razlika: nije moguće procijeniti

Vrijeme u normoglikemiji FGM vs SMBG

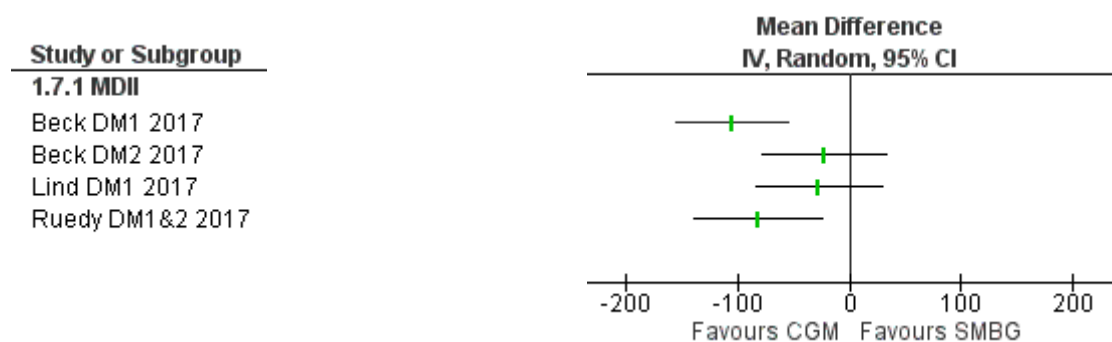


Sažetak rezultata o ishodu: Vrijeme provedeno u hiperglikemiji

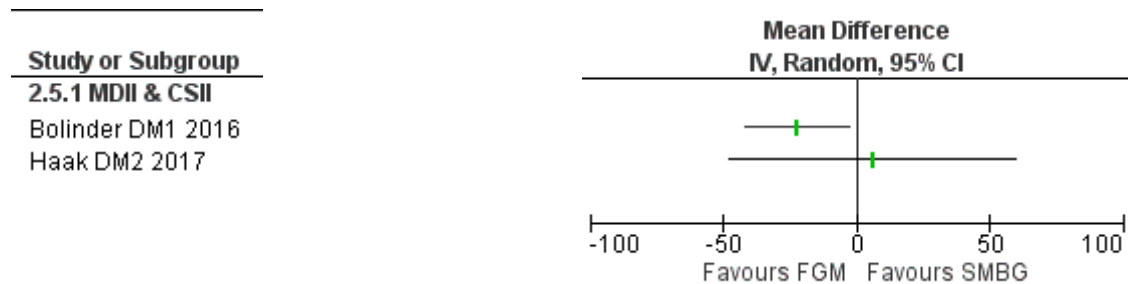
Slikovni prikaz: Vrijeme u hiperglikemiji >180 mg/dl rtCGM vs SMBG



Vrijeme u hiperglikemiji >250 mg/dl (ili 13.9 mmo/l) rtCGM vs SMBG



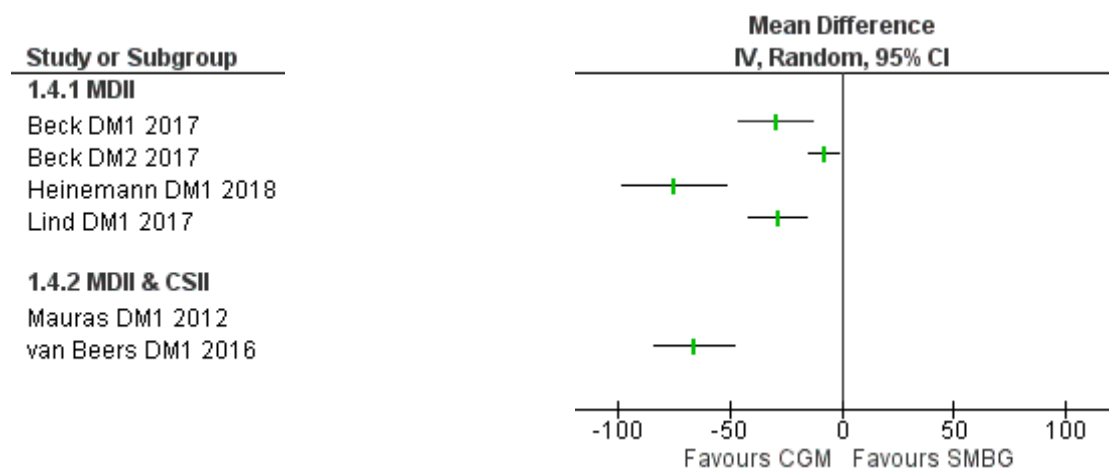
Vrijeme u hiperglikemiji >240 mg/dl (ili 13.3 mmol/l) FGM vs SMBG



Sažetak rezultata o ishodu: Vrijeme provedeno u hipoglikemiji

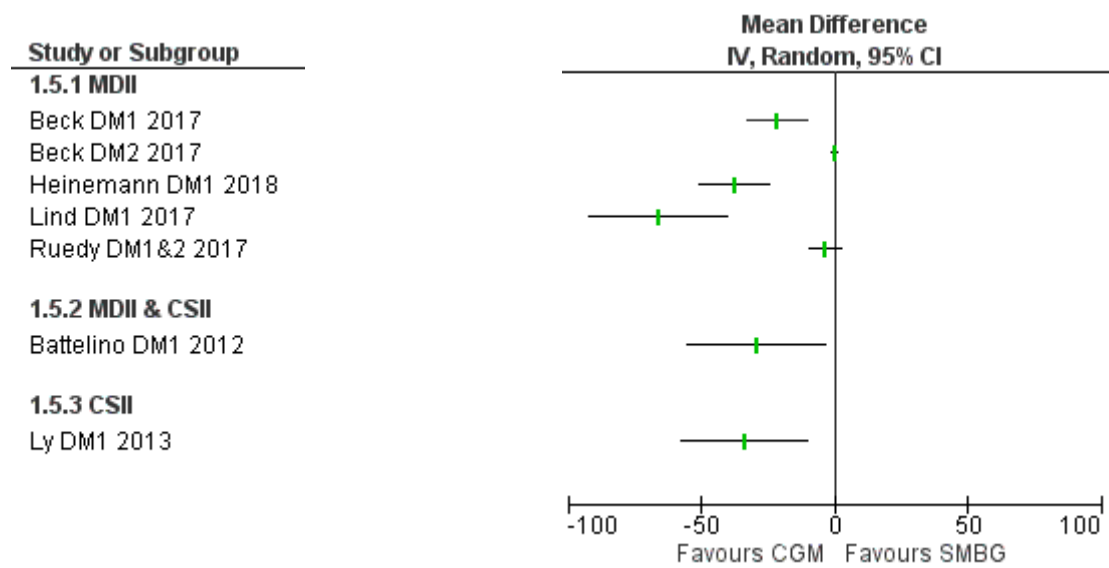
Rezultati za vrijeme provedeno u hipoglikemijskom rasponu	Studije	Pouzdanost dokaza prema GRADE-u
rtCGM vs SMBG		
Statistički značajna razlika u korist rtCGM u odnosu na uobičajenu skrb	MDII bolesnici (Beck 2017 T1 bolesnici; Heinemann 2018), oboje, MDII i CSII bolesnici (van Beers 2016, Battelino 2011) i CSII bolesnici (Ly 2013)	Niska do vrlo niska
Razlika nije statistički značajna	Studija s MDII i CSII bolesnicima (Mauras 2012)	
FGM vs SMBG		
Statistički značajna razlika u korist FGM u odnosu na uobičajenu skrb	IMPACT (na T1 DM) (Bolinder 2016), bolesnici liječeni s MDII i CSII	Niska do vrlo niska
rtCGM vs FGM		
Statistički značajno u korist rtCGM u odnosu na FGM	Reddy 2018	Vrlo niska

Slikovni prikaz: Vrijeme u hipoglikemiji <70 mg/dl rtCGM vs SMBG

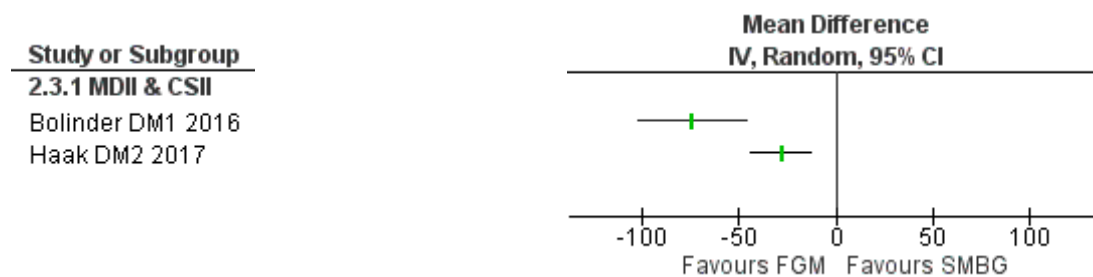


* Za Mauras 2012, srednja razlika: nije moguće procijeniti

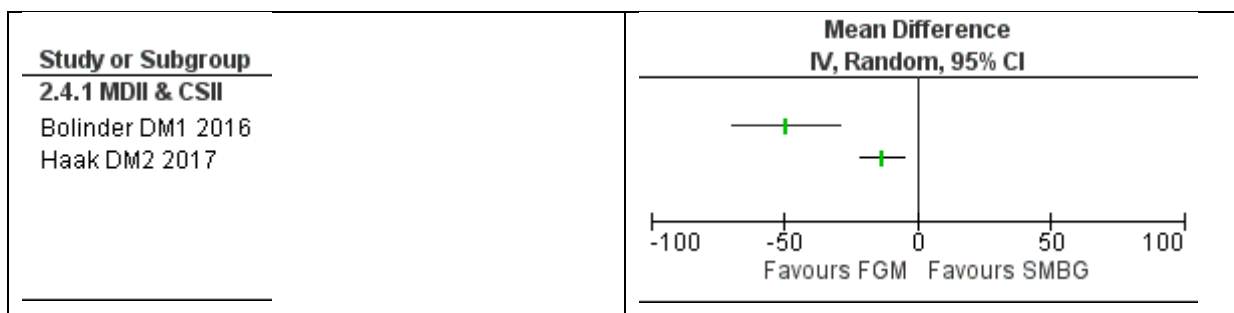
Vrijeme u hipoglikemiji <50-60 mg/dl (ili 2.8-3.3 mmol/l) rtCGM vs SMBG



Vrijeme u hipoglikemiji <70 mg/dl FGM vs SMBG



Vrijeme u hipoglikemiji <55 mg/dl FGM vs SMBG



Sažetak rezultata o ishodu: Događaji hipoglikemije i teški hipoglikemijski događaji

Rezultati za broj hipoglikemijskih događaja i teških hipoglikemijskih događaja	Studije	Pouzdanost dokaza prema GRADE-u
rtCGM vs SMBG		
Statistički značajna razlika u korist rtCGM u odnosu na uobičajenu skrb	Riddlesworth 2017 i Heinemann 2018 studije kod MDII bolesnika, Ly 2013 na CSII bolesnicima i van Beers 2016 studija koja se odnosi na MDII i CSII bolesnike	Niska do vrlo niska
Razlika nije statistički značajna	Battelino 2012, Mauras 2012 and Riveline 2012	
FGM vs SMBG		
Statistički značajna razlika u korist FGM u odnosu na uobičajenu skrb	IMPACT (na T1 DM) (Bolinder 2016), bolesnicima liječenim s MDII i CSII	Niska do vrlo niska
rtCGM vs FGM		
Statistički značajna razlika u korist rtCGM u odnosu na FGM	Reddy 2018	Vrlo niska

Bolesnici sa smanjenom svjesnošću hipoglikemije (IHA) ili bolesnici s prethodnom teškom hipoglikemijom: Ishod - Hipoglikemijski događaji ili teška hipoglikemija

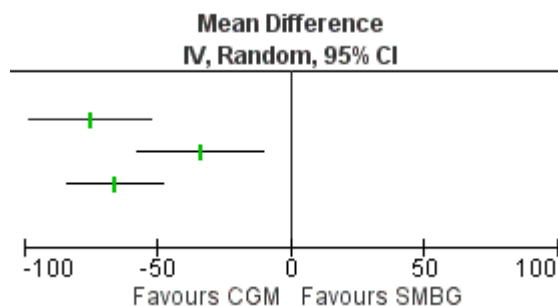
Study or Subgroup

1.8.1 Patients with IHA

Heinemann DM1 2018

Ly DM1 2013

van Beers DM1 2016



Sažetak rezultata uz ishod: Učestalost i težina lokalnih nuspojava u RCT i nRCT povezana s medicinskim proizvodom (rtCGM i FGM) ili postupkom

Studije	Medicinski proizvod (ili postupak) povezan s lokalnim nuspojavama
RCTs	
<i>rtCGM MDII bolesnici</i>	
Nije izvješteno	Beck 2017 DIAMOND [25]; Ruedy 2017 [37]; Beck 2017 T2DM [26]; Heinemann 2018 [13]
Lind 2017 GOLD [29]	Jedan bolesnik u rtCGM skupini isključen zbog alergijske reakcije na senzor
<i>rtCGM CSII bolesnici</i>	
Ly 2013 [30]	Greška uređaja se pojavila u 2 navrata i bila je ispravljena zamjenom senzorskog prijenosnika (transmitera) (Minilink™)
<i>rtCGM MDII i CSII bolesnici</i>	
Nije izvješteno	Battelino 2011[24]; Mauras 2012 [31]; Riveline 2012 [36]; Van Beers 2016 [38]
FGM vs CGM	
Nije izvješteno	Reddy 2018 [34]
FGM vs SMBG	
Bolinder 2016 [27]	Prijavljeno je deset sudionika s 13 nuspojava povezanih sa senzorom - četiri alergijska događaja (jedan teški, tri umjereni); jedan svrbež (blagi); jedan osip (blagi); četiri simptoma povezana s mjestom umetanja (inercije) (teške); dva eritema (jedan teški, jedan blagi); i jedan edem (umjereni); sve su bile razriješene. Bilo je 248 znakova i simptoma povezanih s umetanjem senzora koje je doživjelo 65 sudionika u obje skupine. Znakovi su podijeljeni na one koji se očekuju zbog umetanja senzora: bol (38), krvarenje (25), edem (osam), induracija (otvrdnuće) (pet) i modrice (pet), te one povezane s nošenjem senzora: eritem (85), svrbež (51) i osip (31). Sedam je sudionika povučeno iz studije zbog nuspojava povezanih s medicinskim proizvodom ili ponavljajućim simptomima povezanim s umetanjem senzora.
Haak 2017 [28]	Šest sudionika u skupini intervencije (4%) prijavilo je devet nuspojava povezanih s nošenjem senzora (dvije teške, šest umjerenih i jedna blaga). To su bile reakcije povezane s adhezivskim sredstvom senzora, prvenstveno liječene topičkim pripravcima. Sve su razriješene na izlazu iz studije. Očekivani simptomi se odnose na one koji se obično očekuju kod upotrebe senzorskog uređaja i izjednačavaju se sa simptomima koji se normalno javljaju kod testiranja glukoze u krvi ubodom u prst, npr. bol, krvarenje, modrica. Bilo je 158 očekivanih simptoma povezanih s mjestom umetanja senzora koji su zabilježeni kod 41 (27,5%) sudionika u intervencijskoj i 9 (12,0%) u kontrolnoj skupini. Ti simptomi su prvenstveno nastali (63%) zbog ljepila senzora (eritem, svrbež i osip) i razriješeni su bez medicinske intervencije.
Oskarsson 2018 [32]	Osam nuspojava u šest (7%) sudionika intervencijske skupine je bilo povezano s nošenjem medicinskog proizvoda u studiji. Četiri su sudionika povučena zbog tih nuspojava. Bilo je 144 simptoma povezanih s umetanjem senzora u 34 sudionika. Broj sudionika koji su bili zahvaćeni očekivanim znakovima ili simptomima zbog umetanja senzora bio je: bol, n = 14; krvarenje, n = 9; edem, n = 3; i induracija, n = 3. Simptomi povezani s nošenjem senzora bili su eritem, n = 23; svrbež, n = 14; i osip n = 8
nRCT ili rezultati RCT nakon produženja ispitivanja jedne skupine (engl. single arm extension results of RCT)	
FGM vs SMBG	
Bailey 2015 [39]	Problemi s kožom zapaženi su na 202 mjesta ispitivanja u 72 ispitanika: umjereni do teški svrbež 0,5% vremena, umjereni eritem 4,0% vremena a 98,6% kod umetanja se pojavila bol ocjenjena kao ≤ 2. Stopa blagih nuspojava bila je < 9% za svaku pojedinačnu kategoriju gore spomenutih

	problema s kožom, uključujući edem, osip, otvrdnuće, modrice, krvarenje, i drugo.
Edge 2017 [40]	Bilo je prijavljeno ukupno pet nuspojava povezanih s uređajem u pet (6%) ispitanika u dobi od 6, 9, 10, 12 i 15 godina: alergijska reakcija, mjehurić, crvenilo (ružičasti znak, engl. pink mark)/krusta i abrazija kod uklanjanja senzora (n=2) - četiri su bile blage, jedna je bila umjerena, sve su razriješene na završetku studije. Provjere na mjestima ispitivanja provedene su za sva umetanja senzora na očekivane nuspojave povezane s primjenom senzora ili mjestima umetanja - umjereni eritem je zabilježen u 11,6% slučajeva, blagi eritem i bol u 13,6%, odnosno 4,1% a blagi slučajevi krvarenja, modrica, svrbeža i edema javili su se u <3% slučajeva. Nije bilo trendova upovezanih s dobi u stopi očekivanih nuspojava, uključujući eritem.
Haak 2017 single arm results at 12 months [41]	Devet je ispitanika prijavilo 16 slučajeva nuspojava povezanih s medicinskim proizvodom (npr. infekcija, alergija), a 28 sudionika (20,1%) doživjelo je 134 pojave očekivanih kožnih simptoma/događaja povezanih s umetanjem senzora kod upotrebe medicinskog proizvoda (npr. eritem, svrbež i osip).

4.4.3. Budući dokazi

U tijeku je nekoliko randomiziranih kontroliranih ispitivanja i nerandomiziranih kontroliranih ispitivanja na FGM i rtCGM (Dexcom G4 i G5) sustavima u odraslih bolesnika i na pedijatrijskoj populaciji.

4.6. Etički, organizacijski socijalni i pravni elementi te elementi vezani uz bolesnike

Neki specifični elementi koji se tiču etičkih, organizacijskih, socijalnih i pravnih te elemenata vezanih uz bolesnika identificirani su iz Rapid REA Kontrolne liste [11]. Gdje se ista smatraju relevantnim, ova pitanja trebala bi biti uzeta u obzir na nacionalnoj, regionalnoj i/ili lokalnoj razini.

4.6.1. Uključenost bolesnika u ovu procjenu

Odrasli, djeca i roditelji djece s dijabetesom tipa 1 naveli su vrlo pozitivna iskustva s rtCGM i FGM sustavima, a vezano uz mogućnost praćenja trendova glukoze i ispravnog reagiranja. Prednosti su bile važne u smislu emocionalnog i društvenog utjecaja, promjene načina spavanja, bolje kvalitete života, neovisnosti i boljeg nadzora te normalnog života. Naglašene su važnosti obrazovanja i motivacije, kao i najvažnije prepreke, te je izražena zabrinutost vezano uz visoke troškove i nedostupnost ovih medicinskih uređaja u nekim zemljama.

Unaprijed definirana pitanja vezana uz učinak bolesti; iskustvo s trenutno dostupnim medicinskim proizvodima; iskustva i očekivanja od medicinskih proizvoda koji se procjenjuju; i dodatne informacije za koje bolesnici vjeruju da bi bili korisni za procjenu zdravstvenih tehnologija, korišteni su s ciljem pomoći u procjeni vrijednosti zdravstvenih tehnologija, posebno rtCGM i FGM medicinskih proizvoda.

U Hrvatskoj je održana fokus skupina (s pojedinačnim bolesnicima), jedna za odrasle i jedna za djecu s neformalnim pružateljima skrbi. Svi sudionici su imali T1DM; 12 bolesnika u skupini odraslih (9 muškaraca, 3 žene, starosti 25 - 74 godina, uz razdoblje trajanja dijabetesa od 4 - 61 godine) i 7 djece (2 djevojčice, 5 dječaka, starosti u rasponu od 12 - 18 godina,

dijabetes u trajanju od 2 godine do 16 godina).

Kontaktirane su se dvije organizacije bolesnika, jedna na europskoj razini i jedna na nacionalnoj razini. Predložak za podnošenje iskustva udruge bolesnika (engl. Patient Group Submission template) bio je dostavljen u Međunarodni dijabetički savez europske regije (engl. International Diabetes Federation European Region) u Briselu i u Dijabetičku udrugu Škotske (engl. Diabetes Scotland). Predložak za ovu procjenu je pripremljen preinakom HTAi predložka za HTA za zdravstvene intervencije koje nisu lijekovi (engl. Patient Group Submission template for HTA of health interventions (not medicines)) [23] i uključivanjem tema i pitanja iz EUnetHTA Core Model[®] 3.0 koji se odnosi na elemente domene bolesnika i socijalne domene (engl. Patients and Social Domain) [10].

Popunjeni predlošci za podnošenje (Patient Group Submission template) iz Diabetes Federation European Region, Brussels i Diabetes Scotland, kao i sažetak dviju fokus skupina provedenih u Hrvatskoj, mogu se pronaći u Dodatku 1 originalnog dokumenta na engleskom jeziku.

Sažetak o uključenosti bolesnika nalaze se u nastavku.

Utjecaj stanja ili bolesti - Dijabetes melitus liječen inzulinom

Diabetes mellitus	Ozbiljno, dugotrajno zdravstveno stanje; dvije glavne vrste dijabetesa: tip 1 i tip 2, kao različita stanja, s različitim načinima početka; ako se ne liječi, visoka razina glukoze u krvi može uzrokovati ozbiljne zdravstvene komplikacije, čak i smrt; živjeti s dijabetesom je teško i iscrpljujuće; varijabilnost vrijednosti glukoze u različitim životnim ciklusima; bolesnici se na dnevnoj bazi suočavaju s kratkoročnim i dugoročnim komplikacijama, koje se često opisuju kao "nemilosrdne", "životno ograničavajuće", "stresne", "nepredvidive" i "iscrpljujuće"; zdrava prehrana i vježba temelj su dobrog upravljanja dijabetesom; razumijevanje nutritivnog profila hrane i pića, uključujući kalorije, razine masnoća, šećera i soli, od vitalnog je značaja za dnevno i dugoročno upravljanje dijabetesom. Ove informacije često su ograničene ili nedostaju iz izbornika u restoranima i drugim prodajnim mjestima za hranu. Taj nedostatak informacija često zabranjuje ili zaustavlja ljude od odlazaka na obroke s obitelji i prijateljima i mogu dovesti do društvene izolacije; odrastanje s dijabetesom tipa 1, nije bilo puno svijesti o stanju, a svi su to čuvali u tajnosti. Neki bolesnici se srame dijagnoze i uvijek skrivaju liječenje od svojih najmilijih; teže je prihvatiti stanje i imati kontrolu; dijeta i tjelovježba su važni čimbenici, međutim, dijabetes tipa 1 dolazi s puno ljutnje, frustracije, anksioznosti, stresa i još mnogo toga; dobitak na težini je česta nuspojava kod ljudi koji uzimaju inzulin. To može imati veći stres na osobu s dijabetesom, posebno mlade djevojke. Dobivanje na težini može biti vrlo stresno po osobu i može se željeti odustati, što u cijelosti prouzrokuje više štete zdravlju osobe; žene s tipom 1 imaju blizu dva i pol puta veću vjerojatnost razvoja poremećaja prehrane. Dijabetes liječen inzulinom utječe na mnoga područja života osobe; društveni život, sposobnost uključivanja u određenu aktivnost ili zadatak u određenom trenutku zbog visokog/niskog šećera u krvi; stigma definitivno postoji, ali njezin je utjecaj drukčiji prema zemaljama; bolesnici koji žive s dijabetesom ne dobivaju "slobodan dan" od bolesti. Oni koji ovise o inzulinu trebaju poduzeti samopraćenje glukoze u krvi (SMBG) i samostalno njome upravljati 24 sata dnevno, 365 dana u godini. Sve osobe s dijabetesom nisu svjesne činjenice da žive s
--------------------------	--

	<p>dugoročnim stanjem ili su u stanju održati intenzivno dnevno motrenje potrebno da se održe zdravima. Ta potreba za stalnim motrenjem može dovesti do "izgaranja zbog dijabetesa", anksioznosti, opsesije i poremećaja prehrane kao što su anoreksija i dijabulimija. Neuzimanje točne količine inzulina može se pojaviti zbog mnogih razloga kao što su strah od hipoglikemije ili podcijenjeni unos ugljikohidrata; kada je povezana s kontrolom težine i događa se tijekom duljeg razdoblja, zove se dijabulimija. Poremećaji prehrane kod T1 šećerne bolesti doprinose slaboj kontroli dijabetesa, brzom razvoju sekundarnih komplikacija kao što su retinopatija i neuropatija, te povećane stope teške hipo-, hiperglikemije koja dovodi do dijabetičke ketoacidoze i smrtnosti u usporedbi s osobom s T1 bez poremećaja prehrane.</p>
Terapija inzulinom i mjerenje glukoze	<p>Zahtijeva ubrizgavanje više puta dnevno i preporučuje se testiranje razine glukoze u krvi 4 do 10 puta dnevno - kod buđenja, prije i poslije jela, prije i poslije tjelesne aktivnosti, prije vožnje, prije odlaska u krevet; ako osoba razvije blage bolesti poput prehlade ili želučane smetnje, to ne utječe značajno samo na kontrolu glukoze u krvi, već zahtijeva povećanje učestalosti testiranja glukoze u krvi; za one koji se već bore s fobijom od igle, to može biti ogroman napor i uzrokovati daljnje emocionalne i mentalne nedaće; potreba za stalnim ubadanjem prsta za testiranje glukoze u krvi je bolna i neugodna; diskriminacija na radnom mjestu kod obavljanje krvnih pretraga u javnosti, što rezultira ograničavanjem broja testiranja razina glukoze.</p>
Redoviti kontrolni pregledi na mjesečnoj i na 3, 6, 9 ili 12 mjesečnoj razini, ovisno o stabilnosti i složenosti njihovog dijabetesa	<p>Dok se dijabetes priznaje prema Zakonu o diskriminaciji osoba s invaliditetom, poslodavci i ustanove za obrazovanje često ne poduzimaju razumne prilagodbe. Pojedinci su izvijestili da su podvrgnuti postupcima provjere kompetencije ili stegovnim postupcima zbog razdoblja odsutnosti s posla zbog prisustvanja čestim sastancima povezanim s dijabetesom ili traženja liječenja podrške za komplikacije povezane s dijabetesom. Istraživanje provedeno 2017.g. od Diabetes Scotland otkrilo je da 65% ljudi s dijabetesom teško upravlja svojim stanjem na poslu. Istraživanje je pokazalo da 32% ispitanika smatra da "nije bilo vrlo lako" ili "nije bilo nimalo lako" odvojiti vrijeme tijekom radnog vremena za samoupravljanje njihovim stanjem glede testiranja krvi, uzimanja lijekova itd. Nadalje, 12% ispitanika je reklo da im je odbijeno vrijeme za prisustvovanje sastanku zdravstvene zaštite osoba s dijabetesom.</p>

Najzahtjevniji aspekti življenja s dijabetesom

Prevenција i upravljanje hipoglikemijom, osobito noćna hipoglikemija	<p>Ukoliko se ostavi neliječenom, teška hipoglikemija može dovesti do epi napadaja, kome, dugotrajnih neurodeficita, pa čak i smrti. Strah od hipoksije i anksioznost povezana s hipoglikemijom jedna je od najčešćih tema u pozivima na liniji za podršku u Velikoj britaniji, Diabetes UK Helpline, u fokus i skupinama za podršku, kao i na on-line forumima. Hipoglikemije su uznemirujuće ne samo za osobu koja živi s tim stanjem, već i za roditelje, supružnike i članove obitelji. Mogu biti teške i uznemirujuće za upravljanje, osoba može postati agresivna, razdražljiva, nekooperativna, nestabilna, zbunjena itd. Učinak i vrijeme potrebno za oporavak od teške hipoglikemije razlikuje se od pojedinca do pojedinca. U prosjeku može potrajati nekoliko sati prije nego što osoba može nastaviti normalne dnevne zadatke. Oporavak od noćne hipoglikemije može biti duži zbog poremećenog spavanja i duljine vremena kako bi se postigle sigurne ciljane razine. U nekim slučajevima osoba ne može biti u mogućnosti pohađati školu, fakultet ili sveučilište, tako da nedostaje vitalno obrazovanje; ili, ako su zaposleni, prisustvovati radu. Sve od toga može utjecati na postignuća, buduće izglede, sigurnost održavanja stalnog radnog odnosa i bliske odnose zbog financijske nesigurnosti.</p>
Potencijalni gubitak svjesnosti	<p>To često kod pojedinca dovodi do prekomjernog testiranja, povećavajući razinu glukoze u krvi iznad preporučenih (savjetovanih) ciljeva, čime se povećava rizik od mikro i makularnih vaskularnih oštećenja i ozbiljnih</p>

hipoglikemije	dugotrajnih komplikacija kao što su sljepoća, moždani udar, bubrežna bolest, neuropatija i amputacija; i/ili povlačenja iz društvenih događanja /interakcije zbog straha od hipoglikemijskih epizoda i mogućih posljedica (gubitak kontrole, prijem u bolnicu, ozljede zbog pada, diskriminacija i stigma).
----------------------	---

Opterećenje bolešću u različitim skupinama bolesnika

Mladi, predškolska i djeca rane dobi i obitelji	<p>Optimalno upravljanje, primjena inzulina i testiranje glukoze u krvi, te uravnoteženje inzulina i unosa hrane, zahtijevaju vještine u izračunu i spretnost; za mlade, djecu predškolske i rane dobi, dnevno upravljanje stanjima uglavnom se oslanja na intervenciju glavnog nositelja skrbi/roditelja; Roditelji često navode osjećaje krivnje, poricanja, ljutnje i tjeskobe kod dijagnoze - Zašto se to dogodilo? Je li moja krivnja? Kako ću se ja/mi nositi s tim? Obitelji se suočavaju s neočekivanim boravcima u bolnici, stalnim prilagodbama lijekova i promjenama načina života kako bi se nosile sa zdravstvenim komplikacijama dijabetesa. Jednostavne stvari kao što su izlazak, obiteljski događaji i blagdani zahtijevaju više planiranja što može dovesti do frustracije, ljutnje, ogorčenosti i više stresa. Obiteljska dinamika može se promijeniti zbog jednog člana obitelji koji dominira pažnjom drugih, uzrokujući osjećaje ljubomore, napuštanja itd. Napor za upravljanjem djetetom s dijabetesom, osobito u ranim mjesecima i godinama nakon dijagnoze, može uzrokovati poremećaj roditeljskih odnosa. Slično tome, roditelj s dijagnozom dijabetesa može zahtijevati pomoć od svoje djece što mijenja utvrđene obiteljske uloge.</p> <p>Roditelji male djece često prijavljuju prekinuto spavanje kroz dugotrajno razdoblje (godine) jer im moraju provjeravati razinu glukoze u krvi tijekom noći kako bi izbjegle životno ugrožavajuće hipoglikemije i, ako je potrebno, poduzmu korektivne mjere kao što su buđenje djeteta za testiranje krvi ili liječenje. Za samohrane roditelje ovaj napor može biti ogroman, može utjecati na roditeljsku sposobnost prisustvovanja poslu, zadržavanja zaposlenja itd. Djeca s dijabetesom mogu doživjeti izolaciju, depresiju, nespremnost na interakciju s vršnjacima zbog straha da ih ne bi razumjeli i da njihova situacija ne bi bila ozbiljno shvaćena. Dijabetes zahtijeva drugačiji, novi način života i obiteljsku dinamiku, gdje svatko treba igrati aktivnu ulogu. Brojne obitelji koje imaju srodnike s dijabetesom tipa 1 dijele istu emocionalno nabijenu reakciju na ovu kroničnu bolest kada saznaju dijagnozu. To nepovoljno utječe na njih tijekom prvih nekoliko tjedana/mjeseci nakon dijagnoze.</p> <p>Traumatizirani su upoznavanjem dijagnoze dijabetesa, izražavajući snažnu nevjericu i tugu. Neki od strahova s kojima se suočavaju povezani su sa stigmom nositelja dijabetesa unutar društva koja ponekad tjera osobu da izbjegava informiranje drugih, kao što su vršnjaci i školsko osoblje o tome. Tu je i stalan strah koji su doživjeli članovi obitelji je li osoba ispravno upravljala njegovim ili njezinim stanjem i komplikacijama kao što je tjelesna ozljeda koja bi se mogla pojaviti ako se ono ne kontrolira. Upravljanje dijabetesom djeteta velika je odgovornost i stalna briga koju treba pružiti. Kao roditelji, žele da njihova djeca s dijabetesom tipa 1 budu neovisna i nauče samostalno upravljati bolešću, međutim, njihov strah i tjeskoba o bolesti nikada ne blijedi. Većina obitelji želi djetetu dati najbolje, bilo da se radi o inzulinu, novim metodama očitavanja glukoze ili drugom. Ovo ponekad može staviti financijski teret na obitelj budući da su svi lijekovi za dijabetes skupi. To može rezultirati drugim stresovima koje neke obitelji ne mogu podnijeti.</p> <p>Veliki teret za pružatelje skrbi; ako je bolesnik djeteta mora biti dostupan većinu vremena, moraju uvesti više dnevnih zadataka u svoju rutinu i to može biti vrlo iscrpljujuće, i fizički i psihički; moraju biti svjesni da akutne komplikacije dijabetesa npr. hipoglikemija neprekidno mogu biti smrtonosne u svakom trenutku. Negativno iskustvo povezano s bolesti: bez potpore ustanova, škole, diskriminacije,</p>
--	--

	dijete nije moglo ići samo na školske izlete; roditelj mora ići s njim; strah od hipoglikemije; ogromne oscilacije tijekom djetinjstva; nije moguće sve jesti; obrazovanje školskog osoblja, djece, nisu mogli jesti sve vrste hrane; anksioznost, stres; ogroman teret za cijelu obitelj.
Dijabetes u trudnoći	Dijabetes (T1 i T2) može imati utjecaja na dobrobit majki tijekom trudnoće i ranog majčinstva. Tijekom trudnoće, kontrola glukoze u krvi može biti vrlo labilna. Trudnice mogu doživjeti nepredvidive varijacije u razinama glukoze u krvi. Da bi osigurala zdravlje i smanjila rizik od komplikacija povezanih s dijabetesom kako za majku tako i za bebu, važno je da majka održava razinu glukoze u krvi unutar sigurnog ciljnog raspona.
Posebne skupine bolesnika	Pojedinci s ograničenom spretnošću mogu naići na brojne izazove zbog nemogućnosti manipulacije inzulinskim bočicama, štrcaljkama ili spremnicima, do rukovanja trakama za mjerenje glukoze u krvi, korištenju mjerača glukoze i samoinjektiranja. Oni s ograničenom vidnom oštrinom mogu se suočiti sa sličnim izazovima koji zahtijevaju mjerače s većim prozorima za prikaz teksta i/ili zvučnim govornim proizvodima. Loša vidna oštrina može osobi otežati primjenu anti dijabetičkog liječenja, čineći ih ovisnim o pomoći treće strane. Za pojedince s teškoćama u govoru, pismenosti i računanju, potreba za razumijevanjem brojenja ugljikohidrata i omjera za usklađivanje unosa ugljikohidrata s dozom inzulina često je problematična i teško je svladati. Žene imaju i druge čimbenike kao što su komplikacije u trudnoći, menstruaciju (koja uzrokuje poremećaj razine glukoze), društvene čimbenike (kao da se ne osjećaju ugodno u vlastitoj koži) i još mnogo toga. Nedostatak svijesti u našim društvima također može uzrokovati probleme u upravljanju dijabetesom. Mnogo vremena ljudi se susreću s komentarima poput "dijabetes dobijete iz prehrane previše šećera", "to nije ozbiljna bolest, nije kao rak", "ne izgledate kao da imate dijabetes", "provodite dobru prehranu i vježbu, onda možete prestati uzimati inzulin", "jeste li sigurni da se ovdje želite ubosti?", "biste li stvarno trebali jesti to?", "Umro bih kada bi se morao ubosti" i još mnogo toga. Takvi komentari čine osobu s dijabetesom ljutitom ili tužnom. U rijetkim slučajevima, osjećaju se osposobljeni za obrazovanje drugih. Nijednom bolesniku koji živi s dijabetesom koji se liječi inzulinom nije lako. No, neke skupine - kao što su majke s dijabetesom koje su aktivne, u radnoj snazi, suočavaju se s problemom da ne poduzimaju dovoljno brige o sebi jer se brinu o cijelim užim i često čak i proširenim obiteljima. Djeca i adolescenti imaju tendenciju skrivanja od vršnjaka tijekom injektiranja inzulina ili provjere šećera u krvi, budući da ne žele od ostalih biti označene kao osobe koje nisu normalne.

Iskustva s trenutačno dostupnim zdravstvenim intervencijama:

Medicinski proizvodi za samopraćenje razine glukoze u krvi (SMBG)

Prednosti	Sastavna komponenta u upravljanju dijabetesom ovisnom o inzulinu; kao dio svakodnevnih rutine može pomoći u potrebnom načinu života i odabirima liječenja; pomaže u praćenju znakova hipoglikemije ili hiperglikemije i sprječava razvoj bilo kakvih dugotrajnih komplikacija. Stoga je neophodno da se pojedinca od početka pouči kako pravilno provesti test jer loša tehnika može dovesti do netočnih rezultata koji bi mogli dovesti do netočnog liječenja.
Nedostatci	Često testiranje može biti bolno, neprikladno i teško za postići zbog svakodnevnih radnih rutina pojedinca. Na primjer, učitelju nije uvijek praktično/jednostavno provesti SMBG ispred učenika, otići u sredini sata napraviti SMBG-u ili poduzeti odgovarajuće radnje ako mu se razina glukoze u krvi podiže/pada. Ljudima nije uvijek lako oprati ruke u svrhu testiranja kad su u

	<p>pokretu; problemi s ubodima u prst, bol, gubitak osjeta.</p> <p>SMBG s test trakama - nije dovoljno (samo 4 dnevno), neki problemi s proizvodom, vidljivi, nezgodni u nekim situacijama, vidljiva krv, ne znaju trend glukoze; problemi na vanjskoj vrlo niskoj temperaturi, na bazenu (krive vrijednost glukoze), indiskrecija; trendovi nisu vidljivi, stres od uboda prsta; ubodi u prste kao kratkoročna slika stanja; problemi s SMBG, bol, dezinfekcije ruku; problemi s malom količinom krvi, potrebno nekoliko uboda prstiju, problemi s otpadom, financijski, organizacijski problemi.</p>
Prepreke u pristupu	<p>Pristup osnovnim mjeračima i trakama podvrgnut je ograničenjima u nekim dijelovima Velike Britanije; ograničavanje pristupa osnovnim test trakama na osnovi fiskalne politike je i opasno za sigurnost bolesnika i za lažnu ekonomiju; postizanje čak i malog postotka smanjenja razine glukoze u krvi može imati značajno smanjenje rizika od razvoja sekundarnih komplikacija i poboljšati kvalitetu života bolesnika; za postizanje toga bitan je pristup odgovarajućim SMBG proizvodima i dovoljno test traka.</p>

Iskustva i očekivanja od medicinskih proizvoda koji se procjenjuju: medicinski proizvod za kontinuirano praćenje glukoze u stvarnom vremenu (engl. Continuous glucose monitoring, CGM real-time) i medicinski proizvod za "flash" praćenje glukoze (engl. flash glucose monitoring, FGM) kao osobni, samostalni sustavi u bolesnika s dijabetesom liječenih inzulinom

Iskustvo s rtCGM i FGM	<p>Više kontrole; poboljšani HbA1c; više očitavanja; manje stresa; više financijskog tereta jer je proizvod skup za obitelji koje si ga ne mogu priuštiti; nemaju svi proizvodi alarm koji vas savjetuje kada šećer u krvi ide opasno nisko/visoko, što većina roditelja traži za svoju djecu s dijabetesom; neke su osobe alergične na komponente koje ih prisiljavaju da prestanu koristiti proizvod; prsti više nisu bolni/utrnuti od svih napravljenih uboda; liječnici/zdravstveni djelatnici imaju jasnu sliku onoga kako treba prilagoditi inzulin ukoliko je potrebno; njegovateljima je jednostavno kad su u dvojbi (npr. tijekom noći), lako se može provjeriti bez buđenja djeteta; na primjer, ukoliko je potrebna operacija u općoj anesteziji, stručnjaci mogu kontinuirano provjeravati glukozu u krvi i imati jasnu sliku da li će glukozau krvi ići nisko visoko; bolja kvaliteta života s proizvodima; mnogo bolja kontrola s rtCGM ili FGM kada su prisutne velike oscilacije glukoze; bolja regulacija glukoze, bolje poznavanje utjecaja hrane na glukozu; bolji san, bolje reguliranje doze inzulina i preciznost; rtCGM ili FGM kao film; normalan život i kvaliteta, mogu se koristiti diskretnije; moraju biti pristupačni, život je mnogo bolje kontroliran; važni za djecu i mlade ljude, s pozitivnim utjecajem na pružatelje skrbi; pozitivan učinak i normalan život, spriječit će kronične komplikacije; troškovna učinkovitost će biti puno bolja; iskustvo s trenutno dostupnim medicinskim proizvodima; manje stresa; nema potrebe pikanja po noći, samo skenirate, bolja kvaliteta života; život postaje lakši; trend glukoze je od najveće važnosti; hipo-hiper-oscilacije, nema potrebe za velikim brojem uboda u prste, strelice i trendovi; obrazovanje, komunikacija, važnost inzulinskih pumpi; poimanje kada dolaze visoke ili niske razine glukoze, odgovarajuće reakcije; nije vidljiv, jednostavan za korištenje; pozitivan utjecaj i normalan život; više slobode za djecu i roditelje, više spokoja, više autonomije, važnost obrazovanja i motivacije; život postaje lakši i kvalitetniji, mogu se vidjeti trendovi i može se pravilno reagirati; veliki emocionalni i socijalni utjecaj, promjene u obrascima spavanja; bolja kvaliteta života; neovisnost, više kontrole i normalan život.</p>
	<p>Važnost edukacije, važnost alarma, problemi ukoliko su senzori izgubljeni, rtCGM ili FGM za različita razdoblja života, cijena bi trebala biti niža, proizvodi su vidljivi, ljudi moraju biti obrazovani i motivirani; mogu se pojaviti neispravnosti; medicinski proizvodi ne bi mogli biti dostupni, problemi vezani uz nedostupnost, nepristupačnost, financije, mogli bi se izgubiti u vodi, moraju biti odgovarajuće</p>

	zaštićeni, nema prave dostupnosti; trebaju biti dostupniji; cijena, mnoge obitelji nisu mogle platiti za takve proizvode; visoke cijene i nedostupnosti rtCGM i FGM medicinskih proizvoda.
rtCGM Prednosti	Proizvod daje podatke o tome kako glukoza u krvi može varirati kao odgovor na svakodnevne zadatke kao što su spavanje, nakon obroka, tjelesna aktivnost ili bolest. CGM je potencijalno koristan za sve osobe s dijabetesom, posebno onima koji su na terapiji višestrukim dnevnim injekcijama i korisnicima inzulinske pumpe. Neki proizvodi su integrirani s inzulinskom pumpom, sa sposobnošću da obustave isporuku inzulina ako u osobe razina glukoze pada. Rezultati s rtCGM nisu 100% pouzdani i potrebno je redovito testiranje glukoze u krvi. Ključni aspekt rtCGM-a je alarm koji upozorava na hipoglikemiju ili hiperglikemiju kod ljudi koji su izgubili svjesnost za hipoglikemiju; poboljšao je mnoge živote ljudi s dijabetesom tipa 1. To je zato što daje jasnu sliku o tome kakva je razina vaše glukoze u krvi 24 sata/7 dana, bez potrebe da ubadate vaše prste više puta dnevno. To ne oduzima puno vremena kao normalni mjerači, stoga, ljudi koji su zauzeti u školi, rade ili u svakodnevnom životu mogu provjeriti krv dok hodaju na sljedeće predavanje ili sastanak. Diskretno je i bezbolno. Može se odmah znati kada dolazi niska ili visoka glukoza i shodno tome se može postupati. Ovaj proizvod također poboljšava HbA1c jer mnogi ljudi češće počinje provjeravati glukozu i učiniti sve kako bi je zadržali u ispravnom rasponu. Proizvodi za samopraćenje predstavljaju veliku prednost u samoregulaciji dijabetesa. Oni pružaju specifičnije informacije u bilo kojem trenutku. To skida malo tereta i strah od nagle promjene u razinama glukoze u krvi i potrebu da stalno ubadate prste. Također može biti vrlo korisno za pružatelja skrbi koji se u svakom trenutku može informirati o statusu osobe čak i ako nije u blizini (većina proizvoda ima tu značajku). Na kraju, oni pomažu poboljšati samoupravljanje bolesću i izravno spriječiti komplikacije. Proizvod je vrlo jednostavan za uporabu i druge osobe s dijabetesom koje koriste proizvod su spremne pomoći drugima s postavkama proizvoda i pokazati im kako se koristi. Proizvod je također lako pokriti odjećom, a ako ne, to je mali senzor. Drugi ljudi koji ne znaju o čemu se radi, obično misle da je to proizvod koji vam pomaže prestati pušiti. Postojali su slučajevi kada su drugi željeli vidjeti što je to i uzeli ga osobi s dijabetesom. To je uzrokovalo prestanak rada senzora, pa je novac potrošen za njegovu kupnju izgubljen. Budući da ne postoji stvarna svijest o tome, mnogi ljudi ne znaju što je to i obično ne ispituju.
	<i>"Ukoliko su moje razine niske probudi me alarm ... Moj život je posve drukčiji, mogu napraviti planove ... ne želim se vratiti brizi da mogu otići u krevet i ne probuditi se" (Žena, 24 godine, živi s dijabetesom)</i> <i>"Tehnologija je učinila moj život s T1 dijabetesom boljim. To daje slobodu i povjerenje da upravljam mojim dijabetesom i uživam u životu".</i>
Nedostaci	Nije uvijek točan; ponekad i dalje treba provjeriti s uobičajenim čitačem glukoze u krvi; ali većinu vremena je točno. Proizvodi za samopraćenje predstavljaju veliku prednost u samoregulaciji dijabetesa; neki tinejdžeri ga ne nose tijekom ljeta tako da ga drugi ne vide; drugi ga mogu doživjeti kao "trn u oku", pogotovo kada ste dio proslave vjenčanja. Većina proizvoda za samopraćenje je vrlo jednostavna za korištenje, iako je postupak umetanja za neke može biti nešto kompliciraniji. Najveća prepreka ipak su troškovi korištenja takvog sustava jer ih u mnogim zemljama zdravstveno osiguranje ne nadoknađuje; proizvod treba kalibrirati svakih 12 sati.
FGM Prednosti	Korisnici pristupaju rezultatima skeniranjem senzora. Flash GM pokazuje ako se razina glukoze u krvi diže ili pada, dozvoljavajući korisniku da ranije poduzme korektivne mjere kako bi izbjegao hipoglikemiju ili hiperglikemiju. Flash GM se može koristiti za kratkotrajna ispitivanja razini glukoze kod pojedinca koji ima poteškoća u upravljanju svojim stanjem ili za dulje upravljanje dijabetesom. Oni koji koriste proizvod kažu da je "životna promjena"; nova tehnologija koja potencijalno mijenja život mnogim ljudima koji žive s dijabetesom. Oni koji koriste proizvod pokazali su da mogu vidjeti

	<p>jasan "smjer putovanja" u smislu razumijevanja kako njihov dijabetes utječe na razinu glukoze u krvi. Opisali su proizvod kao "diskretan", koji im omogućuje da lako očitaju razine glukoze u krvi u javnosti bez privlačenja previše pozornosti i/ili negativnih reakcija. Ljudi pokazuju da se osjećaju sigurnijima u upravljanju njihovim dijabetesom. Ljudi osjećaju olakšanje da ne moraju raditi toliko bolnih testova ubadanjem prstiju. Njegovatelji/roditelji mogu pratiti razine glukoze u krvi tijekom aktivnosti/spavanja bez nepotrebnog uznemiravanja/buđenja djeteta/osobe koja živi s dijabetesom; najkorisniji aspekt Flash GM proizvoda (Freestyle Libre) je strelica smjera koja im govori da li njihova glukoza u krvi raste ili pada.</p>
Nedostatci	<p>Flash GM nema ugrađen alarm kako bi upozorio korisnike na uspone i padove glukoze ili ustegnuo isporuku inzulina. Flash GM ne bi bio prikladan za one koji su nepovratno izgubili svjesnost o hipoglikemiji, što znači da ne mogu prepoznati kada su razine glukoze niske. CGM proizvodi koji pružaju alarme su prikladniji u ovoj skupini osoba koje žive s dijabetesom. Od korisnika se i dalje zahtijeva obavljanje "redovitih" SGBM, osobito ako su vozači (Flash GM nije prepoznat od strane nadležnog tijela za izdavanje licenci za vozila (engl. Driving Vehicle Licensing Authority, DVLA) u Velikoj Britaniji, trenutno nije dostupno u svim područjima Velike Britanije; mnogi ljudi su izabrali sami financirati kupnju tehnologije, ali to nije opcija za druge, posebno one koji žive u područjima višestruke neimaštine ili imaju niska primanja; mjesečni troškovi, budući da nisu obuhvaćeni zdravstvenim osiguranjem i to je najvažnije područje koje treba riješiti u budućnosti – učiniti ih dostupnijima; FGM se može izgubiti tijekom treninga ili u bazenu.</p> <p><i>"Imamo sreće što možemo priuštiti Libre, to je napravilo veliku razliku u stilu života moje kćeri i njezinoj dijabetičkoj skrbi. Nije u redu da oni koji si to ne mogu priuštiti, nemaju pristup takvoj tehnologiji koja mijenja život."</i></p>

Dodatne informacije za koje bolesnici smatraju da bi bile korisne HTA istraživačima s ciljem pomoći u procjeni vrijednosti zdravstvenih tehnologija, posebno rtCGM i FGM medicinskih proizvoda

Oni koji koriste SMBG proizvode trebaju biti sigurni da imaju pristup i slijede smjernice za upotrebu, redovito provjeravati opremu na bilo koje znakove oštećenja ili kvarove. Izbor SMBG proizvoda i provjera opreme za praćenje trebali bi se temeljiti na individualnoj potrebi i jednostavnosti korištenja. To uključuje raspravu o mogućnostima, donošenje dogovorenih zajedničkih odluka na temelju individualne potrebe. Konzultacije bi trebale raspraviti upotrebu i učestalost ispitivanja te dogovoriti ciljeve za razinu glukoze u krvi. Oni koji započinju s SMBG, rtCGM ili Flash GM trebaju dobiti strukturirano edukaciju kako bi se osiguralo da mogu maksimalno iskoristiti njihovu upotrebu i imati koristi od takve tehnologije. Zdravstveni stručnjaci koji rade s osobama koje žive s dijabetesom zahtijevaju osposobljavanje za korištenje tehnologije i trebat će razumjeti kako koristiti i tumačiti podatke o glukozi kako bi podržali bolesnike.

Ljudi koji koriste Flash GM i dalje trebaju redovito testiranje i trebat će odgovarajuće zalihe test traka za test ubodom prsta: ako se razina glukoze brzo mijenja; ako skenirane razine ne odgovaraju tjelesnim simptomima; ako čitač pokazuje nisku glukozu; da bi se zadovoljili trenutni zahtjevi Driving Vehicle Licensing Authority .

Flash GM se ne smije smatrati alternativom za kontinuirano praćenje glukoze (rtCGM). Ljudi koji zadovoljavaju smjernice i kriterije za korištenje rtCGM kod osoba s dijabetesom tipa 1, kako je jasno navedeno u kliničkim smjernicama, trebaju dobiti rtCGM. Pacijent bi trebao biti u mogućnosti izabrati izbor liječenja u suradnji s endokrinologom. To se posebno odnosi na ove sustave, npr. žele li unaprijed umjereni sustav ili onaj koji morate sami kalibrirati, mogućnost da alarmi budu ključni ili ne, itd. Bolesnici bi također trebali proći kroz edukacijski tečaj na početku korištenja tih proizvoda. Moraju biti svjesni da rade pogreške i da će naučiti što učiniti kada se pojavi neispravnost.

Ključne poruke bolesnika

Hipoglikemija (teška/umjerena) je jedan od najvažnijih i najizazovnijih elemenata povezanih s dijabetesom (T1 i T2). Hipoglikemija ima ogroman utjecaj na kvalitetu života osobe. Povezana je s troškom ne samo za nacionalni zdravstveni sustav u smislu resursa (ambulantni pozivi, primanja u bolnici, povećana duljina boravka povezana s lošim zbrinjavanjem pri primanju zbog razloga koji nisu povezani s dijabetesom), već i za pojedinca u smislu prouzročene stresa i tjeskobe, izgubljenih radnih dana, propuštenog obrazovanja i učinka na obiteljske odnose.

Trenutni medicinski proizvodi za samokontrolu glukoze u krvi (SMBG) pružaju samo kratkotrajni uvid (snimak) glukoze u krvi u jednoj točki vremena, a dobiveni rezultati ovise o vještinama/tehnikama i okolnostima korisnika. Medicinski proizvodi mogu proizvesti pogrešna očitavanja prouzrokovana nedostatcima u kalibraciji ili preciznosti testne trake (ograničeni rok trajanja) i nedostatkom optimalnih uvjeta za testiranje (npr. uređaji za pranje ruku). Postoji i mogućnost pogrešnog tumačenja rezultata očitavanja zbog nedostataka u veličini i konfiguraciji prozora zaslona.

Medicinskih proizvodi kao što su za medicinski proizvod za kontinuirano praćenje glukoze u stvarnom vremenu (engl. Continuous glucose monitoring, CGM real-time) i medicinski proizvod za "flash" praćenje glukoze (engl. Flash glucose monitoring, FGM) korisni su jer mogu pružiti sveobuhvatniju sliku kontrole i trendova glikemije. RtCGM medicinski proizvodi mogu upozoriti korisnike na nadolazeće epizode potencijalno onesposobljavajućih hipo- i hiperglikemija, osobito noću. Oni su osobito korisni kod bolesnika s gubitkom svjesnosti o hipoglikemiji. Podaci zabilježeni na takvim medicinskim proizvodima omogućuju osobama koje žive s dijabetesom i njihovim zdravstvenim profesionalcima da vide događaje, aktivnosti; ispituju njihov utjecaj na razinu glukoze u krvi i donesu zajedničke informirane odluke kako bi poboljšale samozbrinjavanje i kvalitetu života. Flash tehnologija je nova, ali iskustvo korisnika ukazuje da su, kada se integrira u normalnu/uobičajenu skrb, doprinosi kliničkoj i kvaliteti života značajni. Ovi doprinosi uključuju smanjenje potrebe za bolnim i nezgodnim praćenjem glukoze ubadanjem u prst; pomaganje osobama da bolje upravljaju svojim dijabetesom i uključuju ljude da sami upravljaju svojim stanjem; smanjenje stresa i anksioznosti za osobe s dijabetesom i njihove obitelji; smanjenje hipoglikemije i povećanje vremena u optimalnom rasponu; poboljšanje HbA1c kako bi se smanjio rizik od razvoja skupih komplikacija.

Potrebna je komparativna studija koja uspoređuje Flash GM i rtCGM kako bi nam pomogla da razumijemo prednosti Flash GM i njegove uloge u upravljanju dijabetesom, i T1 i T2.

Tehnologija povezana sa zbrinjavanjem dijabetesa se brzo razvija i stalno mijenja. Bitno je da svi budu oprezni, i sustavno ispituju informacije o potencijalnim rizicima i mogućnostima, tzv. Horizon scanning ovog područja, kako bi se osiguralo da usluge liječenja dijabetesa primjenjuju dokaze, prikladne su svrsi i omogućuju onima koji žive s dijabetesom da sami njime učinkovito upravljaju, izbjegnu nepotrebne komplikacije i dobro žive sa svojim stanjem.

Sadašnji medicinski proizvodi bili su dobri u proteklim godinama, ali s ovim današnjim brzim načinom života, oni su zastarjeli. Osobe liječene inzulinom trebaju ove nove medicinske proizvode kako bi imale bolji, kontroliraniji život. Tisuće ljudi ih koristi i sposobni su voditi "normalan" život, bez straha kakva je njihova krv, jer je u sekundi mogu diskretno provjeriti. Oni su izvrsni i trebaju biti dostupni svima tako da budu pristupačni i dostupni u različitim zemaljama.

4.7. Naknada troškova od strane nositelja zdravstvenog osiguranja

Status naknade troškova za rtCGM i FGM sustave za odrasle ili djecu samo s dijabetesom tipa 1 ili dijabetesom tipa 2 različit je u zemljama EU na nacionalnoj ili regionalnoj razini.

Status nadoknade troškova od strane nositelja zdravstvenog osiguranja za medicinske proizvode za kontinuirano praćenje glukoze u stvarnom vremenu (engl. Continuous Glucose Monitoring, real-time CGM, rtCGM) te medicinske proizvoda za tzv. "flash" praćenje glukoze odnosno praćenje glukoze skeniranjem senzora pomoću čitača (engl. Flash Glucose Monitoring, FGM) kao osobne, samostalne medicinske proizvode (A0021)

Izvor: Dokument podnesen od strane proizvođača – Dexcom [65]:

Pokrivanje troškova medicinskih proizvoda za kontinuirano praćenje glukoze u stvarnom vremenu (samostalno ili u kombinaciji s CSII): SAD: poslodavci i Medicare; UK: za dijabetes tip 1 kod odraslih osoba i prema povjerenstvima (engl. Clinical commissioning groups) za pojedinačni zahtjev za plaćanje; Švedska: prema regionalnim ponudama; Norveška: prema regionalnim ponudama; Francuska nacionalno od strane HAS-a od lipnja 2018. godine; Njemačka: puna naknada od 06. 09.2016.; Švicarska: od strane privatnih nacionalnih osiguravajućih društava; Italija potpuna naknada u regijama Piemonte, Friuli, Blozano, Toscana, Emilia-Romagna, Marche i Basalicata; djelomično pokrivanje troškova u regijama Sardinija i Lazio;

Pokrivanje troškova za (samostalni) rt-CGM: Španjolska: puna naknada u tri pokrajine; Belgija: potpuna naknada; Slovenija: pokrivanje troškova za pedijatrijske bolesnike; Nizozemska: pokriva samo IBN prema bolničkom DTS; Češka: djelomična naknada od listopada 2016. za prijemnike i odašiljače, bolesnici plaćaju 20-40% troškova liječenja; Australija: za pedijatrijske bolesnike; Slovačka: za pedijatrijsku populaciju, uz doplatu

bolesnika; Južnoafrička Republika: naknada troškova do dosega ograničenja štednje /doplata bolesnika; Izrael: pedijatrijski bolesnici.

Izvor: Dokument podnesen od strane proizvođača – Medtronic [68]:

Austrija: za dijabetes tipa 1; Belgija: potpuna naknada za tip 1, doplata bolesnika za dijabetes tipa 2; Češka: potpuna naknada za djecu s dijabetesom tipa 1, za odrasle 25% nadoplate bolesnika; Danska regionalno plaćanje/tender market); Finska: plaćanje/ tender market; Njemačka: pokriva nacionalni sustav za bolesnike s dijabetesom tipa 1 i tipa 2 na terapiji inzulinom; Irska: nacionalna pokrivenost troškova; Italija: naknada troškova na regionalnoj razini za bolesnike s dijabetesom; Nizozemska: naknada troškova nacionalnog sustava za dijabetes tip 1; Norveška: plaćanje/ tender market; Slovenija: plaćanje od strane nacionalnog sustava; Španjolska: plaćanje od strane nacionalnog sustava; Švedska: plaćanje/ tender market; Švicarska: plaćanje od strane nacionalnog sustava u osnovnom osiguranju za tip 1 dijabetesa; Ujedinjeno Kraljevstvo: Pokrivanje troškova prema preporukama smjernica.

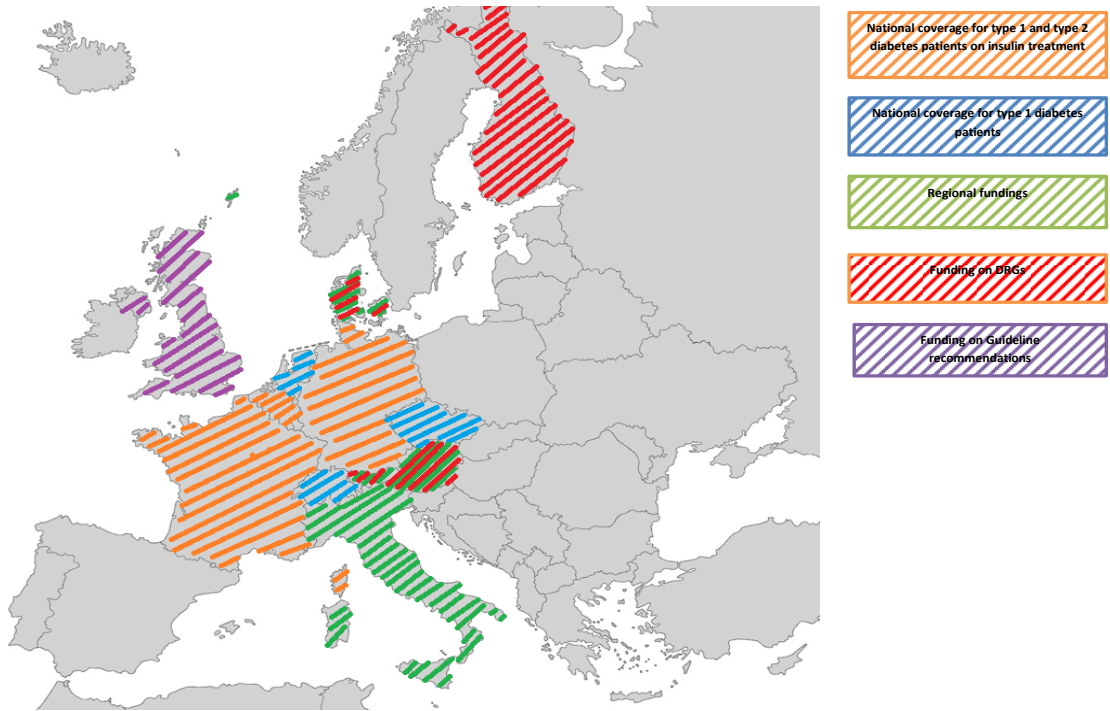
Izvor: Dokument podnesen od strane proizvođača – Abbott [70]:

FreeStyle Libre: Francuska, Austrija, Belgija, Luksemburg, Italija (ovisno o regijama), UAE Katar – Saudijska Arabija, Ujedinjeno Kraljevstvo, Švedska, Švicarska, Danska, Libanon: potpuna naknada za bolesnike s dijabetesom tipa 1 i 2 na terapiji inzulinom; Portugal, Izrael: potpuna naknada za dijabetes tip 1; Hrvatska: naknada troškova za bolesnike s dijabetesom tipa 1 koji imaju hipoglikemije; Finska, Njemačka: prema pojedinačnim ugovorima o plaćanju, ne na državnoj razini; Španjolska: u nekim regijama, posebno za pedijatrijske bolesnike; Norveška: za pedijatrijske bolesnike.

Na temelju podnesenih dokumenata od strane tri tvrtke proizvođača (Dexcom, Abbott i Medtronic) tablični i slikovni pregled statusa nadoknade troškova po zemljama prikazan je u nastavku. Detaljne tablice mogu se naći u Dodatku 2 izvornog dokumenta procjene na engleskom jeziku.

Pregled statusa nadoknade troškova po zemljama

Naknada troškova od strane nacionalnog sustava za bolesnike s dijabetesom tipa 1 i tipa 2 koji su na terapiji inzulinom	Naknada troškova od strane nacionalnog sustava za bolesnike s dijabetesom tipa 1	Regionalno plaćanje	Plaćanje na temelju DTS-a	Pokrivanje troškova na temelju preporuka smjernica
Njemačka, Belgija (uz nadoplatu bolesnika), Francuska (snažna indikacija)	Švicarska, Nizozemska, Češka (djelomično, uz nadoplatu bolesnika)	Austrija, Danska, Italija, Španjolska	Austrija, Danska, Finska	UK



4.8. Rasprava i zaključak

Populacija (uglavnom odrasle osobe) uključena u randomizirana klinička ispitivanja (engl. Randomized controlled trials, RCTs) su predstavnici bolesnika koji su obično uključeni u takva klinička ispitivanja (bolesnici sa šećernom bolešću tipa 1 i 2 tj. T1 i T2 DM). Većina ispitivanja uključivala je bolesnike s T1 DM [13,24,25,27,29-40], stoga se rezultati tih ispitivanja ne mogu primijeniti na bolesnike s T2 DM. Osnovne karakteristike pokazale su da su u studijama uključene slične skupine bolesnika. Mali broj pedijatrijskih bolesnika ispitan je u samo 1 RCT [31] i nije bilo RCT-a s analiziranim medicinskim proizvodima na bolesnicama u trudnoći. Studije su varirale u odnosu na dob bolesnika i tip DM, te kriterijima uključenja. Studije su procijenile različite rtCGM i FGM medicinske proizvode. U različitim studijama su različiti rtCGM medicinski proizvodi bili uspoređeni sa SMBG, uz samo jednu iznimku. Samo jedna mala studija izravne usporedbe (engl. Head-to-head study) uspoređivala je rtCGM i FGM [34]. Dva RCT-a su uspoređivala FGM sa SMBG, jedno u T1 i jedno u bolesnika s T2 DM [27,28].

U ovoj procjeni su u većini RCT-a kao tehnologije usporedbe uključeni najčešće korišteni, odobreni SMBG uređaji s CE oznakom.

Izbor ishoda bio je u skladu s kliničkim smjernicama (tj. promjene HbA1c od polazne vrijednosti do kraja studije, vrijeme provedeno u ciljnom glikemijskom rasponu, vrijeme provedeno u hipoglikemiji, vrijeme provedeno u hiperglikemiji, hipoglikemija i teški hipoglikemijski događaji, ishodi izvješteni od strane bolesnika (engl. Patient-reported outcome), mjerenja kvalitete života (engl. Quality of life, QoL) i zadovoljstvo korisnika) [1-9]. Većina uključenih RCT-ova izvijestila je o ovim ishodima [13,24-41]. Međutim, mjere ishoda jako su se razlikovale među studijama što je spriječilo grupiranje podataka (engl. Data pooling) u meta-analizi (MA je napravljena samo za jedan ishod (promjena HbA1c od polazne vrijednosti do kraja studije) [25,29]. Mortalitet nije bio određen kao ishod niti je prijavljen u nekom od RCT-ova uključenih u ovu procjenu. Hipoglikemija je različito izvještena u studijama, kao i mjera za zadovoljstvo korisnika i kvaliteta života. Bolesnici su bili praćeni od 8 tjedana do 12 mjeseci. Drugačije razdoblje praćenja također je spriječilo grupiranje rezultata. RCT-i su uključivali bolesnike širom svijeta u ambulantnom okruženju koje je reprezentativno za očekivanu upotrebu. Važno ograničenje u ovoj procjeni bilo je da meta-analiza nije bila moguća za većinu procijenjenih ishoda zbog metodološke i kliničke heterogenosti.

Svrha ovog projekta bila je zajednički napraviti procjenu zdravstvene tehnologije, tzv. Rapid REA, vezanu za sustave za kontinuirano mjerenje glukoze u stvarnom vremenu (rtCGM) i sustava za „flash“ mjerenje glukoze (FGM) (za medicinske proizvode s CE oznakama), primjenom EUnetHTA HTA Core Modela® za procjenu relativne učinkovitosti (engl. Relative Effectiveness Assessment, REA) [10,11] te nadalje inicirati lokalnu produkciju u različitim državama članicama koja će se temeljiti na ovoj procjeni. Naš sustavni pregled daje narativni sažetak najboljih dostupnih znanstvenih dokaza, bez davanja preporuka; to je prepušteno

nacionalnim/regionalnim i lokalnim postupcima procjene zdravstvenih tehnologija, procesima ocjenjivanja i odlučivanja.

Procjena medicinskih proizvoda je općenito izazovnije od procjene lijekova i to iz više razloga. Drummond i sur. 2009. navode šest posebnih razloga za to [42]. Procjena nefarmakološkog liječenja, uključujući medicinske proizvode, povlači za sobom specifična metodološka pitanja, poput poteškoća kod zasljepljivanja [42].

U EUnetHTA smjernicama "Terapeutski medicinski proizvodi" navedena su tri glavna čimbenika važna za procjenu relativne učinkovitosti u kojima se medicinski proizvodi razlikuju od lijekova: kratki životni ciklus i brz i pretežno inkrementalni razvoj; jača ovisnost korisnika o učinku liječenja te krivulja učenja; procjena dugoročnih učinaka za uređaje visokog rizika. Prva preporuka odnosi se na specifičnosti procjene zdravstvenih tehnologija kada se radi o medicinskim proizvodima, s obzirom na navode da procjena zdravstvenih tehnologija kada se radi o intervencijama medicinskim proizvodima treba općenito biti provedena pomoću u tom trenutku uspostavljenih metoda za pronalaženje, odabir, analizu, sintezu i tumačenje dokaza o kliničkoj učinkovitosti; potreba za specifičnim metodama uglavnom proizlazi iz inkrementalnog razvoja medicinskih proizvoda i njihove ovisnosti o korisniku i kontekstu te nekih implikacija fizičkog načina djelovanja [119]. Ako je zasljepljivanje nemoguće, preporučuje se barem zasljepljena procjena krajnjeg ishoda.

U 2017. godini objavljeno je *Proširenje CONSORT izjave za randomizirana kontrolirana ispitivanja nefarmakoloških liječenja* s ciljem da pomogne autorima povećati transparentnost njihovih izvješća te da se olakša točna interpretacija rezultata istraživanja [43]. Dvije od tri nove stavke odnose se na opisivanje pokušaja da se ograniči pristranost ako zasljepljivanje nije moguće i načina na koji se ocjenjuje ili poboljšava pridržavanje protokola kod sudionika intervencije. Zasljepljivanje je jedan od važnih čimbenika koji se procjenjuju uz pomoć alata za procjenu rizika pristranosti (engl. Risk of Bias RoB) [43]; ako nema napismeno zabilježenih pokušaja ograničavanja pristranosti u slučajevima kada zasljepljivanje nije moguće, rizik pristranosti će biti opisan kao visok.

Schnell-Inderst i sur. 2018 napravili su pregled postojećih smjernica o metodama za procjenu komparativne učinkovitosti terapijskih medicinskih proizvoda te su razvili deset preporuka za procjenu [120], uzimajući u obzir složeniji sustav intervencije, njezin brz inkrementalni razvoj, ovisnost učinaka liječenja o kontekstualnim čimbenicima te znanje korisnika. Isti su autori objavili preporuke za primarne studije u kojima se procjenjuju terapijski medicinski proizvodi kako bi se poduprlo poboljšanje baze dokaza za procjene zdravstvenih tehnologija [121]. Motte i sur. 2017 su zaključili da niti jedna od postojećih smjernica za izvješćivanje nije potpuno prikladna za medicinske proizvode za implantaciju [122].

Još jedan važan izazov predstavlja činjenica da ispitivanja u kojima se procjenjuju medicinski proizvodi često nisu standardizirana u pogledu metodologije i korištenih kliničkih ishoda,

iako to može varirati ovisno o terapijskom području. U našem slučaju ovo je predstavljalo glavni problem i u velikoj mjeri je ograničilo objedinjavanje podataka u meta-analizi.

GRADE pristup je sustav za ocjenjivanje kvalitete dokaza u sustavnim pregledima i drugim sintezama dokaza (kao što su procjene zdravstvenih tehnologija i smjernice) te sustav za ocjenjivanje preporuka u zdravstvu [44]. Prema GRADE Priručniku, recenzenti bi trebali pružiti sveobuhvatni sažetak dokaza, ali obično ne bi trebali uključivati preporuke vezane uz zdravstvenu skrb. Odvajanje prosudbi o kvaliteti ili pouzdanosti dokaza od prosudbe o snazi preporuka je važno jer se i smjer i snaga preporuka mogu mijenjati nakon što se uzmu u obzir i drugi čimbenici osim snage dokaza, kao što su implikacije vezane uz iskorištavanje resursa, kapital, prihvatljivost i izvedivost alternativnih strategija upravljanja [44].

TEC i CUR domene

Niz različitih sustava za kontinuirano mjerenje glukoze u stvarnom vremenu (CGM) je dostupno zadnjih 10 godina. Broj medicinskih proizvoda za mjerenje glukoze dostupan na tržištu ubrzano raste, s obzirom na razvoj novih medicinskih uređaja te razvoj novih generacija postojećih uređaja koji se poboljšavaju i pružaju više mogućnosti za korisnika [4,140,141].

Osobe s dijagnosticiranim dijabetesom tipa 1, tipa 2 ili gestacijskim dijabetesom koji su voljni i sposobni pratiti i kontrolirati svoj dijabetes ciljna su populacija ove procjene. Hipoglikemija i nesvjesnost o hipoglikemiji prepoznate su kao važni ograničavajući čimbenici u kontroli glikemije kod bolesnika s dijabetesom tipa 1 i tipa 2 [89]. Hipoglikemija može biti neugodna ili zastrašujuća za bolesnike s dijabetesom. Teška hipoglikemija može biti prepoznata ili neprepoznata te može rezultirati gubitkom svijesti, napadajima, komom ili dovesti čak do smrti. Klinički značajna hipoglikemija može uzrokovati akutnu štetu osobi s dijabetesom ili drugim osobama, pogotovo ako uzrokuje padove, prometne nezgode ili druge ozljede. Vrlo mala djeca s dijabetesom tipa 1 i starije osobe, uključujući one s dijabetesom tipa 1 i dijabetesom tipa 2, prepoznati su kao posebno osjetljive skupine u pogledu klinički značajne hipoglikemije zbog njihove smanjene sposobnosti da prepoznaju simptome hipoglikemije i učinkovito iskomuniciraju svoje potrebe [89].

Smrtnost zbog hipoglikemije procjenjuje se u rasponu od 4 do 10 posto smrti bolesnika s dijabetesom tipa 1. Stope smrtnosti zbog hipoglikemije kod dijabetesa tipa 2 nisu poznate u ovome trenutku, ali je fatalna hipoglikemija dokumentirana kod dijabetesa tipa 2. Teška hipoglikemija također može biti povezana s povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti u bolesnika s dijabetesom tipa 2. Ponavljajuća teška hipoglikemija povezana je s kognitivnim oštećenjem kod djece ili starijih osoba s dijabetesom. Noćna hipoglikemija je poseban problem koji može dovesti do poremećaja spavanja i kašnjenja u korekciji hipoglikemije [17]. Nesvjesnost o hipoglikemiji mogla bi ozbiljno utjecati na kontrolu dijabetesa i kvalitetu života [89].

Ishodi u domeni kliničke učinkovitosti

Uključili smo 12 randomiziranih kontroliranih ispitivanja koja su izvještavala o korištenju CGM uređaja (kao samostalnih uređaja ili u kombinaciji s inzulinskom pumpom) i FGM uređaja u usporedbi sa samokontrolom glukoze u krvi (SMBG-om). Detektirana je samo jedna mala studija s direktnom međusobnom usporedbom rtCGM i FGM sustava tijekom perioda praćenja od 8 tjedana [34]. Zbog heterogenosti populacija, intervencija i ishoda, meta-analiza je provedena samo za jedan ishod, tj. promjenu HbA1c od početka do kraja studije, objedinjavanjem podataka iz 2 randomizirana kontrolirana ispitivanja (DIAMOND i GOLD) [25,29]. Naš sustavni pregled daje narativni sažetak. Važno je napomenuti da krajnji ishodi u našoj procjeni nisu označeni kao primarni ili sekundarni krajnji ishodi, za razliku od uključenih primarnih studija. Slijeđen je format EUnetHTA Core Modela [10], a prioritet krajnjih ishoda u ovoj procjeni proveo je EUnetHTA tim za procjenu.

Rizik pristranosti je bio značajan u svim randomiziranim kontroliranim ispitivanjima i na razini studija i na razini ishoda. Pouzdanost dokaza varirala je od umjerene u slučaju promjena HbA1c od početka do završetka studije (dva randomizirana kontrolirana ispitivanja DIAMOND i GOLD) [25,29], do niske ili vrlo niske za ostale ishode kao što su vrijeme provedeno u normo- i hipoglikemiji, hipoglikemija i epizode teške hipoglikemije, kvaliteta života i zadovoljstvo korisnika te lokalni neželjeni događaji.

Promjene vrijednosti HbA1c od početka do kraja ispitivanja

Meta-analiza podataka objedinjenih iz 2 randomizirana kontrolirana ispitivanja (na bolesnicima s dijabetesom tip 1 na MDII terapiji) u kojima su uspoređeni CGM i SMBG (Beck 2017 i Lind 2017) [25,29] pokazala je statistički značajnu korist CGM u smanjenju razina HbA1c (heterogenost među uključenim randomiziranim kontroliranim ispitivanjima bila je niska). Primjena CGM sustava je dovela do statistički značajnog smanjenja razina HbA1c u odnosu na SMBG u većini studija, uključujući bolesnike na MDII terapiji (Beck 2017, Ruedy 2017, Lind 2017, Beck 2017) [25,26,29,37] te u dvije studije u koje su uključeni bolesnici na terapijama s MDII i CSII (Battelino 2011, Rivelino 2012) [24,36]. U jednoj studiji na bolesnicima na terapiji s MDII (Heinemann 2018) [13], dvije studije s bolesnicima na terapijama s MDII ili CSII (Mauras 2012; van Beers 2016) [31,38] te u jednoj studiji u koju su uključeni bolesnici na terapiji s CSII (Ly 2013) [30] nisu utvrđene statistički značajne razlike. Osim toga, nije pronađena statistički značajna razlika u jednoj studiji koja direktno međusobno uspoređuje CGM i FGM sustave (Reddy 2018) [34] te u dva randomizirana kontrolirana ispitivanja u kojima se uspoređuju FGM i SMBG u bolesnika s dijabetesom tipa 1 (Bolinder 2016) [27] i u bolesnika s dijabetesom tipa 2 (Haak 2017) [28] koji su na terapiji s MDII ili CSII.

Četiri studije na bolesnicima sa smanjenom svjesnošću hipoglikemijom (Heinemann 2018, Van Beers 2016, Ly 2013, vezane uz usporedbu rtCGM i SMBG te Reddy 2018, u kojem se uspoređuju CGM i FGM) [13,30,34,38] također nisu pokazale statistički značajnu razliku

između intervencijske i kontrolne grupe, ali u tim studijama promjena u vrijednosti HbA1c nije bila primarni ishod, a sudionici su odabrani na temelju narušene svjesnosti o hipoglikemiji ili temeljem prethodno zabilježenih teških epizoda hipoglikemije.

Vrijeme provedeno u ciljanom glikemijskom rasponu

Rezultati iz tri randomizirana kontrolirana ispitivanja u kojima su uspoređivani rtCGM i SMBG (Beck 2017, van Beers 2016 i Battelino 2011) [24,25,38] favorizirali su kontinuirano mjerenje glukoze u odnosu na kontrolu ($p < 0,05$). Pouzdanost dokaza varirala je od niske do vrlo niske. U jednom ispitivanju s direktnom međusobnom usporedbom rtCGM i FGM sustava nakon razdoblja praćenja od 8 tjedana (Reddy i sur., 2017) [34] nije zabilježena statistički značajna razlika. Isto je bilo za FGM u usporedbi sa SMBG u bolesnika s dijabetesom tipa 2 (Haak et al 2017 REPLACE) [28]. U bolesnika s dijabetesom tipa 1, Bolinder i suradnici (Bolinder 2016 IMPACT) [27], zabilježili su statistički značajno povećanje u intervencijskoj grupi u usporedbi s kontrolnom grupom nakon 6 mjeseci.

Vrijeme provedeno u hiperglikemiji

U istraživanjima koja su uspoređivala rtCGM i SMBG, vrijeme provedeno u hiperglikemijskom rasponu bilo je statistički značajno smanjeno upotrebom rtCGM sustava u bolesnika s dijabetesom tipa 1 u jednoj studiji (Beck 2017) [25], ali ne i u drugoj studiji (Heinemann 2018) [13]. Dvije su studije ostale bez jasnog zaključka: jedna na bolesnicima s dijabetesom tipa 1 (Lind 2017) [29] i jedna na bolesnicima s dijabetesom tipa 2 (Beck 2017) [26], budući da nije navedena p-vrijednost. Nisu pronađene statistički značajne razlike u jednoj maloj studiji koja je uspoređivala CGM s FGM (Reddy i sur., 2018) [34], kao ni u jednom randomiziranom kontroliranom ispitivanju u kojem su uspoređivani FGM i SMBG u bolesnika s dijabetesom tipa 2 (Haak et al 2017 REPLACE) [28,41]. Statistički značajne razlike su zabilježene u randomiziranim kontroliranim ispitivanjima koja su uključivala bolesnike s dijabetesom tipa 1 za ovu usporedbu (Bolinder et al 2016). [27].

Vrijeme provedeno u hipoglikemiji te hipoglikemija i teške epizode hipoglikemije

Za usporedbu rtCGM sa SMBG-om, statistički značajni rezultati favorizirali su rtCGM u ispitivanjima na bolesnicima na terapiji s MDII (Beck 2017, Heinemann 2018) [13,25], na bolesnicima na terapijama s MDII ili CSII (van Beers 2016, Battelino 2011) [38,24] i na bolesnicima na terapiji s CSII (Ly 2013) [30]. Razlika nije bila statistički značajna u jednoj studiji (Mauras 2012) [31] te nije objavljena u drugoj studiji (Lind 2017) [29]. Pouzdanost dokaza varirala je od niske do vrlo niske. U jednoj maloj studiji u kojoj se direktno uspoređuju rtCGM i FGM (Reddy i sur., 2017) [34], kao i dva randomizirana kontrolirana ispitivanja koja su uspoređivala FGM i SMBG u bolesnika s dijabetesom tipa 1 i u bolesnika s dijabetesom tipa 2 (Bolinder i sur. 2016; Haak i sur. 2017) [27,28], zabilježeno je statistički značajno skraćanje vremena u hipoglikemiji u intervencijskim grupama.

Postoji statistički značajna razlika u hipoglikemijskim epizodama između rtCGM i kontrolnih grupa u bolesnika na terapiji s MDII (Riddlesworth i sur. 2017 i Heinemann i sur. 2018) [13,35], kod kombinacije bolesnika na terapiji s MDII ili CSII (van Beers 2016) [38] i bolesnika na terapiji s CSII procijenjenih odvojeno (Ly 2013) [30], ali ne i u studijama Battelino i sur. 2011, Mauras i sur. 2012 i Rivelino i sur. 2012 [24,31,36].

Jedna mala studija u kojoj su direktno uspoređeni rtCGM i FGM (Reddy i sur., 2017) [34], kao i dva randomizirana kontrolirana ispitivanja (Bolinder 2016; Haak 2017) [27,28] na bolesnicima s, redom, dijabetesom tipa 1 i dijabetesom tipa 2 i usporedbom FGM i SMBG, izvješteno je o statistički značajnom smanjenju teških hipoglikemijskih epizoda u intervencijskoj skupini.

Četiri su studije uključivale bolesnike s dijabetesom tipa 1 s nesvješćenošću hipoglikemijskih epizoda ili prethodnim teškim hipoglikemijskim epizodama: u tri su uspoređeni rtCGM i SMBG (Heinemann 2018 na MDII bolesnicima, Ly 2013 na CSII bolesnicima i van Beers 2016 u objedinjenoj populaciji bolesnika na MDII i CSII terapijama) [13,30,38] dok su u jednoj studiji direktno međusobno uspoređivani rtCGM i FGM (Reddy i sur., 2017) [34], a pokazale su statistički značajne rezultate u korist rtCGM u smislu vremena provedenog u hipoglikemiji, kao i broja samih hipoglikemija i teških hipoglikemijskih epizoda. Ovi rezultati (s niskom ili vrlo slabom pouzdanosti dokaza) imaju visoki klinički značaj za obje populacije bolesnika, i na terapiji s MDII i na terapiji s CSII, jer oba stanja predisponiraju takve bolesnike na buduće epizode hipoglikemije [123,124]. Karges i suradnici su 2017 objavili rezultate o povezanosti terapije inzulinskom pumpom u usporedbi s inzulinskom injekcijskom terapijom s teškom hipoglikemijom, ketoacidozom i kontrolom glikemije kod djece, adolescenata i mladih odraslih osoba s dijabetesom tipa 1, ali u tom istraživanju nije analizirana upotreba rtCGM [125].

U travnju 2018. godine objavljeni su rezultati istraživanja GOLD-3 (Olafsdottir i suradnici), koji pokazuju da rtCGM smanjuje vrijeme provedeno u kako noćnoj tako i u dnevnoj hipoglikemiji kod osoba s dijabetesom tipa 1 liječenim terapijom s MDII te rezultira poboljšanim samopouzdanjem povezanim s hipoglikemijom, osobito u društvenim situacijama, što doprinosi većem blagostanju i kvaliteti života [126].

Ishodi izvještavani od strane bolesnika, mjere kvalitete života (QoL) i zadovoljstvo korisnika

Rezultati su bili nedosljedni u svim studijama, vjerojatno zbog razlika u vrstama ishoda i/ili alata za istraživanje. Pouzdanost dokaza za ove ishode varirala je od niske do vrlo niske.

Niti jedan od sustavnih pregleda pronađenih u našoj literaturnoj pretrazi nije se mogao iskoristiti i ažurirati zbog drugačijeg okvira procjene i različitih zdravstvenih tehnologija dostupnih na tržištu u vrijeme procjene [Pickup 2011; Langendam 2012; Yeh 2012; Riemsma 2017; Ontario HTA 2018]. Najnoviji sustavni pregled [Ontario HTA 2018] pokazao je da je rtCGM (uključeni su Medtronic ili Dexcom uređaji koji su uključeni u recenzirane publikacije od 2010.) bio učinkovitiji od SMBG u kontroli dijabetesa tipa 1 za neke ishode, kao što su

vrijeme provedeno u ciljnom rasponu glukoze i vrijeme provedeno izvan ciljnog raspona glukoze (umjerena pozdanost ovih dokaza). Autori su bili manje sigurni da će rtCGM smanjiti broj teških hipoglikemijskih epizoda. Budući je okvir te procjene bio ograničen na rtCGM uređaje proizvođača s dobivenom dozvolom (Health Canada Licences), u trenutku pisanja procjene, uređaji kao što su Dexcom SEVEN i Abbott FreeStyle Navigator nisu bili uključeni u taj HTA.

Riemsma 2017 [129] SR zaključio je da je Veo sustav bolji od ostalih sustava za smanjenje hipoglikemijskih epizoda. Buduća ispitivanja na populaciji adolescenata i odrasloj populaciji, ali posebno u djece, trebala bi uključivati dulje razdoblje praćenja i procjene uz pomoć skale European Quality of Life-5 Dimensions i to u različitim vremenskim točkama.

Pickup 2011 [127] sustavni pregled i meta-analiza pojedinačnih podataka bolesnika (s primarnim ishodom u vidu konačnog postotka HbA1c i područja ispod krivulje hipoglikemije <3,9 mmol/L) tijekom bilo kojeg oblika terapije, nakon čega je uslijedila meta regresija jednog koraka istražujući determinante razine HbA1c u bolesnika te hipoglikemiju) rezultirali su zaključkom da je rtCGM povezan sa značajnim smanjenjem postotka HbA1c, koji je bio najveći u onih s najvišom vrijednosti HbA1c na početku, a najčešće su koristili senzore. Izlaganje hipoglikemiji također je smanjeno tijekom kontinuiranog praćenja glukoze.

Langendam 2012 [64] SR zaključio je da postoje ograničeni dokazi za učinkovitost primjene rtCGM u djece, odraslih i bolesnika sa slabo kontroliranim dijabetesom. Najveća poboljšanja u glikemijskoj kontroli zabilježena su za terapiju inzulinskom pumpom pojačanom sensorom u bolesnika sa slabo kontroliranim dijabetesom koji prije nisu koristili inzulinsku pumpu. Postoje naznake da veća mjera pridržavanja nošenja CGM uređaja poboljšava vrijednosti HbA1c u većoj mjeri. Yeh i suradnici (Yeh 2012) su zaključili da je kod kontrole glikemije rt-CGM superioran u odnosu na SMBG u odraslih osoba s dijabetesom tip 1 [28].

Parker i sur., 2018 [142] te Dunn i sur., 2018. [118] pokazali su da se vrijeme provedeno u normoglikemiji povećava kod korisnika rtCGM kako se povećava učestalost očitavanja glikemije, od kohorti s najmanjom učestalošću do kohorti s najvećom učestalošću očitavanja. RtCGM ne bi trebalo uvoditi kod bolesnika koji ih ne žele koristiti konzistentno i sustavno ili ih ne mogu koristiti na način koji im donosi dodatni učinak i korist [140].

Samo je jedno randomizirano kontrolirano ispitivanje uključivalo isključivo djecu [31]. Nisu pronađena randomizirana kontrolirana ispitivanja za procjenjivane medicinske proizvode s CE oznakom za primjenu tijekom trudnoće. Randomizirano kontrolirano ispitivanje, CONCEPTT, kojeg su objavili Feig i suradnici 2017 [130] je po prvi put prezentiralo činjenicu da je upotreba CGM sustava (Guardian REAL-Time ili MiniMed Minilinksystem, oba Medtronic, Northridge, CA) tijekom trudnoće u žena s dijabetesom tipa 1 bila povezana s poboljšanim ishodom neonatalnog zdravlja što je pripisano smanjenoj izloženosti majčinoj hiperglikemiji. Broj trudnica koje su trebale primjenu CGM-a kako bi se spriječila jedna novorođenačka komplikacija bio je šest za ishode: primanje neonatalne intenzivne njege te

za povećanu veličinu za gestacijsku dob, a osam za ishod - neonatalnu hipoglikemiju. U ovom multicentričnom međunarodnom ispitivanju autori su pokazali da su žene imale malo, ali značajno veće, smanjenje vrijednosti HbA1c nego što je zabilježeno u kontrolnih sudionika, uz povećano vrijeme u ciljnom rasponu, smanjenu hiperglikemiju i manje glikemijske varijabilnosti u trudnoći u 34-om tjednu.

Ishodi u domeni Sigurnost

Sve osim jedne uključene studije izvjestile su o neželjenim događajima [13,24-27,29-32,36-41]. U većini ispitivanja zabilježeni su sistemski ozbiljni neželjeni događaji te oni neželjeni događaji koji su se odnosili na tešku hipoglikemiju i ketoacidozu, no istraživači su utvrdili da većina njih nije bila povezana s intervencijom. U pet randomiziranih kontroliranih ispitivanja (3 povezana s FGM sustavom) [27-30,32] i 3 nerandomizirana kontrolirana ispitivanja (sva povezana s FGM sustavom) [39-41], zabilježeni su lokalni neželjeni događaji vezani uz uređaje (ili postupke). Prema Haaku i suradnicima 2017 [41], očekivani simptomi odnosili su se na one koji se tipično očekuju pri uporabi senzorskog uređaja i koji su jednaki simptomima koji se normalno pojavljuju kod mjerenja glukoze u krvi izvađenoj iz prsta, npr. bol, krvarenje, modrice, a koji se mogu riješiti bez medicinske intervencije.

Također su zabilježene i alergijske reakcije. Povezano s literaturnim podacima, Herman i sur. 2017 [131] su izvjestili u studiji serije slučajeva o alergijskom kontaktnom dermatitisu uzrokovanom primjenom FreeStyle Libre; svih 15 bolesnika (djeca i odrasli) su bili testirani, a reagirali su na ljepljivi dio senzora. Pokazalo se da je dvanaest bolesnika senzibilizirano na izobornil akrilat (prisutan u senzoru), prepoznat kao relevantni alergen. Neki bolesnici morali su prekinuti s uporabom uređaja, jer je jedino učinkovito rješenje bilo potpuno izbjegavanje ili znatno smanjenje izloženosti alergenu odgovornom za kontaktnu alergiju [132]. Alergijski kontaktni dermatitis ne smije se zamijeniti s iritacijom prilikom kontakta na mjestu primjene koja je povezana s osjećajem pečenja ili bockanja umjesto dubokog svrbeža [132]. Jadviscokova i sur. 2017 [133] su izvjestili da oko 18% bolesnika koji koriste CGM uređaje može patiti od reakcija preosjetljivosti dok su Schwensen i sur. 2016 [134] izvjestili o senzibilizaciji na etil cijanoakrilat iz Dexcom G4 Platinum senzora za glukozu.

Sve osim jedne uključene studije izvjestile su o neželjenim događajima. U studiji Reddy 2018 [34] neželjeni događaji nisu ni spomenuti kao cilj ili ishod, niti su bili zabilježeni i nisu unaprijed određeni kao primarni ili sekundarni krajnji ishodi.

U uzorku randomiziranih kontroliranih ispitivanja analiziranih u studiji koju su objavili Huić i suradnici 2011 [135], u kojoj su druge tehnologije osim lijekova bile zastupljene u 30% ukupnog uzorka, teški i neteški neželjeni događaji spomenuti su u više od 80 % objavljenih članaka.

Izvrješćivanje o neželjenim događajima trebalo bi biti provedeno u skladu sa smjernicama za izvrješćivanje temeljenom na dokazima, specifično prema Proširenju CONSORT izjave o boljem izvrješćivanju o štetama u randomiziranim kontroliranim ispitivanjima i ispitivanjima

koja procjenjuju nefarmakološke intervencije [136], kao i prema PRISMA kontrolnoj listi vezano uz sigurnost [137]. Jasno je da su potrebne nove preporuke za poboljšanje izvještavanja o neželjenim događajima vezanim uz medicinske proizvode u publikacijama o kliničkim ispitivanjima, poput onih nedavno objavljenih o farmaceutskim proizvodima [138].

Uključivanje bolesnika u ovu procjenu

U našoj procjeni, odrasli i djeca s dijabetesom tip 1 naveli su vrlo pozitivno iskustvo s rtCGM i FGM sustavima. Život im je postao lakši, uz bolju kvalitetu. Bolesnici su mogli vidjeti trendove glukoze čime im je omogućena ispravna reakcija. Korištenje tih sustava imalo je velik emocionalni i socijalni utjecaj, promijenilo je obrasce spavanja, omogućilo neovisnost i davalo više kontrole te je dovelo normalizaciji života. Naglašena je važnost edukacije i motivacije te su istaknute najvažnije prepreke, prije svega visoka cijena i nedostupnost ovih medicinskih proizvoda u nekim zemljama.

Lawton i sur. 2018 [139] izvršili su dubinsku analizu na ukupno 24 odrasle osobe, adolescenatima i roditeljima (na inzulinskim pumpama) koji su koristili CGM dulje od 4 tjedna. Utvrdili su da je CGM poslužio kao alat za osnaživanje zbog lakog pristupa podacima o razini glukoze u krvi. Strelice trendova omogućile su im da vide povećanje ili pad razine glukoze u krvi te pri kojoj brzini se ono odvija, što im je pak omogućilo da poduzmu preventivne mjere vezane uz hipoglikemiju ili hiperglikemiju te im je poslužilo kao pomoć u kratkoročnom planiranju životnog stila. Imajući podatke o razini glukoze u krvi na kontinuiranoj bazi, omogućeno im je da bolje razumiju kako hrana, aktivnosti i inzulin utječu na razine glukoze u krvi. Međutim, prepoznate su i neke poteškoće koje su se odnosile na kalibraciju, probleme s umetanjem i/ili uklanjanjem senzora te kvar uređaja. Što se tiče alarma, autori su utvrdili da bi isti moga prouzročiti frustracije i poremetiti san, ali s druge strane pružili bi utjehu i sigurnost pravovremenim upozoravanjem, pojačavajući osjećaj sigurnosti zbog mogućih hipoglikemija.

Zaključak

Temeljem narativnog sažetka sustavnog pregleda studija s visokim rizikom pristranosti i rezultatima dokaza umjerene do vrlo niske pouzdanosti, procijenjena upotreba rtCGM medicinskih proizvoda bila je povezana sa smanjenjem HbA1c u većini studija koje su uključivale bolesnike liječene s MDII i u dvije studije s bolesnicima liječenim s MDII i CSII; procijenjeni rtCGM i FGM medicinski proizvodi su, u usporedbi sa SMBG, bili povezani sa smanjenjem ishoda hipo- i hiperglikemije i poboljšanim zadovoljstvom u liječenju odraslih i djece s T1 ili T2DM. Nisu pronađeni RCT-ovi koji su ispitivali medicinske proizvode (s CE oznakom uključenih u ovu procjenu) u trudnoći. Samo je jedan RCT uključivao isključivo djecu [31], samo jedna studija je bila studija izravne usporedbe [34] i samo su četiri studije provedene na bolesnicima s oslabljenom svjesnošću hipoglikemije [13,30,34,38]. U RCT-ovima su bolesnici bili praćeni od 8 tjedana do 12 mjeseci. Zbog heterogenosti populacija, intervencija i mjera ishoda, meta-analiza je napravljena samo za jedan ishod, tj. promjenu

HbA1c od polazne vrijednosti do kraja studije (DIAMOND i GOLD studije) [25,29], i pokazala je statistički značajne rezultate u korist rtCGM sustava.

Sva četiri ispitivanja koja su uključivala T1DM bolesnike s nesvjesnošću hipoglikemije (IHA) ili prethodnim teškim hipoglikemijskim događajima, uključujući samo jednu studiju izravne usporedbe koja je uspoređivala rtCGM s FGM s praćenjem od 8 tjedana [34], pokazala su statistički značajne rezultate u korist rtCGM-a s obzirom na vrijeme provedeno u hipoglikemiji, kao i hipoglikemiju i teške hipoglikemijske događaje. Ovi rezultati (niske do vrlo niske pouzdanosti dokaza) imaju veliki klinički značaj i za bolesnike na MDII terapiji i za bolesnike s CSII, jer oba stanja preodređuju takve bolesnike budućim epizodama hipoglikemije.

Potrebne su daljnje izravne studije visoke kvalitete dugoročne relativne učinkovitosti i sigurnosti usporedbe rtCGM i FGM medicinskih proizvoda, posebno kod djece i u trudnoći. Odrasli, djeca i roditelji s T1 DM izrazili su vrlo pozitivna iskustva s rtCGM i FGM medicinskim proizvodima; pokazane su različite prednosti i najvažnije prepreke - visoke cijene i nedostupnost ovih medicinskih uređaja u nekim zemljama.

5. Troškovi i ekonomske analize

5.1. Troškovi i ekonomske analize u zdravstvu

Ekonomske analize u zdravstvu (poglavito analiza troška i učinkovitosti, engl. *CEA, Cost-Effectiveness Analysis*, odnosno analiza troška i probitaka, engl. *CUA, Cost-Utility Analysis*), čine jednu od domena procesa procjene zdravstvenih tehnologija te pridonose davanju nepristrane, stručne, objektivne i transparentne preporuke o opravdanosti primjene nove tehnologije ili zamjeni dosadašnje zdravstvene tehnologije u svrhu daljnjeg donošenja konačne objektivne odluke u zdravstvenoj politici. Njihov cilj je optimizirati troškovnu učinkovitost odnosno ostvariti najveću zdravstvenu korist po jedinici uloženi sredstava. Ekonomske analize važan su element procesa procjene zdravstvenih tehnologija u mnogim razvijenim zemljama već mnogo godina.

U Hrvatskoj ne postoji zakonska obveza izrade navedenih ekonomskih (analiza troška i učinkovitosti, engl. *CEA* ili analiza troška i probitaka, engl. *CUA*), već samo zakonska obveza izrade analize utjecaja na proračun, engl. *Budget Impact Analysis, BIA*.

S obzirom na njihovu važnost, i nepostojanje takvih smjernica u Hrvatskoj, u Hrvatskim smjernicama za procjenu zdravstvenih tehnologija nalaze se i smjernice za izradu *CEA* i *CUA*, nastale prilagodbom međunarodnih smjernica na nacionalnu razinu.

Preduvjet za izradu ekonomske evaluacije neke medicinske tehnologije jest postojanje detaljnog popisa troškova i koristi koji proizlaze iz određene medicinske tehnologije.

Troškovi koji se uzimaju u obzir u ekonomskim evaluacijama najčešće dijelimo na tri vrste: direktni medicinski troškovi, indirektni medicinski troškovi i indirektni troškovi gubitka produktivnosti (tj. troškovi vezani uz privremeni gubitak radne sposobnosti uzrokovani bolešću).

Analiza troška i učinkovitosti (engl. Cost-effectiveness analysis, CEA)

CEA se koristi kada želimo usporediti dvije ili više intervencija vezanih uz isti zdravstveni problem, ponajviše kada uspoređujemo intervenciju koja se trenutno primjenjuje s intervencijom koja je nova i potencijalno učinkovitija. Pitanje na koje CEA odgovara jest da li je nova intervencija ujedno i troškovno učinkovitija.

$$ICER = \frac{\text{trošak intervencije 1} - \text{trošak intervencije 2}}{\text{Ishod (učinak) intervencije 1} - \text{ishod intervencije 2}}$$

Omjer razlike između troškova i učinkovitosti dvije intervencije (ICER) može se usporediti s omjerima između drugih intervencija i tako rangirati intervencije prema njihovoj troškovnoj učinkovitosti. Troškovno je najučinkovitija intervencija ona s najnižim ICER-om.

Drugi, a ujedno i prihvaćeniji način evaluiranja rezultata CEA koriste tzv. granicu isplativosti. U praktičnom smislu, ICER se uspoređuje s određenom granicom isplativosti i ako je niži od zadane granice, intervencija se može smatrati troškovno učinkovitom.

$$ICER = \frac{\text{trošak intervencije 1} - \text{trošak intervencije 2}}{\text{Ishod intervencije 1} - \text{ishod intervencije 2}} < v$$

gdje v označava prag isplativosti. Najveći nedostatak CEA jest činjenica da se međusobno mogu usporediti samo intervencije s istim ili sličnim učinkom.

U Hrvatskoj ne postoji granica isplativosti (engl. ICER treshold).

Analiza troška i probitaka (engl. Cost-utility analysis, CUA)

U CUA, probitak zdravstvene intervencije izražava se pomoću jedinica probitaka. Učinak svih intervencija može se izraziti pomoću jedinica probitaka, što znači da se intervencije s vrlo različitim posljedicama mogu međusobno uspoređivati.

Jedinice su dakle zajednički, ne-monetarni, nazivnik svim zdravstvenim intervencijama, a najznačajniji oblik im je QALY (akronim punog naziva Quality-adjusted Life Year). QALY je mjera korisnosti ili vrijednosti određenog zdravstvenog stanja. Rezultat CUA jest:

$$ICER = \frac{\text{trošak intervencije 1} - \text{trošak intervencije 2}}{QALY 1 - QALY 2} < v$$

5.2. Sažetak publikacija ekonomskih analiza

Wan W et al. Cost-effectiveness of Continuous Glucose Monitoring for Adults With Type 1 Diabetes Compared With Self-Monitoring of Blood Glucose: The DIAMOND Randomized Trial. Diabetes Care. 2018;41(6):1227-34.

Kod odraslih bolesnika s dijabetesom tipa 1 liječenih višestrukim dnevnim injekcijama inzulina (unutar randomiziranog kontroliranog ispitivanja DIAMOND) rtCGM pokazao se troškovno učinkovitim u usporedbi sa SMBG uz granicu isplativosti od \$100 000/QALY, uz poboljšanu kontrolu glikemije i smanjenje blage i umjerene hipoglikemije.

Chaugule A, Graham C. Cost-effectiveness of G5 Mobile continuous glucose monitoring device compared to self-monitoring of blood glucose alone for people with type 1 diabetes from the Canadian societal perspective. J Med Econ. 2017;20(11):1128-35.

Kod odraslih bolesnika s loše reguliranim dijabetesom tipa 1, liječenih višestrukim dnevnim injekcijama inzulina, rtCGM (G5 Mobile CGM System; Dexcom, Inc., San Diego, CA) pokazao se troškovno učinkovitim u usporedbi sa SMBG, uz granicu isplativosti od 50 000 kanadskih dolara/QALY (ICER 33.789,00 kanadskih dolara/QALY).

Chaugule A et al. An Economic Evaluation of Continuous Glucose Monitoring for People with Type 1 Diabetes and Impaired Awareness of Hypoglycaemia within North West London Clinical Commissioning Groups in England. European Endocrinology. 2017;13(2):81–5.

Chaugule A i sur., 2017., učinjenom BIA-om ukazali su da uvođenje rtCGM kod bolesnika s tipom 1 dijabetesa melitusa koji su izgubili svjesnost hipoglikemije, ima samo minimalni

učinak na proračun, a zbog smanjenja troškova vezanih uz hipoglikemiju, smanjenja korištenja SMBG test traka, izbjegavanju komplikacija i korištenja inzulinske pumpe.

Huang et al. The Cost-Effectiveness of Continuous Glucose Monitoring in Type 1 Diabetes. Diabetes Care. 2010;33:1269–74.

Huang i sur. ukazali su na troškovnu učinkovitost rtCGM kod bolesnika s tipom 1 dijabetesa melitusa uz granicu isplativosti od \$100 000/QALY.

Health Quality Ontario. Continuous monitoring of glucose for type 1 diabetes: a health technology assessment. Ont Health Technol Assess Ser [Internet]. 2018 Feb;18(2):1-161. Available from: <http://www.hqontario.ca/evidence-to-improve-care/journal-ontario-health-technology-assessment-series>

Autori su prikazali primarnu ekonomsku analizu usporedbe rtCGM sa SMBG, uz ICER \$592,206 do \$1,108,812/QALY.

García-Lorenzo B et al. Cost-effectiveness analysis of real-time continuous monitoring glucose compared to self-monitoring of blood glucose for diabetes mellitus in Spain. Eval Clin Pract. 2018;24(4):772-81.

García-Lorenzo i suradnici nisu ukazali na troškovnu učinkovitost rtCGM u odnosu na SMBG kod T1DM i T2DM bolesnika u Španjolskoj (ICER €2 554 723 and €180 553 per QALY for T1DM and T2DM patients).

Conget I et al. Cost-effectiveness analysis of sensor-augmented pump therapy with low glucose-suspend in patients with type 1 diabetes mellitus and high risk of hypoglycemia in Spain. Endocrinol Diabetes Nutr. 2018;65(7):380-86.

Autori su pokazali da je, s obje perspektive (platitelja i društva), liječenje sustavom sensor-augmented pump therapy (SAP)/continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) plus real-time continuous glucose monitoring (RT-CGM) s low glucose suspend (MiniMed™ Veo™/) u usporedbi s CSII bez rtCGM sustava, u T1DM bolesnika s visokim rizikom hipoglikemije u Španjolskoj, troškovno učinkovit uz ICER €21,862/QALY.

Health Improvement Scotland (HIS). What is the clinical and cost effectiveness of Freestyle Libre® flash glucose monitoring for patients with diabetes mellitus treated with intensive insulin therapy? Evidence Note Number 81, July 2018.

Health Improvement Scotland (HIS) ukazao je na troškovnu učinkovitost FGM medicinskog proizvoda Freestyle Libre® kod bolesnika s dijabetesom tipa 1 i tipa 2 na intenziviranoj

terapiji inzulinom u odnosu na SMBG te dao preporuku ograničene primjene na bolesnike dijabetesom liječenih višestrukim dnevnim injekcijama inzulina ili inzulinskom pompom, a koji su suglasni s edukacijom vezanom uz primjenu proizvoda; koji su suglasni očitavati vrijednost glukoze ne manje od 6x dnevno; sami imaju (ili njihovi neformalni pružatelji skrbi) potrebno znanje i vještine u liječenju i upravljanju dijabetesom (prošli su strukturirani edukacijski program vezan uz dijabetes). ICER se kretao od £2,459 do £12,340/QALY u T1 DM te od £4,498 to £18,125/QALY u bolesnika s T2 DM.

5.3. Hrvatska

Ekonomске analize samo su dio HTA procjena. Provode se nakon dokaza relativne kliničke učinkovitosti i sigurnosti. Primarne potpune ekonomske analize kao što su analiza troška i učinkovitosti (engl. CEA) ili analiza troška i probitaka (engl. CUA) nisu zakonski obvezne u RH, a ne mogu se niti provesti zbog nepostojanja stručnjaka za iste. Zbog nedostatnog zakonskog okvira i nedostatnih financijskih sredstva nije moguće angažirati niti međunarodne stručnjake za provedbu istih. Rezultati primarnih ekonomskih analiza drugih zemalja nisu primijenjivi na razini Hrvatske. Naime rezultati primarnih analiza troškovne učinkovitosti različiti su ovisno o državama gdje su navedene analize provedene, a prema granicama isplativosti određene države. U RH zakonski je obvezna samo studija utjecaja na proračun Zavoda (engl. BIA), koja se inače provodi tek nakon prethodno učinjene primarne potpune ekonomske analize (CEA ili CUA).

Regulatorni okvir u Hrvatskoj omogućava sklapanje posebnog ugovora između podnositelja prijedloga i HZZO-a kojim se uređuju odnosi financiranja zdravstvenih tehnologija.

VI Literatura

Izvor: EUnetHTA JA3 zajednička procjena zdravstvene tehnologije “Continuous glucose monitoring (CGM real-time) and flash glucose monitoring (FGM) as personal, standalone systems in patients with diabetes mellitus treated with insulin”, Project ID: OTJA08”, https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/07/OTJA08_CGM-real-time-and-FGM-aspersonal2c-standalone-systems-in-patients-with-diabetes-mellitus-treatedwith-insulin.pdf

- [1] American Diabetes Association. Introduction:Standards of Medical Care in Diabetes – 2018.2018. S1-S2 p.
- [2] Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1631-40.
- [3] Pflutzner A, Klonoff DC, Pardo S, Parkes JL. Technical aspects of the Parkes error grid. *J Diabetes Sci Technol*. 2013;7(5):1275-81.
- [4] Rodbard D. Continuous Glucose Monitoring: A Review of Recent Studies Demonstrating Improved Glycemic Outcomes. *Diabetes technology & therapeutics*. 2017;19(S3):S25-s37.
- [5] National Institute for Health and Care Excellence. Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management. NICE guideline. 2015. Last updated: July 2016.
- [6] Mankin G. Freestyle Libre Flash Glucose Monitoring System. Regional Drug & Therapeutic Centre (Newcastle), Northern Treatment Advisory Group (NTAG). 2016.
- [7] Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European heart journal*. 2013;34(39):3035-87.
- [8] Obley A, Hackett R, Mosbaek C, King V, Shaffer W. Coverage guidance: Continuous glucose monitoring in diabetes mellitus. Portland, OR: Center for Evidence-based Policy, Oregon Health & Science University. 2017.
- [9] Wright N, Ng S, Agwu S, Adolfsson P, Drew J, Pemberton J, et al. ACDC Clinical Guideline. A Practical Approach to the Management of Continuous Glucose Monitoring (CGM)/Real-Time Flash Glucose Scanning (FGS) in Type 1 Diabetes Mellitus in Children and Young People Under 18 years. 2017.
- [10] European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). HTA Core Model. 2016.
- [11] European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness (REA) Assessments (4.2).2015.[cited 2017 Dec 10]. Available from. http://mekat.hl.fi/htacore/model/HTACoreModel_ForRapidREAs4.2.pdf
- [12] Forlenza GP, Argento NB, Laffel LM. Practical Considerations on the Use of Continuous Glucose Monitoring in Pediatrics and Older Adults and Nonadjunctive Use. *Diabetes technology & therapeutics*. 2017;19(S3):S13-s20.
- [13] Heinemann L, Freckmann G, Ehrmann D, Faber-Heinemann G, Guerra S, Waldenmaier D, et al. Real-time continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes and impaired hypoglycaemia awareness or severe hypoglycaemia treated with multiple daily insulin injections (HypoDE): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2018;391(10128):1367-77.
- [14] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Blood Glucose Monitors and Test Strips: A Review of the Comparative Clinical Evidence and Cost-Effectiveness. 2011.

- [15] American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(Supplement 1):S11-S24.
- [16] World Health Organization. Global report on diabetes. 2016.
- [17] Cryer PE. Management of hypoglycemia during treatment of diabetes mellitus. UpToDateMay 2018.
- [18] Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC medical research methodology*. 2014;14:135.
- [19] European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Updated EUnetHTA methodological Guidelines. 2015. [cited 2017 Dec 10]. Available from: <http://www.eunethta.eu/eunethta-guidelines>.
- [20] Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration. 2011. [updated 2011Mar; cited 2012 Dec 10] Available from. <http://handbook-5-1.cochrane.org/> .
- [21] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ (Clinical research ed)*. 2008;336(7650):924-6.
- [22] Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of clinical epidemiology*. 2011;64(4):401-6.
- [23] HTAi Patient Group Submission template – Non Medicines HTA. [cited 2012 Dec 10] Available from: <https://www.htai.org/interestgroups/patient-and-citizen-involvement/resources/for-patients-and-patient-groups/>.
- [24] Battelino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder J. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(4):795-800.
- [25] Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, Ahmann A, Bergenstal R, Haller S, et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections: The DIAMOND Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2017;317(4):371-8.
- [26] Beck RW, Riddlesworth TD, Ruedy K, Ahmann A, Haller S, Kruger D, et al. Continuous Glucose Monitoring Versus Usual Care in Patients With Type 2 Diabetes Receiving Multiple Daily Insulin Injections: A Randomized Trial. *Annals of internal medicine*. 2017;167(6):365-74.
- [27] Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kroger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2016;388(10057):2254-63.
- [28] Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline J-P, Rayman G. Flash Glucose-Sensing Technology as a Replacement for Blood Glucose Monitoring for the Management of Insulin-Treated Type 2 Diabetes: a Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial. *Diabetes Therapy*. 2017;8(1):55-73.
- [29] Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, Heise T, Bolinder J, Dahlqvist S, et al. Continuous Glucose Monitoring vs Conventional Therapy for Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Treated With Multiple Daily Insulin Injections: The GOLD Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2017;317(4):379-87.
- [30] Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *Jama*. 2013;310(12):1240-7.
- [31] Mauras N, Beck R, Xing D, Ruedy K, Buckingham B, Tansey M, et al. A randomized clinical trial to assess the efficacy and safety of real-time continuous glucose monitoring in the management of type 1 diabetes in young children aged 4 to <10 years. *Diabetes Care*. 2012;35(2):204-10.

- [32] Oskarsson P, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Krger J, Weitgasser R, Bolinder J. Impact of flash glucose monitoring on hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes managed with multiple daily injection therapy: a pre-specified subgroup analysis of the IMPACT randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2018;61(3):539-50.
- [33] Polonsky WH, Hessler D, Ruedy KJ, Beck RW. The Impact of Continuous Glucose Monitoring on Markers of Quality of Life in Adults With Type 1 Diabetes: Further Findings From the DIAMOND Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*. 2017;40(6):736-41.
- [34] Reddy M, Jugnee N, El Laboudi A, Spanudakis E, Anantharaja S, Oliver N. A randomized controlled pilot study of continuous glucose monitoring and flash glucose monitoring in people with Type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*. 2018;35(4):483-90.
- [35] Riddlesworth T, Price D, Cohen N, Beck RW. Hypoglycemic Event Frequency and the Effect of Continuous Glucose Monitoring in Adults with Type 1 Diabetes Using Multiple Daily Insulin Injections. *Diabetes Ther*. 2017;8(4):947-51.
- [36] Riveline JP, Schaepelynck P, Chaillous L, Renard E, Sola-Gazagnes A, Penfornis A, et al. Assessment of patient-led or physician-driven continuous glucose monitoring in patients with poorly controlled type 1 diabetes using basal-bolus insulin regimens: a 1-year multicenter study. *Diabetes Care*. 2012;35(5):965-71.
- [37] Ruedy KJ, Parkin CG, Riddlesworth TD, Graham C. Continuous Glucose Monitoring in Older Adults With Type 1 and Type 2 Diabetes Using Multiple Daily Injections of Insulin: Results From the DIAMOND Trial. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11(6):1138-46.
- [38] van Beers CA, DeVries JH, Kleijer SJ, Smits MM, Geelhoed-Duijvestijn PH, Kramer MH, et al. Continuous glucose monitoring for patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia (IN CONTROL): a randomised, open-label, crossover trial. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2016;4(11):893-902.
- [39] Bailey T BB, Christiansen MP, Klaff LJ, Alva S. . The Performance and Usability of a Factory-Calibrated Flash Glucose Monitoring System. *Diabetes Technol Ther* 2015;;17(11):787-94.
- [40] Edge J, Acerini C, Campbell F, Hamilton-Shield J, Moudiotis C, Rahman S, et al. An alternative sensor-based method for glucose monitoring in children and young people with diabetes. *Archives of disease in childhood*. 2017;102(6):543-9.
- [41] Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Use of Flash Glucose-Sensing Technology for 12 months as a Replacement for Blood Glucose Monitoring in Insulin-treated Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther*. 2017;8(3):573-86.
- [42] Drummond M, Griffin A, Tarricone R. Economic evaluation for devices and drugs – same or different? *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2009;12(4):402-4.
- [43] Boutron I, Altman DG, Moher D, Schulz KF, Ravaud P. CONSORT Statement for Randomized Trials of Nonpharmacologic Treatments: A 2017 Update and a CONSORT Extension for Nonpharmacologic Trial Abstracts. *Annals of internal medicine*. 2017;167(1):40-7.
- [44] Schünemann H, Brožek J, Guyatt G, Oxman A, The GRADE Working Group. GRADE Handbook for Grading Quality of Evidence and Strength of Recommendations. Available from: gdtguidelinedevelopmentorg/app/handbook/handbookhtml. Updated October 2013.
- [45] Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS medicine*. 2009;6(7):e1000100.

- [46] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ (Clinical research ed)*. 2003;327(7414):557-60.
- [47] Whitlock EP, Lin JS, Chou R, Shekelle P, Robinson KA. Using existing systematic reviews in complex systematic reviews. *Annals of internal medicine*. 2008;148(10):776-82.
- [48] Robinson KA, Whitlock EP, O'Neil ME, Anderson JK, Hartling L, Dryden DM, et al. *AHRQ Methods for Effective Health Care. Integration of Existing Systematic Reviews*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014.
- [49] Dexcom. G4[®] PLATINUM CGM System, User's guide.
- [50] Dexcom. Dexcom G5[®] Mobile CGM System. User's guide.
- [51] Dexcom. Dexcom G6[®] CGM System. User's guide.
- [52] Abbott. Freestyle Navigator II[®] Continuous Glucose Monitoring System User's Manual.
- [53] Medtronic. GuardianTM Connect Transmitter Instructions for use.
- [54] Medtronic. EnliteTM Sensor Instructions for use.
- [55] Senseonics. Eversense User Guide – A guide for using the Eversense Continuous Glucose Monitoring System. 2018. [cited 2018 Feb 27]. Available from: https://ouseversenseddiabetes.com/wp-content/uploads/2017/08/LBL-0902-12-101_Rev_A_Eversense_User_Guide_mmolL_ZAFpdf;2722018.
- [56] Senseonics. Eversense XL User Guide.2017. [cited 2018 Feb 28]. Available from: https://ous.eversenseddiabetes.com/wp-content/uploads/2018/03/LBL-1202-12-101_Rev_B_RM_RM_Eversense_User_Guide_mmol_ZAF.pdf
- [57] Abbott. FreeStyle Libre[®] User's Manual.
- [58] EUnetHTA JA3 WP4. Project plan. Continuous glucose monitoring (CGM real-time) and flash glucose monitoring (FGM) as personal, standalone systems in patients with diabetes mellitus treated with insulin. Project ID: OTJA08. 2017.
- [59] Medtronic. Paradigm™ Veo User Guide Instructions for use Paradigm™ Veo Pump system, integrated with MiniLink[®] transmitter and Enlite Glucose Sensor.
- [60] Medtronic. MiniMed™ 640G System User Guide Instructions for use.
- [61] Tandem Diabetes Care. t:slim X2 TM Insulin Pump Dexcom G5[®] Mobile CGM Enabled User Guide Instructions for use t:slim X2 Insulin Pump Compatible with Dexcom G5[®] CGM.
- [62] OmniPod[®], Podder's handbook, UST400 USER GUIDE. [cited 2018 Mar 16] Available from: <https://www.myomnipod.com/sites/default/files/inline-files/17845-5A%20Guide%2C%20Eros%20US%20User%20Guide%20Rev%20B.pdf>
- [63] Health Quality Ontario. Continuous monitoring of glucose for type 1 diabetes: a health technology assessment. *Ont Health Technol Assess Ser [Internet]* 2018;18((2)):1-160. [cited 2018 Feb 28]. Available from: <http://www.hqontario.ca/Evidence-to-Improve-Care/Health-Technology-Assessment/Journal-Ontario-Health-Technology-Assessment-Series>
- [64] Langendam M, Luijf YM, Hooft L, Devries JH, Mudde AH, Scholten RJ. Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes mellitus. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;1:Cd008101.
- [65] Dexcom. EUnetHTA Submission file. 2018.
- [66] Dexcom. EUnetHTA Submission file. 2018.Update June 2018.

- [67] Weinstein RL, Schwartz SL, Brazg RL, Bugler JR, Peyser TA, McGarraugh GV. Accuracy of the 5-day FreeStyle Navigator Continuous Glucose Monitoring System: comparison with frequent laboratory reference measurements. *Diabetes Care*. 2007;30(5):1125-30.
- [68] Medtronic. EUnetHTA Submission file 2018.
- [69] Senseonics. Eversense[®] Sensor, Transmitter and Smartphone App. [cited 2018 Feb 27]. Available from: <https://ous.eversensed diabetes.com/eversense-cgm-system/>
- [70] Abbott. EUnetHTA Submission file. 2018.
- [71] Bidonde J, Fagerlund B, Frønsdal K, Lund U, Robberstad B. FreeStyle Libre flash glucose self-monitoring system: a single-technology assessment. Norwegian Institute of Public Health (Folkehelseinstituttet) Oslo. 2017.
- [72] Medtronic. User's guide, GuardianTM Connect, Medtronic Submission file.
- [73] Abbott. FreeStyle Navigator II[®] Declaration of confirmity.
- [74] Ekhlaspour L, Mondesir D, Lautsch N, Balliro C, Hillard M, Magyar K, et al. Comparative Accuracy of 17 Point-of-Care Glucose Meters. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11(3):558-66.
- [75] Abbott. FreeStyle Libre for glucose monitoring NICE Medtech innovation briefing. 2017.
- [76] Gale E, Anderson J. Diabetes mellitus and other disorders of metabolism. In *Clinical Medicine*. Ed. Kumar P and Clark M. 8th Edition Elsevier Ltd. ; 2012.
- [77] Longo DL FA, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 344. Diabetes Mellitus. In: McGraw-Hill, editor. 18 ed. New York 2012.
- [78] Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, et al. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes*. 2017;66(2):241-55.
- [79] American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Supplement 1):S13-S27.
- [80] American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2013;37(Supplement_1):S81-S90.
- [81] Hall J, Guyton A. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 13 ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; 2016.
- [82] Brunton S. Pathophysiology of Type 2 Diabetes: The Evolution of Our Understanding. *The Journal of family practice*. 2016;65(4 Suppl).
- [83] Agency for Quality and Accreditation in Health Care and Social Welfare; Finnish Medicines Agency; Assessment of Pharmacotherapies Regione Veneto EnfHTAE. Canagliflozin for the treatment of diabetes mellitus. 2014.
- [84] American Diabetes Association. 13. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes—2018<. *Diabetes Care*. 2018;41(Supplement 1):S137-S43.
- [85] Carreiro MP, Nogueira AI, Ribeiro-Oliveira A. Controversies and Advances in Gestational Diabetes-An Update in the Era of Continuous Glucose Monitoring. *Journal of clinical medicine*. 2018;7(2).
- [86] Hirsh IB EM. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state in adults: Epidemiology and pathogenesis. UpToDate. May 2018.
- [87] Hamdy O, Khardori R. Diabetic Ketoacidosis. [Cited 2018 Feb 09]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/118361-overviewUpdated>

- [88] Adeyinka A, Kondamudi NP. Hyperosmolar Hyperglycemic Nonketotic Coma (HHNC, Hyperosmolar Hyperglycemic Nonketotic Syndrome). StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing StatPearls Publishing LLC.; 2018.
- [89] American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Supplement 1):S55-S64.
- [90] Fraser CE DAD. Diabetic retinopathy: Classification and clinical features. UpToDate. May 2018.
- [91] Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 1984;102(4):520-6.
- [92] Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, Backlund JY, Genuth S, Miller R, et al. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005). *Archives of internal medicine*. 2009;169(14):1307-16.
- [93] Lecaire T, Palta M, Zhang H, Allen C, Klein R, D'Alessio D. Lower-than-expected prevalence and severity of retinopathy in an incident cohort followed during the first 4-14 years of type 1 diabetes: the Wisconsin Diabetes Registry Study. *American journal of epidemiology*. 2006;164(2):143-50.
- [94] LeCaire TJ, Palta M, Klein R, Klein BE, Cruickshanks KJ. Assessing progress in retinopathy outcomes in type 1 diabetes: comparing findings from the Wisconsin Diabetes Registry Study and the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. 2013;36(3):631-7.
- [95] Vallance JH, Wilson PJ, Leese GP, McAlpine R, MacEwen CJ, Ellis JD. Diabetic retinopathy: more patients, less laser: a longitudinal population-based study in Tayside, Scotland. *Diabetes Care*. 2008;31(6):1126-31.
- [96] Friedman E. Diabetic Renal Disease. In Rifkin H, Porte D, Eds. *Diabetes Mellitus/Theory and Practice* 1990.
- [97] Bakris GL. Overview of diabetic nephropathy. UpToDate. 2018.
- [98] Feldman E. Epidemiology and classification of diabetic neuropathy. UpToDate. May 2018.
- [99] Vinik AI MB, Leichter SB, Wagner AL, O'Brian IT, Georges LP. . Epidemiology of the complications of diabetes. In: Press CU, editor. *Diabetes: Clinical Science in Practice* Cambridge, MA1995.
- [100] Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacology & therapeutics*. 2008;120(1):1-34.
- [101] Zimmerman R. Diabetes Mellitus: Management of Microvascular and Macrovascular Complications.[cited 2018 Feb 28]. Available from: <http://www.clevelandclinimed.com/medicalpubs/diseasemanagement/endocrinology/diabetes-mellitus/2016>.
- [102] Vinik AI PG, McNitt P, Stansberry KB. Diabetic neuropathies: an overview of clinical aspects, pathogenesis, and treatment. . *Diabetes Mellitus: A Fundamental and Clinical Text* 3^{ed}. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p. 911–34.
- [103] Kissela BM, Khoury J, Kleindorfer D, Woo D, Schneider A, Alwell K, et al. Epidemiology of ischemic stroke in patients with diabetes: the greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. *Diabetes Care*. 2005;28(2):355-9.
- [104] Melton LJ, 3rd, Macken KM, Palumbo PJ, Elveback LR. Incidence and prevalence of clinical peripheral vascular disease in a population-based cohort of diabetic patients. *Diabetes Care*. 1980;3(6):650-4.
- [105] Tamayo T, Rosenbauer J, Wild SH, Spijkerman AM, Baan C, Forouhi NG, et al. Diabetes in Europe: an update. *Diabetes research and clinical practice*. 2014;103(2):206-17.

- [106] Rieder A, Rathmanner T, Kiefer I, Dorner T, Kunze M. Österreichischer Diabetesbericht. 2004.
- [107] American Diabetes Association. 12. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Supplement 1):S126-S36.
- [108] National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: diagnosis and management. NICE guideline. 2015.
- [109] Norwegian Institute of Public Health. Freestyle Libre Flash Glucose Self-Monitoring System: A single technology assessment. . 2017.
- [110] World Health Organization. WHO diabetes country profiles. [cited 2018 Jan 19]. Available from: <http://www.who.int/diabetes/country-profiles/en/>.
- [111] Wong JC, Foster NC, Maahs DM, Raghinaru D, Bergenstal RM, Ahmann AJ, et al. Real-time continuous glucose monitoring among participants in the T1D Exchange clinic registry. *Diabetes Care*. 2014;37(10):2702-9.
- [112] James S, Perry L, Gallagher R, Lowe J. Diabetes Educators' Intended and Reported Use of Common Diabetes-Related Technologies: Discrepancies and Dissonance. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2016;10(6):1277-86.
- [113] Fonseca VA, Grunberger G, Anhalt H, Bailey TS, Blevins T, Garg SK, et al. CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING: A CONSENSUS CONFERENCE OF THE AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2016;22(8):1008-21.
- [114] Los E, Ulrich J, Guttmann-Bauman I. Technology Use in Transition-Age Patients With Type 1 Diabetes: Reality and Promises. *J Diabetes Sci Technol*. 2016;10(3):662-8.
- [115] Gonder-Frederick L, Shepard J, Peterson N. Closed-loop glucose control: psychological and behavioral considerations. *J Diabetes Sci Technol*. 2011;5(6):1387-95.
- [116] Hirsch IB. Clinical review: Realistic expectations and practical use of continuous glucose monitoring for the endocrinologist. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(7):2232-8.
- [117] Martin-Vaquero P, Martinez-Brocca MA, Garcia-Lopez JM. Position statement on efficiency of technologies for diabetes management. *Endocrinologia y nutricion : organo de la Sociedad Espanola de Endocrinologia y Nutricion*. 2014;61(10):e45-63.
- [118] Dunn TC, Xu Y, Hayter G, Ajjan RA. 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*. 2018;137:37-46.
- [119] European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Guideline "Therapeutic medical devices". 2015.
- [120] Schnell-Inderst P, Hunger T, Conrads-Frank A, Arvandi M, Siebert U. Ten recommendations for assessing the comparative effectiveness of therapeutic medical devices: a targeted review and adaptation. *Journal of clinical epidemiology*. 2018;94:97-113.
- [121] Schnell-Inderst P, Hunger T, Conrads-Frank A, Arvandi M, Siebert U. Recommendations for primary studies evaluating therapeutic medical devices were identified and systematically reported through reviewing existing guidance. *Journal of clinical epidemiology*. 2018;94:46-58.
- [122] Motte AF, Diallo S, van den Brink H, Chateauvieux C, Serrano C, Naud C, et al. Existing reporting guidelines for clinical trials are not completely relevant for implantable medical devices: a systematic review. *Journal of clinical epidemiology*. 2017;91:111-20.

- [123] Geddes J, Schopman JE, Zammit NN, Frier BM. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2008;25(4):501-4.
- [124] Gubitosi-Klug RA, Braffett BH, White NH, Sherwin RS, Service FJ, Lachin JM, et al. Risk of Severe Hypoglycemia in Type 1 Diabetes Over 30 Years of Follow-up in the DCCT/EDIC Study. *Diabetes Care*. 2017;40(8):1010-6.
- [125] Karges B, Schwandt A, Heidtmann B, et al. Association of insulin pump therapy vs insulin injection therapy with severe hypoglycemia, ketoacidosis, and glycemic control among children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes. *JAMA*. 2017;318(14):1358-66.
- [126] Olafsdottir AF, Polonsky W, Bolinder J, Hirsch IB, Dahlqvist S, Wedel H, et al. A Randomized Clinical Trial of the Effect of Continuous Glucose Monitoring on Nocturnal Hypoglycemia, Daytime Hypoglycemia, Glycemic Variability, and Hypoglycemia Confidence in Persons with Type 1 Diabetes Treated with Multiple Daily Insulin Injections (GOLD-3). *Diabetes technology & therapeutics*. 2018;20(4):274-84.
- [127] Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. *BMJ (Clinical research ed)*. 2011;343:d3805.
- [128] Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, Ranasinghe P, Berger Z, Suh YD, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2012;157(5):336-47.
- [129] Riemsma R, Corro Ramos I, Birnie R, Buyukkaramikli N, Armstrong N, Ryder S, et al. Integrated sensor-augmented pump therapy systems [the MiniMed(R) Paradigm Veo system and the Vibe and G4(R) PLATINUM CGM (continuous glucose monitoring) system] for managing blood glucose levels in type 1 diabetes: a systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2016;20(17):v-xxxi, 1-251.
- [130] Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, Murphy KE, Amiel SA, Hunt KF, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2017;390(10110):2347-59.
- [131] Herman A, Aerts O, Baeck M, Bruze M, De Block C, Goossens A, et al. Allergic contact dermatitis caused by isobornyl acrylate in Freestyle(R) Libre, a newly introduced glucose sensor. *Contact dermatitis*. 2017;77(6):367-73.
- [132] Aerts O, Herman A, Bruze M, Goossens A, Mowitz M. FreeStyle Libre: contact irritation versus contact allergy. *Lancet (London, England)*. 2017;390(10103):1644.
- [133] Jadviscokova T, Fajkusova Z, Pallayova M, Luza J, Kuzmina G. Occurrence of adverse events due to continuous glucose monitoring. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*. 2007;151(2):263-6.
- [134] Schwensen JF, Friis UF, Zachariae C, Johansen JD. Sensitization to cyanoacrylates caused by prolonged exposure to a glucose sensor set in a diabetic child. *Contact dermatitis*. 2016;74(2):124-5.
- [135] Huic M, Marusic M, Marusic A. Completeness and changes in registered data and reporting bias of randomized controlled trials in ICMJE journals after trial registration policy. *PloS one*. 2011;6(9):e25258.
- [136] Ioannidis JP, Evans SJ, Gotzsche PC, O'Neill RT, Altman DG, Schulz K, et al. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Annals of internal medicine*. 2004;141(10):781-8.
- [137] Zorzela L, Loke YK, Ioannidis JP, Golder S, Santaguida P, Altman DG, et al. PRISMA harms checklist: improving harms reporting in systematic reviews. *BMJ (Clinical research ed)*. 2016;352:i157.

- [138] Lineberry N, Berlin JA, Mansi B, Glasser S, Berkwits M, Klem C, et al. Recommendations to improve adverse event reporting in clinical trial publications: a joint pharmaceutical industry/journal editor perspective. *BMJ (Clinical research ed)*. 2016;355:i5078.
- [139] Lawton J, Blackburn M, Allen J, Campbell F, Elleri D, Leelarathna L, et al. Patients' and caregivers' experiences of using continuous glucose monitoring to support diabetes self-management: qualitative study. *BMC endocrine disorders*. 2018;18(1):12.
- [140] Welsh JB. Role of Continuous Glucose Monitoring in Insulin-Requiring Patients with Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2018;20; S2-42-49
- [141] Garg SK, Akturk HK. A New Era in Continuous Glucose Monitoring: Food and Drug Administration Creates a New Category of Factory-Calibrated Nonadjunctive, Interoperable Class II Medical Devices. *Diabetes Technol Ther*. 2018;20;391-4.
- [142] Parker AS, Welsh JB, Dunn LJ, et al.: Insights from big data (1): viewing of real-time continuous glucose monitoring data and its impact on time in range. *Diabetes Technol Ther* 2018;20:A-121.

Izvori literaturnih podataka za primarne ekonomske analize

- Wan W et al. Cost-effectiveness of Continuous Glucose Monitoring for Adults With Type 1 Diabetes Compared With Self-Monitoring of Blood Glucose: The DIAMOND Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2018;41(6):1227-34.
- Chaugule A, Graham C. Cost-effectiveness of G5 Mobile continuous glucose monitoring device compared to self-monitoring of blood glucose alone for people with type 1 diabetes from the Canadian societal perspective. *J Med Econ*. 2017;20(11):1128-35.
- Chaugule A et al. An Economic Evaluation of Continuous Glucose Monitoring for People with Type 1 Diabetes and Impaired Awareness of Hypoglycaemia within North West London Clinical Commissioning Groups in England. *European Endocrinology*. 2017;13(2):81–5.
- Huang et al. The Cost-Effectiveness of Continuous Glucose Monitoring in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33:1269–1274.
- Health Quality Ontario. Continuous monitoring of glucose for type 1 diabetes: a health technology assessment. *Ont Health Technol Assess Ser* [Internet]. 2018 Feb;18(2):1-161. Available from: <http://www.hqontario.ca/evidence-to-improve-care/journal-ontario-health-technology-assessment-series>
- García-Lorenzo B et al. Cost-effectiveness analysis of real-time continuous monitoring glucose compared to self-monitoring of blood glucose for diabetes mellitus in Spain. *Eval Clin Pract*. 2018 Aug;24(4):772-781.
- Conget I et al. Cost-effectiveness analysis of sensor-augmented pump therapy with low glucose-suspend in patients with type 1 diabetes mellitus and high risk of hypoglycemia in Spain. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018 Aug - Sep;65(7):380-386.
- Health Improvement Scotland (HIS). What is the clinical and cost effectiveness of Freestyle Libre® flash glucose monitoring for patients with diabetes mellitus treated with intensive insulin therapy? Evidence Note Number 81, July 2018.

Dodatak I STATUS NAKNADE TROŠKOVA OD STRANE NOSITELJA ZDRAVSTVENOG

OSIGURANJA (EUnetHTA JA3 zajednička procjena zdravstvene tehnologije “Continuous glucose monitoring (CGM real-time) and flash glucose monitoring (FGM) as personal, standalone systems in patients with diabetes mellitus treated with insulin”, Project ID: OTJA08”,

https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/07/OTJA08_CGM-real-time-and-FGM-aspersonal2c-standalone-systems-in-patients-with-diabetes-mellitus-treatedwith-insulin.pdf

Sažetak plaćanja troškova sa strane nositelja zdravstvenih osiguranja:

Country and issuing organisation e.g. G-BA, NICE	Summary (reimbursement) recommendations and restrictions	of	Summary of reasons for recommendations, rejections and restrictions	
France – HAS/CEPS	Full for T1 and T2 MDI		http://www.codage.ext.cnamts.fr/cgi/tips/cgi-fiche?p_code_tips=1102257&p_date_jo_arrete=%25&p_menu=FIGHE&p_site=AMELI	Abbott FreeStyle Libre
Austria -	Full for T1 and T2 MDI			Abbott FreeStyle Libre
Belgium - RIJKSINSTITUUT VOOR ZIEKTE	Full for T1 – copays for T2		http://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/overeenkomst_diabetes_zelfregulatie.pdf	Abbott FreeStyle Libre
Luxembourg	Full for T1 and T2 MDI			Abbott FreeStyle Libre
Italia - Emilia Romagna Region	Full for T1 and T2 MDI			Abbott FreeStyle Libre
Italia - Basilicata Region	Full for T1 only			Abbott FreeStyle Libre
Italia - Lazio Region	Full for T1 and T2 MDI			Abbott FreeStyle Libre
Italia - Tuscany Region	Full for T1 and T2 MDI			Abbott FreeStyle Libre
Italia - Lombardia Region	Full for T1 and T2 MDI			Abbott FreeStyle Libre
Italia - Umbria Region	Full for T1 and T2 MDI			Abbott FreeStyle Libre
Italia - Piemonte Region	Full for T1 and T2 MDI			Abbott FreeStyle Libre
Italia - Campania Region	Full for T1 and T2 MDI			Abbott FreeStyle Libre

Country and issuing organisation e.g. G-BA, NICE	Summary (reimbursement) recommendations and restrictions	of and	Summary of reasons for recommendations, rejections and restrictions	
Italia - Friuli Venezia Giulia Region	Full for T1 only			Abbott FreeStyle Libre
Italia - Trento Province	Full for T1 and T2 MDI			Abbott FreeStyle Libre
Italia - Veneto Region	Full for T1 and T2 MDI			Abbott FreeStyle Libre
UAE – QATAR – Arabie Saoudite	Full – hospital dependent			Abbott FreeStyle Libre
UK – NHS7 - BSA	Full for T1 and T2 MDI 73 CCGs		https://www.nhsbsa.nhs.uk/pharmacies-gp-practices-and-appliance-contractors/drug-tariff/drug-tariff-part-ix	Abbott FreeStyle Libre
Germany	No national reimbursement so far, this is basically up to the individual payer and contract.		https://www.tk.de/centaurus/servelet/contentblob/48710/Datei/94145/TK-Satzung-Stand-01-11-2016.pdf https://www.dak.de/dak/download/Satzung_der_DAK-Gesundheit_Fassung_2_Nachtrag_vom_24_10_2016-1854070.pdf	Abbott FreeStyle Libre
Sweden	Full for T1 and T2 MDI		http://www.dagensdiabetes.info/index.php/alla-senastenyheter/2706-landstingen-rekommenderas-av-nt-radet-libre-till-t2dm-m-flerdos-insulin-och-hba1c-over-70-eller-aterkommande-hypoglykemier-nationellt-pris-iphone-kan-lasa-sensor-med-gratisapp	Abbott FreeStyle Libre
Finland	No national reimbursement, all diabetes supplies are in tender business in several county councils			Abbott FreeStyle Libre
Switzerland	Full for T1 and T2 MDI		https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/themen/versicherung/en/krankenversicherung/krankensversicherung-leistungen-tarife/Mittel-und-Gegenstaendeliste.html	Abbott FreeStyle Libre
Denmark	Full for T1 and T2 Insulin User Patients			Abbott FreeStyle Libre
Portugal	Full for T1			Abbott FreeStyle Libre

Country and issuing organisation e.g. G-BA, NICE	Summary (reimbursement) recommendations and restrictions	of and	Summary of reasons for recommendations, rejections and restrictions	
Spain	Full only for paediatrics			Abbott FreeStyle Libre
Israël	Full for T1			Abbott FreeStyle Libre
Poland*	http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5248-zlecenie-175-2017 , for the treatment of type 1 diabetes in children and adolescents from 4 to 17 years of age and in adults up to 26 years of age, particularly with difficult to control type 1 diabetes			Abbott FreeStyle Libre
				<u>Stand-alone or in combination with CSII</u>
United States Employers	T1D and T2D on insulin Commercial payors	Yes		Dexcom CGM
United States Gov't	Medicare	Yes, for Dexcom only		Dexcom CGM
UK National Taxes	NICE diagnostic assessment; Clinical Commissioning Groups on Individual Funding Request	NICE: Limited with SAP; CCG funding for T1 adults		Dexcom CGM
Sweden Social system funded from contributions by employees	Tenders; regional	Yes majority		Dexcom CGM
Norway Social system funded from contributions by employees	Tenders; regional	Yes majority		Dexcom CGM
France Social system funded from contributions by employees	HAS; national	Yes; pricing TBD		Dexcom CGM
Germany Social system funded from contributions by employees	GB-A; national	Fully reimbursed from Sept 6, 2016		Dexcom CGM
Switzerland private insurance	National	Yes		Dexcom CGM

Country and issuing organisation e.g. G-BA, NICE	Summary (reimbursement) recommendations and restrictions	of and	Summary of reasons for recommendations, rejections and restrictions	
Italy National Taxes	Provincial		Full reimbursement in Piemonte, Friuli, Bolzano, Toscana, EmiliaRomagna, Marche and Basilicata; limited reimbursement in Sardegna and Lazio	Dexcom CGM
				<u>Stand-alone</u>
Spain National Taxes	Provincial		Yes, full reimbursement in 3 provinces	Dexcom CGM
Belgium Social system funded from contributions by employees	Sensor convention		Full reimbursement under consideration	Dexcom CGM
Slovenia National Taxes	National		Yes - pediatrics	Dexcom CGM
Netherlands Social system & private insurance	National		Hospital DRG only	Dexcom CGM
Czech Republic National Taxes	National; Patient capitation		partial; reimbursement includes receivers and transmitters from Oct 2016; patient co-pay between 20-40% of treatment costs	Dexcom CGM
Australia National Taxes	National		Pediatrics	Dexcom CGM
Slovakia National Taxes	National		Yes, pediatrics, patient co-pay	Dexcom CGM
South Africa private insurance	Individual Funding Request funded from patients' savings insurance plan		Reimbursed up to Savings Limit / patient co-pay	Dexcom CGM
Israel	Regional		Yes - pediatrics	Dexcom CGM
Austria / Insurance Competence Center			National recommendation in Type 1	Medtronic Guardian™ Connect

Country and issuing organisation e.g. G-BA, NICE	Summary (reimbursement) recommendations and restrictions	of and	Summary of reasons for recommendations, rejections and restrictions		
Belgium/ INAMI			National coverage for type 1 full reimbursement and type 2 with copayment http://www.riziv.fgov.be/FR/DOCUMENTRECHERCHE/Pages/default2.aspx?r=%22owstaxIdRITargetGroup%22%3D%232ebaf0cf-7353-4273-b1af-236262c84494%3A%22Patient%22%20%22owstaxIdRITheme%22%3D%238ec480f0-fd0c-436a-98b8-58fcdd3f17c%3A%22Prestation%20de%20soins%20par%20E2%80%A6%22#.WoGtc66nHcs	Medtronic Connect	Guardian™
Czech Republic/ MoH			National coverage for type 1, kids fully reimbursed adults 25% copayment http://scoo.cz/wp-content/uploads/metodika_996.pdf	Medtronic Connect	Guardian™
Denmark			Regional funding/tender market	Medtronic Connect	Guardian™
Finland			Funding/tender market	Medtronic Connect	Guardian™
Germany/GBA and IQWIG			National coverage type 1 and type 2 on intensive insulin treatment https://www.g-ba.de/institution/presse/pressemitteilungen/623/ https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoesee-verfahren/d12-01-kontinuierliche-interstitielle-glukosemessung-cgm-mit-real-time-messgeraten-bei-insulinpflichtigem-diabetes-mellitus.3258.html	Medtronic Connect	Guardian™
Ireland/General Medical Services			National coverage http://www.hse.ie/eng/services/list/1/schemes/lti/	Medtronic Connect	Guardian™
Italy /MoH			Funding at the regional level for diabetes patients http://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2017/03/18/65/so/15/sg/pdf	Medtronic Connect	Guardian™
Netherlands/ZIN			National coverage type 1 https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/standpunten/2010/11/01/continue-glucose-monitoring	Medtronic Connect	Guardian™

Country and issuing organisation e.g. G-BA, NICE	Summary (reimbursement) recommendations and restrictions	of	Summary of reasons for recommendations, rejections and restrictions	
Norway			Funding/tender market	Medtronic Connect Guardian™
Slovenia/ Health Insurance institute of Slovenia			National coverage	Medtronic Connect Guardian™
Spain			regional coverage	Medtronic Connect Guardian™
Sweden			Funding/tender market	Medtronic Connect Guardian™
Switzerland/FOPH			National coverage in the basic insurance for type 1 https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/themen/mensch-gesundheit/nichtuebertragbare-krankheiten/diabetes.html	Medtronic Connect Guardian™
UK/NICE clinical guideline			https://www.nice.org.uk/guidance/ng18 https://www.nice.org.uk/guidance/ng17 According to the Regulation of the Minister of Health of January 18, 2018, http://dziennikustaw.gov.pl/du/2018/281/1 , the following elements of the rtCGM system are refunded in Poland: sensor/electrode and transmitter (for patients up to 26 years old with type 1 diabetes, treated with a pump insulin, with an unconscious hypoglycemia (no prodromal symptoms of hypoglycemia; exclusion of alcoholic hypoglycemia). In 2015 at the CGM system AOTMiT was assessed for the population of people with type 1 diabetes – there was a positive appraisal of the Transparency Council and the President of AOTMiT for children with type 1 diabetes treated with a pump insulin, with an unconscious hypoglycemia (no prodromal symptoms of hypoglycemia; exclusion of alcoholic hypoglycemia http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/3864-zlecenie-017-2015). Then, in 2017 there was a positive appraisal of the Transparency Council and the	Medtronic Connect Guardian™
Poland*				

Country and issuing organisation e.g. G-BA, NICE	Summary (reimbursement) recommendations and restrictions	of and	Summary of reasons for recommendations, rejections and restrictions
			President of AOTMiT, for patients up to 26 years old with type 1 diabetes, treated with a pump insulin, with frequent/repeated episodes of severe hypoglycemia (http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/5008-zlecenie-073-2017).

Sources: Abbott EUnetHTA Submission File from 26th Feb 2018 , page 36, Table 2 page 38; EUnetHTA 14.02.2018 Dexcom Submission file and Update 21/06/2018; Form Evidence Submission template CGM and FGM for manufacturers Medtronic FINAL Submission file; *AOTMiT, Poland

Dodatak II Originalni dokument EUnetHTA: “Continuous glucose monitoring (CGM real-time) and flash glucose monitoring (FGM) as personal, standalone systems in patients with diabetes mellitus treated with insulin”, Project ID: OTJA08