

Effekt av kontinuerlig glukosmätning vid typ 2-diabetes – uppdatering av en systematisk översikt från NICE

Effect of continuous glucose monitoring in adults with type 2 diabetes – update of a systematic review from NICE

- Mei Li, Katarína Sztaniszláv, Petros Nousios, Rolf Ahlzén
HTA-enheten Camtö

Följande personer har bidragit till rapporten

Litteratursökning: Linda Bejerstrand, Liz Holmgren, Medicinska biblioteket, Örebro universitet

Klinisk effekt: Mei Li MD, PhD, Katarína Sztaniszláv MD, PhD

Avsnitt om intressekonflikter: Louise Olsson MD, PhD, Rebecka Klang MSc

Hälsoekonomi: Petros Nousios MPHSc, fram till 2023-01-31

Etik: Rolf Ahlzén MD, PhD

Layout: Universitetstryckeriet, Örebro

Samtliga författare rapporterar avsaknad av jäv i relation till rapportens innehåll.

Intern granskning

Louise Olsson MD, PhD, Camtö

Extern granskning

Stefan Jansson, MD, PhD, distriktsläkare, Brickebackens vårdcentral

Externa granskare bidrar med värdefulla synpunkter till att höja kvaliteten på Camtö:s rapporter.

Ansvar för den slutgiltiga urformningen av rapporten tillfaller dock enbart Camtö.

För vidare kontakt och frågor: mei.li@regionorebrolan.se

Rapporten publiceras på

<https://www.regionorebrolan.se/camto>



HTA-enheten Camtö

Universitetssjukhuset Örebro

701 85 Örebro

Mailadress: camto@regionorebrolan.se

Publicerad 2023-09-08

Översikt HTA-metod

- ✓ PICO
- ✓ Systematisk litteratursökning
- ✓ Flödesschema
 - Relevansgranskning SÖ
- ✓ Relevansgranskning primärstudier
- ✓ Redovisning av studier exkluderade på fulltextnivå
 - Kvalitetsgranskning SÖ
- ✓ Kvalitetsgranskning primärstudier
- ✓ Tabellering av extraherade data
- ✓ Narrativ analys
 - Metaanalys
 - GRADE
- ✓ Etik
- ✓ Hälsoekonomi
- ✓ Pågående studier
 - Expertmedverkan
- ✓ Intern granskning
- ✓ Extern granskning

Förkortningar

CGM	Continuous glucose monitoring
HbA1c	Glycated hemoglobin
isCGM	Intermittently scanned continuous glucose monitoring
MTP-rådet	Medicintekniska Produktrådet
NICE	National Institute for Health and Care Excellence (UK)
ns	Not significant
NT-rådet	Rådet för nya terapier
HRQoL	Health-related quality of life
RCT	Randomized controlled trial
rtCGM	Real-time continuous glucose monitoring
SBGM	Self blood glucose monitoring
TIR	Time in range
TLV	Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket
T2DM	Type 2 diabetes

Innehåll

Abstract.....	6
Populärvetenskaplig sammanfattning.....	7
Medicinsk faktaruta om CGM hos patienter med typ 2-diabetes	8
I Kliniska effekter	9
Metod	10
Resultat	12
Diskussion	22
Kunskapsluckor.....	24
Referenser	25
II Hälsoekonomi	29
Referenser	33
III Etik	35
Bilaga 1 Litteratursökning (Kliniska delen)	37
Bilaga 2 Exkluderade studier	43
Bilaga 3 Pågående studier	44
Bilaga 4 Rekommendationer och riktlinjer för CGM i typ 2-diabetes	46
Bilaga 5 RCTs om typ 2-diabetes inkluderade i NICE systematisk översikt 2022	47
Bilaga 6 Litteratursökning (Hälsoekonomi).....	48
Bilaga 7 Exkluderade studier (Hälsoekonomi).....	53

Abstract

Introduction

The effect of continuous glucose monitoring (CGM) in type 2 diabetes (T2DM) is not well known. In 2022, NICE published a guideline on this topic based on a systematic review of the literatures published from 2011 to early 2021. The aim of this report was to update their findings.

Methods

Medline, Cochrane Library and Embase were searched by a librarian for randomised controlled studies (RCTs) from January 2021 to January 2023, using the same search strategy as NICE. Relevant studies were selected and assessed by two independent researchers according to the PRISMA guidelines. A narrative synthesis was conducted.

Results

Out of 987 initial unique hits, four relevant RCTs were identified, including 421 participants with T2DM randomized to real time CGM (rtCGM) or to self-blood glucose monitoring (SBGM). The main outcomes were HbA1c, time in range (TIR) with glucose 3.9-10 mmol/L, and hypoglycaemia with glucose < 3.9 mmol/L.

Two studies included patients on insulin and/or oral antidiabetics, allowing adjustment of treatment. One study showed a significant improvement on all three outcomes at 8 months, but not at 14 months. The other study showed fewer episodes of hypoglycaemia in the rtCGM group. Both studies had a moderate risk of bias.

Two studies included patients on oral antidiabetics, not allowing adjustment. CGM was applied during 1-3 sessions of 7-10 days each during the study. One study, of moderate risk of bias, reported no significant differences between the rtCGM- and SBGM-groups for any of the three outcomes. The other study had high risk of bias and reported a significant improvement for HbA1c but not for TIR or hypoglycaemia.

No study including patients treated with insulin alone or with intermittently scanned CGM was identified.

Conclusion

For patients with T2DM on oral antidiabetics only, this update of a previous systematic review found no further evidence in support of using CGM. For patients in a mixed group on insulin and/or oral antidiabetics it may have the effect of reducing episodes of hypoglycaemia.

Populärvetenskaplig sammanfattning

Bakgrund

Effekten av kontinuerlig glukosmätning (CGM) vid typ 2-diabetes med en särskild sensor är oklar. En omfattande granskning av den vetenskapliga litteraturen om ämnet gjordes i Storbritannien år 2021. Syftet med denna granskning är att klargöra om det tillkommit ny kunskap under de två senaste åren.

Metod

Bibliotekarier vid Örebro universitets medicinska bibliotek sökte efter studier publicerade mellan 2021 och 2023 i tre medicinska databaser. Två oberoende forskare valde ut relevanta studier som sedan granskades och resultatet sammanställdes.

Resultat

Totalt påträffades 987 unika publikationer i den uppdaterade sökningen och efter en noggrann urvalsprocess återstod fyra randomiserade kontrollerade studier med totalt 421 deltagare med typ 2-diabetes. Deltagarna fördelades slumpmässigt mellan att få en CGM med sensor eller mäta glukos som vanligt med stick i fingret. Effekten på följande variabler mättes: HbA1c, andel glukosvärden inom önskat intervall och andel låga glukosvärden.

Två studier undersökte patienter med typ 2-diabetes som behandlades med insulin och/eller tablett (men med gemensam resultatredovisning). En studie visade bättre resultat för alla tre variablerna efter 8 månader men inte efter 14 månader. Den andra studien visade färre episoder med lågt blodsocker. Båda studierna hade måttlig risk för snedvridna resultat.

Två andra studier undersökte patienter med enbart tablettbehandlad diabetes. En studie, med måttlig risk för snedvridna resultat, rapporterade inga statistiskt säkerställda förändringar för någon av de tre variabler som mättes. Den fjärde studien hade hög risk för snedvridna resultat och rapporterade statistiskt säkerställda förbättringar vad gäller långtidsvärden för glukos men inte för de övriga variablerna.

Slutsats

För patienter med enbart tablettbehandlad typ 2-diabetes förefaller inte kunskapsläget ha ändrat sig vad gäller kontinuerlig glukosmätning. För patienter som behandlas med insulin och/eller tablett (men med gemensam resultatredovisning) förefaller kontinuerlig glukosmätning åtminstone initialt minska risken för låga glukosvärden.

Medicinsk faktaruta om CGM hos patienter med typ 2-diabetes

Stefan Jansson, med dr., distriktsläkare, Brickebackens vårdcentral

Kontinuerlig glukosmätning (CGM) används framförallt vid typ 1-diabetes. Sedan 2018 kan CGM även användas vid typ 2-diabetes med flerdosbehandling med insulin som inte uppnår god glukoskontroll och/eller har problem med hypoglykemier enligt NT(Nya Terapier)-rådets rekommendation. Denna rekommendation har uppdaterats i februari 2022.

CGM ersätter då egenmätning av blodglukos med fingerstick och glukosmätare. En variant av CGM är FGM (flash glucose monitoring), som används i blodglukosmätaren FreeStyle Libre olika modeller. Glukosmätvärdena förs vid avläsning (flash) från sensorn på överarmen till hand- eller mobiltelefonenheten för avläsning eller lagring. Sensorn uppdaterar glukosresultatet i realtid och lagrar upp till åtta timmars glukosavläsningar i 15-minuters intervaller. I regel byts sensorn var 14:e dag och utnyttjar Bluetooth-teknik vilket ger möjlighet till valbara larmfunktioner.

CGM-enheter mäter glukosnivåer i interstitiell vätska och ger realtidsdata om glukosnivåer, vilket gör att individer med diabetes kan övervaka sina glukosnivåer kontinuerligt och justera sina insulindoser därefter, vilket är särskilt användbart för att förebygga hypoglykemi och hyperglykemi. Mätaren visar också trendpilar som gör att patienten kan förutse åt vilket håll glukosnivån är på väg. Detta är viktigt för dem som upplever glukosfluktuationer pga. faktorer som förändringar i kost, träning eller sjukdomar. Dessutom kan CGM ge insikter om insulindosernas effekter på glukosnivåerna, vilket gör att patienter och vårdpersonal diskuterar resultaten tillsammans och fattar välgrundade beslut om insulindosering och andra diabeteshanteringsstrategier. Detta kan potentiellt förbättra den glykemiska kontrollen och minska risken för komplikationer i samband med diabetes.

Det är framför allt sensorerna som bidrar till kostnaden för CGM: ca 12 000 kr/patient/år (FreeStyle Libre). Kostnaden är avsevärt högre än för teststickor. I Sverige behandlas ca 40 000 personer med typ 2-diabetes med flerdosinsulin, och Medicintekniska produktrådet (MTP-rådet) uppskattar att 8 000 av dessa har ett HbA1c-värde över 70 mmol/mol. MTP bedömer kostnaden per QALY (kvalitetsjusterat levnadsår) jämfört med teststickor (10/dag) till 294 000 kr. CGM bedöms som kostnadseffektiv för patienter med HbA1c över 60 mmol/mol (motsvara den grupp som tidigare hade 70 mmol/mol) eller återkommande allvarliga hypoglykemier.

I Kliniska effekter

Bakgrund

Glykemisk kontroll är avgörande för att minska risken för komplikationer på både kort och lång sikt hos patienter med typ 2-diabetes. Det är oklart om kontinuerlig glukosmätning (CGM) kan gynna patienter med typ 2-diabetes.

Enligt beslut av TLV (2017) [1] och som stöds av MTP-rådet (2022) [2] rekommenderas CGM för patienter med insulinbehandlad typ 2-diabetes som har otillräcklig blodglukoskontroll ($HbA_{1c} > 60$ mmol/mol), alternativt återkommande allvarliga hypoglykemi episoder trots ansträngningar att anpassa insulindoserna. Rekommendationerna rör varumärket FreeStyle Libre/FreeStyle Libre 2 och baserar sig huvudsakligen på resultat från systematiska översikter och RCTs bland patienter med typ 1-diabetes. Relevanta rekommendationer eller riktlinjer från andra länder baserade sig också till stor del på studier och erfarenheter från CGM-användning hos patienter med typ 1-diabetes, eller på observationsstudier vid typ 2-diabetes (redovisades i bilaga 4)

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) i Storbritannien publicerade i mars 2022 en omfattande systematisk översikt om användning av CMG vid typ 2-diabetes hos vuxna baserat på studier publicerade från 2011 till januari 2021 [3]. NICE uppdaterade sin riktlinje i juni 2022, och indikationerna för CGM begränsades till insulinbehandlade patienter med återkommande eller svår hypoglykemi, behov av kapillärprovtagning minst åtta gånger per dag, eller för de som behöver hjälp för att kontrollera sin blodglukos [4].

Ett par år har förflutit sedan NICE systematiska översikt. Det är oklart i vilken omfattning det tillkommit nya studier som ändrat på kunskapsläget sedan dess.

Syfte

Syftet med denna rapport var att uppdatera litteratursökningen gjord av NICE för att identifiera nytillkomna randomiserade kontrollerade studier som undersökt effekter av CGM jämfört med sedvanlig kapillär egenprovtagning vid typ 2-diabetes.

Metod

Frågeställning

Vilken effekt har kontinuerlig glukosmätning (CGM) hos vuxna med typ 2-diabetes jämfört med kapillär egenprovtagning?

En systematisk översikt genomfördes utifrån nedanstående PICOS.

PICOS

- **Population** Patienter med typ 2-diabetes, ≥ 18 år
- **Intervention** Kontinuerlig glukosmätning (rtCGM eller isCGM)
- **Control** Kapillär egenprovtagning för glukosmätning
- **Outcome** HbA1c-nivå
Tid med glukos inom målintervallet (3,9–10 mmol/L)
Hypoglykemi ($< 3,9$ mmol/L)
Mikro- och makrovaskulära komplikationer
Dödlighet
HRQoL, patientnöjdhet
- **Study Design** Endast RCT (från 2021-01-01 och framåt)

Exklusionskriterier

- Studier på typ 1-diabetes.
- Studier på typ 1- och typ 2-diabetes, men utan separat redovisning för typ 2-diabetes.
- Studier på gravida kvinnor.
- Följande publikationstyper: översikter, systematiska översikter, kommentarer, fallrapporter, fallserier, konferensrapporter eller abstracts.
- Studier som publicerats på annat språk än engelska.
- Studier av författare som påträffas i Retraction Watch Database [5].

Litteratursökning

Sökningen gjordes av bibliotekarie vid Medicinska Biblioteket, Örebro Universitet från 2021-01-01 till 2023-01-24 i databaserna PubMed, Embase och Cochrane Library. Söksträngar redovisas i Bilaga 1.

Selektion

Selektionsprocessen redovisas i ett PRISMA-diagram [6]. Samtliga träffar bedömdes av två oberoende granskare (ML, KS) i två steg. I första omgången valdes de träffar som bedömdes relevanta utifrån titel och abstrakt. En publikation som bedömdes relevant av någon av granskarna gick vidare till läsning i fulltext. På denna nivå gjordes återigen en oberoende bedömning av studiens relevans. Eventuella oenigheter löstes slutligen i konsensus.

Bedömning av risk för bias

Risk för bias i de inkluderade studierna bedömdes av två granskare (ML, KS) utifrån SBU:s mall för randomiserade studier [7]. Bedömning avseende risk för bias gjordes oberoende av varje granskare och eventuella skiljaktigheter löstes i konsensus.

Intressekonflikter

Data avseende intressekonflikter har extraherats av en medarbetare på Camtö (LO) och kontrollerats av annan (RK). Endast de av författarna själva deklarerade intressekonflikterna i relation till det företag som producerar produkten som utvärderas har sammanställts. Resultat och bedömning redovisas i en särskild figur. Om endast enstaka eller en liten andel av författarna uppger intressekonflikter bedöms risken för påverkan som låg (grön). Om en påtaglig andel uppger intressekonflikter blir risken måttlig (gul) och om den övervägande andelen uppger intressekonflikter och/eller ett flertal av författarna är anställda på det företag som tillhandahåller läkemedlet (produkten), bedöms risken som hög (rött). Klassificeringen av intressekonflikter är subjektiv, redovisas öppet och är en del av ett utvecklingsprojekt på Camtö i syfte att redovisa en mer nyanserad (icke-dikotom) bedömning av risk för finansiella och andra intressekonflikter.

Utöver de av författarna själva deklarerade intressekonflikterna, och bedömning av risk för bias baserat på detta, redovisas även finansiell sponsor av studien.

Dataextraktion

Samtliga relevanta studiedata extraherades av en granskare (ML) och kontrollerades av en annan granskare (KS). Om data saknades eller var otillräckliga kontaktades författarna via e-mail.

HbA1c-värden som rapporterats i procent har omvandlats till mmol/mol och glukosvärden som rapporterats i mg/dl har omvandlats till mmol/L enligt lämplig formel [8, 9].

Analys

En narrativ syntes planerades. Resultaten sammanfattas i form av ”effect direction plots”.

Pågående studier

Pågående primärstudier eftersöktes i Clinical trials.gov och systematiska översikter i PROSPERO.

Resultat

Litteratursökningen gav initialt 985 träffar efter borttagning av dubletter av bibliotekarie, och i tillägg påträffades två studier via referenslistor, vilket motsvarar 987 unika publikationer. Totalt 19 artiklar valdes ut på titel- och abstrakt nivå. Efter fulltextläsning kvarstod fyra relevanta RCTs där effekten av CGM utvärderats, rapporterad i fem publikationer. Ingen av förste och korresponderande författaren till de inkluderade studierna påträffades i databasen över återkallade studier (*Retraction Watch-databasen*, 8 februari, 2023). Urvalsprocessen redovisas i Figure 1. Artiklar exkluderade på fulltextnivå redovisas i Bilaga 2.

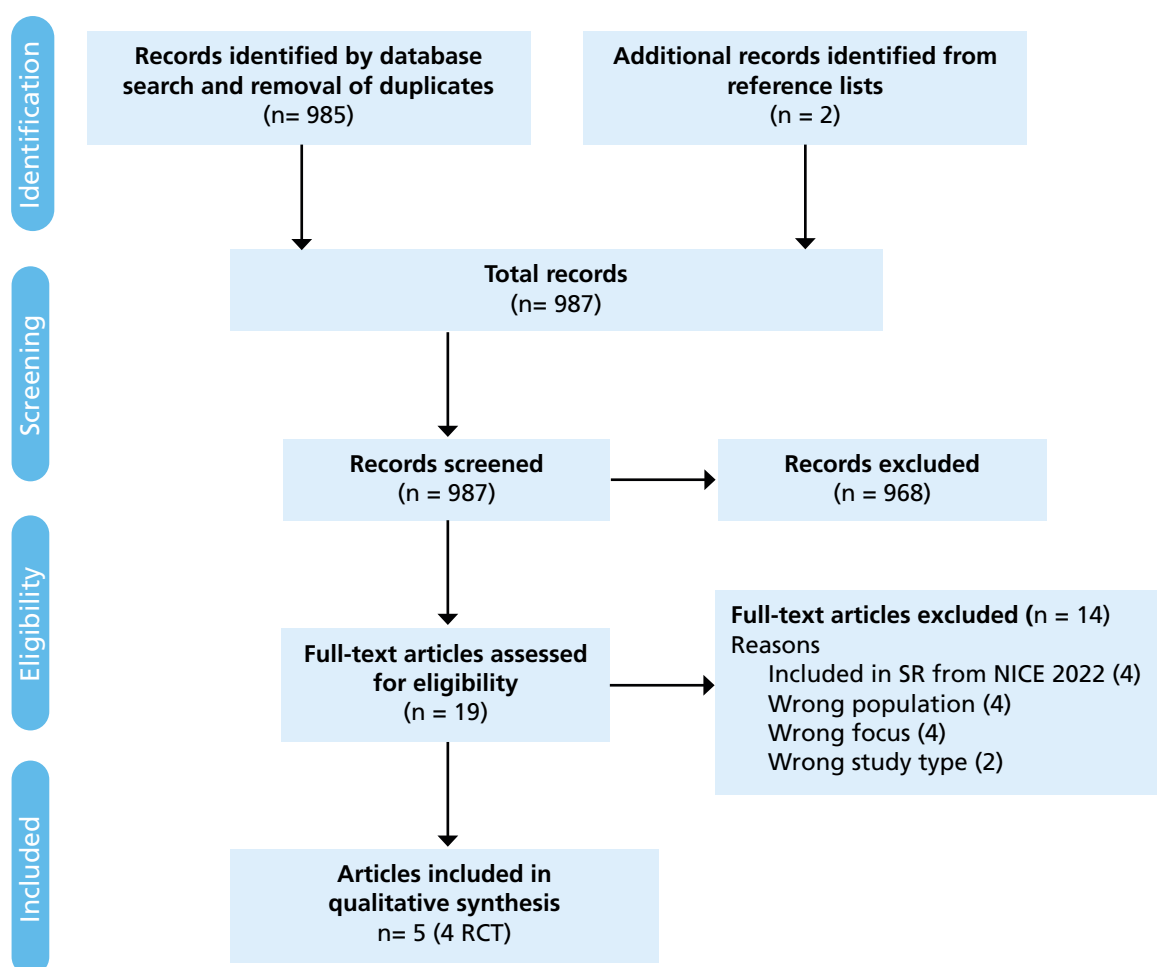


Figure 1. Study Flow Chart

Fyra RCTs (i fem publikationer) har identifierats, varav två var på patienter med insulinbehandling och/eller perorala antidiabetika, och de andra två var på patienter med enbart peroral behandling [10-14]. Det påträffades inga nya studier baserat på patienter som enbart behandlades med insulin. En kontinuerlig glukosmätare i realtid (rtCGM) av varumärket DexCom användes i tre av fyra identifierade studierna [10, 11, 14]. Ingen studie avseende intermittent skanning CGM (isCGM) påträffades (Table 1).

Deltagarna var mellan 50-60 år. De hade haft typ 2-diabetes i mellan 11-14 år och hade inte uppnått en god blodglukoskontroll. Förändringar i HbA1c, glukos inom målintervallet (TIR) på 3,9-10 mmol/L, och andel tid med hypoglykemi (< 3.9 mmol/L) utvärderades i samtliga fyra studierna som avgörande utfallsmått (Table 2 a-c och Table 3 a-c). Alla deltagare genomgick blindad CGM (data var blindad för både deltagare och forskare) för att mäta glukos vid baslinjen. Under studiens gång genomgick deltagarna i SBGM-gruppen blindad CGM igen på 7 till 14 dagar före varje mätningstillfälle. Inga mikro- och makrovaskulära komplikationer, dödlighet eller HRQoL rapporterades. Patientnöjdhet utvärderades endast i CGM-gruppen i en studie [11]. Ingen av studierna genomgick en intention-to-treat (ITT) analys.

Table 1 Basic characteristics of included studies

Author Year Country	Recruitment criteria	Study period	Participants Age (yrs, mean) Femals (F)	Diabetes treatment	Intervention	Control	Follow-up
Insulin and/or oral antidiabetics							
Bergenstal 2022 USA [10]	18-75 yrs HbA1c* \geq 53	-**	n= 114 Age 59 F 53%	45% insulin based 55% oral antidiabetics	rtCGM	SBGM 4 times daily	16 weeks
Martens 2021 [11]	\geq 30 yrs HbA1c	July 2018- Oct 2019	n= 176 Age 57 F 50%	100% insulin based -9% insulin only -91% in combination with oral antidiabetics	phase 1 rtCGM	SBGM 1-3 times daily	0-8 months
Aleppo 2021 USA [12]	62-102 HbA1c				phase 2*** CGM-CGM CGM-SBGM		9-14 months
Oral antidiabetics							
Moon 2023 Korea [13]	30-65 yrs HbA1c 58-86	Mid-2020- Nov 2021	n= 61 Age 54 F 45%	0 insulin 100% \geq 3 oral antidiabetics	G1: rtCGM during week 1 G2: rtCGM during week 1 and 12	SBGM freely	6 months
Price 2021 USA [14]	> 30 yrs HbA1c 62-91	Sept 2018- May 2020	n= 70 Age 60 F 47%	0 insulin 100% \geq 2 oral antidiabetics	rtCGM during 3 sessions of 10 days at week 1, 4, 8	SBGM freely	9 months

-: no information; * HbA1c unit: mmol/mol;

** According to the study protocol on ClinicalTrial.gov, the period was during Oct. 2010-March 2012.

*** Participants in rtCGM group in phase 1 were randomly allocated to either continue with rtCGM or to receive SBGM in phase 2 (month 9-14)

G: group

Studier på patienter med insulin och/eller perorala antidiabetika

Två studier inkluderade patienter behandlade med insulin och/eller tabletter (men med gemensam resultatredovisning) (Table 1). I interventionsgruppen användes rtCGM kontinuerligt och i kontrollgruppen mätte patienterna regelbundet sin blodglukos. Alla deltagare fick optimera sin medicinering baserat på blodglukosdata.

I den amerikanska studien av Bergenstal et al 2022 [10] inkluderades 114 deltagare med HbA1c \geq 53 mmol/mol. Av dessa fick 45 % insulinbaserad behandling, men hur stor andel av deltagarna som enbart fick insulin är oklart (författarna svarade inte på en mailförfrågan om detta). Studien genomfördes under 2010-2012 enligt registrerade protokollet, men inga data gällande studieperioden redovisas i artikeln.

Vid 16 veckor rapporterades en signifikant förbättring av HbA1c och procent TIR från baslinjen i både rtCGM- och SBGM-grupperna. Skillnader i förändringen var dock inte signifikanta mellan de två grupperna (HbA1c $p=0,11$, respektive TIR $p=0,13$) (Table 2 a och 2 b). När det gäller procent hypoglykemi (glukos $<3,9$ mmol/L) rapporterades en minskning från baslinjen i rtCGM-gruppen, medan en signifikant ökning noterades i SBGM-gruppen (Table 2 c). Inga allvarliga biverkningar rapporterades i studien.

En annan amerikansk studie inkluderade 176 patienter som behandlade med basalinsulin. Av dessa deltagare fick 9 % enbart insulin och övriga 91 % fick också en kombination med insulin och perorala antidiabetika. Studien genomfördes i två faser och publicerades i varsin publikation med Martens [11] och Aleppo [12] som förste författare.

Under de första 8 månaderna (fas 1) tilldelades de 176 deltagarna slumpmässigt 2:1 till rtCGM-gruppen ($n=117$) eller SBGM-gruppen ($n=59$) [11]. I fas 2 (månad 9-14) fortsatte SBGM-gruppen med SBGM medan rtCGM-gruppen slumpmässigt omfördelades till att antingen fortsätta med rtCGM (CGM-CGM grupp, $n=53$) eller byta till SBGM (CGM-SBGM grupp, $n=53$) [12].

Vid 8 månader förbättrades blodglukoskontrollen från baslinjen i bägge grupperna. Skillnaden i förändringen mellan rtCGM- vs SBGM-grupperna var signifikant för samtliga utfallsmått t ex HbA1c, procent TIR och procent hypoglykemi ($p=0,02$, $p<0,001$ respektive $p<0,02$) (Table 2 a-c) [11].

I fas 2 var blodglukoskontrollen stabil i gruppen som fortsatte med CGM (CGM-CGM gruppen) och i SBGM-gruppen. I gruppen som bytte från CGM till SBGM (CGM-SBGM gruppen) försämrades dock blodglukoskontrollen. Men även för gruppen som fick CGM under hela studien förelåg inte längre några signifikanta skillnader jämfört med SBGM vid 14 månader (Table 2 a-c). Hypoglykemi ökade i alla tre grupperna jämfört med baslinjen i fas 2 [12].

Vad gäller allvarliga biverkningar inträffade svår hypoglykemi och diabetisk ketoacidosis hos en patient (1 %) vardera i CGM-gruppen, och det var ett fall (2 %) av allvarlig hypoglykemi i SBGM-gruppen.

Table 2 a-c Outcomes of rtCGM versus SBGM in patients on insulin and/or oral antidiabetics

a) HBA1c (mmol/mol, mean values)

Study	Assessment time	rtCGM				SBGM				rtCGM vs. SBGM on mean change
		Baseline	Follow-up	Mean change	p-value	Baseline	Follow-up	Mean change	p-value	p-value
Bergental 2022 [10]	16 weeks	66	54	-12	<0.0001	62	53	-9	<0.0001	0.11
Martens 2021 [11]	8 months	76	64	-12	-	75	68	-7	-	0.02
Aleppo 2021 [12]	14 months	CGM-CGM# 66	65	-0.3	0.89	68	69	0.1	0.95	CGM-CGM vs SBGM 0.23 CGM-BGM vs SBGM 0.58
		CGM-BGM# 63	66	4.7	0.06					

b) % Time In Range (% TIR) of glucose 3.9-10 mmol/L (mean values)

Study	Assessment time	rtCGM				SBGM				rtCGM vs. SBGM on mean change
		Baseline	Follow-up	Mean change	p-value	Baseline	Follow-up	Mean change	p-value	p-value
Bergental 2022 [10]	16 weeks	52	71	19	<0.0001	55	67	12	<0.001	0.13
Martens 2021 [11]	8 months	40	59	19	-	40	43	3	-	<0.001
Aleppo 2021 [12]	14 months	CGM-CGM# 56	57	1	0.89	43	45	3	0.7	CGM-CGM vs SBGM 0.08 CGM-BGM vs SBGM 0.58
		CGM-BGM# 62	50	-12	0.01					

c) % Time of glucose < 3.9 mmol/L (mean values)

Study	Assessment time	rtCGM				SBGM				rtCGM vs. SBGM on mean change
		Baseline	Follow-up	Mean change	p-value	Baseline	Follow-up	Mean change	p-value	p-value
Bergental 2022 [10]	16 weeks	1.68	0.88	-0.8	0.17	1.04	2.26	1.22	<0.01	<0.005
Martens 2021 [11]	8 months	0.3	0.2	-0.1	-	0.3	0.5	0.2	-	0.02
Aleppo 2021 [12]	14 months	CGM-CGM# 0.22	0.29	0.07	0.76	0.50	0.79	0.45	0.07	CGM-CGM vs SBGM 0.08 CGM-BGM vs SBGM 0.58
		CGM-BGM# 0.28	0.30	0.09	0.5					

baseline represents 8 months data of participants who continued to phase 2 after completed phase 1

CGM-CGM: participants in rtCGM group continued to use rtCGM after 8 months.

CGM-SBGM: participants in rtCGM group change to self-blood glucose monitoring after 8 months.

-: no information

Studier på patienter behandlade med enbart perorala antidiabetika

I de två studierna som inkluderade patienter behandlade med enbart perorala antidiabetika fick deltagarna inte ändra sin diabetesmedicinering under studiens gång. I interventionsgruppen användes rtCGM under 1-3 sessioner på 7-10 dagar vardera under studien. För kontrollgruppen ställdes inga krav på frekvens av blodglukosmätning.

I den koreanska studien av Moon et al publicerad 2023 hade deltagarna HbA1c på 58-86 mmol/mol [13]. Vid baslinjen randomiserades 61 deltagare men endast 48 (79 %) fullföljde studien. Deltagarna fördelades i tre grupper: rtCGM grupp 1 (G1, n= 18) med CGM endast under den första veckan, rtCGM grupp 2 (G2, n= 15) med CGM under första veckan och en vecka till i den tredje månaden, och SBGM-grupp (n= 15) med enbart egenprovtagning (Table 1).

Vid tre månader var minskningen av HbA1c signifikant större i de två rtCGM grupperna jämfört med i SBGM-gruppen ($p= 0,04$ respektive $p= 0,01$), men vid sex månader var endast skillnaden mellan rtCGM grupp 2 och kontrollgruppen signifikant (Table 3 a). Inga signifikanta skillnader rapporterades för procent TIR och procent hypoglykemi (Table 3 b-c). Ett fall av allvarlig hypoglykemi rapporterades i rtCGM gruppen (3,3 %).

Vidare publicerades en pilotstudie av Price et al från USA 2021 [14]. Sjuttio patienter med HbA1c på 62-91 mmol/mol rekryterades och fördelades slumpmässigt till rtCGM grupper (n= 46), där användes CGM periodvis (3 sessioner), och till SBGM-gruppen (n= 24) (Table 1).

Vid 12 veckor minskade HbA1c i bägge grupperna jämfört med baslinjen, men vid 9 månader hade ingendera gruppen en tydlig förändring av HbA1c jämfört med baslinjen (Table 3 a). För % TIR och % hypoglykemi rapporterade författarna enbart ”Run-in”-värden för bägge grupperna, utan tydligt definierade baslinjedata, och presenterade endast uppföljningsdata vid 8 veckor (Table 3 b, 3 c). Inga allvarliga biverkningar rapporterades i studien.

Table 3 Outcomes of rtCGM versus SBGM in patients treated with oral antidiabetics

a) HbA1c (mmol/mol, mean values)

Study	Assessment time	rtCGM				SBGM				rtCGM vs. SBGM on mean change
		Baseline	Follow-up	Mean change	p-value	Baseline	Follow-up	Mean change	p-value	p-value
Moon 2023 [13]	3 months	G1 67 G2 66	-	G1 -8.5 G2 -8.5	-	65	-	-3	-	G1 vs. SBGM 0.044 G2 vs. SBGM 0.014
	6 months		-	G1 -6.4 G2 -6.0	-		-	-0	-	G1 vs. SBGM 0.082 G2 vs. SBGM 0.018
Price 2021 [14]	12 weeks	68	64	-4	-	69	65	-4	-	0.74
	9 months		-	-2	-		-	1	-	0.79

b) % Time In Range (% TIR) of glucose 3.9-10 mmol/L (mean values)

Study	Assessment time	rtCGM				SBGM				rtCGM vs. SBGM on mean change
		Baseline	Follow-up	Mean change	p-value	Baseline	Follow-up	Mean change	p-value	p-value
Moon 2023 [13]	6-month	-	-	G1 7.1 G2 3.1	-	-	-	-1	-	G1 vs. SBGM 0.122 G2 vs. SBGM 0.942
Price 2021 [14]	8-week	56.3 (run-in)	63.1	6.9	-	68.4 (run-in)	55.1	-13	-	-

c) % Time of glucose < 3.9 mmol/L (mean values)

Study	Accessment time	rtCGM				SBGM				rtCGM vs. SBGM on mean change
		Baseline	Follow-up	Mean change	p-value	Baseline	Follow-up	Mean change	p-value	p-value
Moon 2023 [13]	6 months	-	-	G1 -0.2 G2 -0.4	-	-	-	0.0	-	G1 vs. SBGM 0.96 G2 vs. SBGM 0.75
Price 2021 [14]	8 weeks	0.3 (run-in)	0.2	-0.1	-	0.2 (run-in)	0.2	0	-	-

G: group; -: no information

Risk för bias

Bedömning avseende risk för bias redovisas i Figure 2. Ingen av studierna var blindad för deltagare eller behandlare, men data samlades in och utvärderades på ett blindat sätt i alla studier. Information om allokeringssekvensen var dold för forskarna saknas i studien av Martens och Price. Protokollet för Bergenstals studie är från 2010 och saknar en beskrivning av planerade statistiska metoder [10]. Studien av Moon hade en hög andel bortfall (21 %), och protokollet publicerades på ClinicalTrials.gov den 8 december 2021, efter studiens slutdatum den 7 december 2021 [15]. Antalet deltagare i två av tre tilldelade grupper (n= 15 för båda) stämde inte överens med det beräknade erforderliga minsta antalet per grupp (n= 16) för att ge minst 80 % statistisk styrka i studien [13].

Author Year Country	Randomisation	Deviations from plan	Missing data	Outcome measurement	Outcome report	Overall risk of bias
Insulin and/or oral antidiabetics						
Bergenstal 2022 USA [10]	●	●	●	●	●	●
Martens/Aleppo 2021 USA [11,12]	●	●	●	●	●	●
Oral antidiabetics						
Moon 2023 Korea [13]	●	●	●	●	●	●
Price 2021 USA [14]	●	●	●	●	●	●
Risk of bias	● High	● Moderate	● Low			

Figure 2 Risk of bias assessment of included studies

Intressekonflikter

I samtliga studier återfanns en jävsdeklaration från författarna. Samtliga studier sponsrades av företag inom området. För två studier noterades uttalade intressekonflikter, begränsade för en och en studie deklarerade inga intressekonflikter (Figure 3).

Study	Individual financial COI	Institutional COI	Employee(s)	Summary COI	Funding
Bergenstal 2022 USA [10]	2/5 authors disclosed COI for DexCom			●	Roche Diagnostics Diabetes Care
Martens 2021 USA [11]	3/24 authors reported individual financial COI for Dexcom	24/24 authors received grant funding from Dexcom to their institution for the study	1/24 is a former employee of Dexcom 1/24 is a current employee at Dexcom, and holds shares in the company	●	Dexcom Inc.
Moon 2023 Korea [13]	0/6 disclose COI			●	Medtronic Korea
Price 2021 USA [14]			3 of 4 authors are employees at Dexcom	●	Dexcom Inc

● High risk ● Moderate risk ● Low risk

COI: conflict of interest

Figure 3 Conflict of interest and funding as disclosed in the included studies

Pågående studier

Vid eftersökning på clinicaltrials.gov efter pågående studier påträffades tre RCTs (mars, 2023). Vid eftersökning på PROSPEROS påträffades elva registrerade systematiska översikter (mars, 2023) (Bilaga 3).

Sammanfattning

De tre huvudsakliga effekterna av CGM vs SBGM i de inkluderade studierna sammanfattas i följande effektdiagram (Figur 4 a och b).

Study Participants	Assessment Time	Mean change rtCGM vs SBGM	Effect direction	Risk of bias RoB-II
HbA1c mmol/mol				
Bergental [10] n= 114	16 weeks	-12 vs -9	▲	●
Martens [11] Aleppo [12] n= 176	8 months 14 months	-12 vs -7 CGM-CGM vs SBGM -0.3 vs 0.1 CGM-SBGM vs SBGM 4.7 vs 0.1	▲ ▲ ▼	●
% Time in range (TIR) of 3.9-10 mmol/L				
Bergental [10]n= 114	16 weeks	19 vs 12	▲	●
Martens [11] Aleppo [12] n= 176	8 months 14 months	19 vs 3 CGM-CGM vs SBGM 1 vs 3 CGM-SBGM vs SBGM -12 vs 3	▲ ▼ ▼	●
% glucose of < 3.9 mmol/L				
Bergental [10] n= 114	16 weeks	-0.8 vs 1.22	▲	●
Martens [11] Aleppo [12] n= 176	8 months 14 months	-0.1 vs 0.2 CGM-CGM vs SBGM 0.07 vs 0.45 CGM-SBGM vs SBGM 0.09 vs 0.45	▲ ▲ ▲	●

a) Studies on participants treated with insulin and/or oral antidiabetics

Study Participants	Assessment Time	Mean change rtCGM vs SBGM	Effect direction	Risk of bias RoB-II
HbA1c mmol/mol				
Moon [13] n= 61	3 months	CGM-G1: -8.5 vs -3 CGM-G2: -8.5 vs -3	▲ ▲	
	6 months	CGM-G1: -6.4 vs 0 CGM-G2: -6.4 vs 0	▲ ▲	●
Price [14] n= 70	12 weeks	-4 vs -4	▲	●
	9 months	-2 vs 1	▲	
% Time in range (TIR) of 3.9-10 mmol/L				
Moon [13] n= 61	6 months	CGM-G1: 7.1 vs -1 CGM-G2: 3.1 vs -1	▲ ▲	●
		Price [14] n= 70	8 weeks	6.9 vs -13
% glucose of < 3.9 mmol/L				
Moon [13] n= 61	6 months	CGM-G1: -0.2 vs 0 CGM-G2: -0.4 vs 0	▲ ▲	●
		Price [14] n= 70	8 weeks	-0.1 vs 0

Risk of bias ● High ● Moderate ● Low

▲ Intervention is better than controls, significant

▲ Intervention is better than controls, not significant

▼ Intervention is worse than controls, not significant

CGM: continuous glucose monitoring; G: group; SBGM: Self-monitored blood glucose;

-: no information

b) Studies on participants treated with oral antidiabetics only

Figure 4 a and b Effect direction plot of included randomized controlled studies

Diskussion

I denna uppdatering av en systematisk översikt om effekter av CGM vid typ 2-diabetes, identifierades fyra RCTs publicerade efter NICE litteratursökning i januari 2021. Studierna är heterogena och skiljer sig åt vad gäller inkluderad population med typ 2-diabetes (behandling med eller utan insulin), interventionssätt (rtCGM användes kontinuerlig eller periodvis), och rekommendation om eventuell läkemedelsändring under studiens gång. Vid bedömning av risk för bias bedömdes tre som måttlig och en som hög. Ingen av studierna genomgick en intention-to-treat (ITT) analys.

I två RCTs på patienter som behandlas med insulin och/eller tabletter (men med gemensam resultatredovisning) utvärderades rtCGM kontinuerligt över hela studieperioden, och där behandlingen kunde optimeras enligt blodglukosdata. Båda studierna påvisade en generell förbättring av glykemisk kontroll i bägge grupperna jämfört med baslinjen, men endast hypoglykemiepisoder var signifikant reducerade i rtCGM-gruppen jämfört med i SBGM-gruppen (Table 2). I studien av Martens och Aleppo påvisades en signifikant förbättring av alla tre mätvärdena i rtCGM gruppen vid 8 månader men förelåg inte längre vid 14 månader. Den långsiktiga effekten av rtCGM är därför mer osäker (Figure 3).

För de andra två RCTs bland patienter behandlade med endast peroral antidiabetika användes rtCGM under 1-3 korta perioder, och optimering i behandlingen var inte tillåtna under studiens gång. Resultatmässigt fann man ingen signifikant förbättring av glykemisk kontroll eller minskning av hypoglykemi episoder från baslinjen till uppföljningen och inte heller någon säker skillnad i effekt mellan rtCGM- eller SBGM-gruppen (Table 3). Det är osäkert om utfallet skulle förändras om deltagarna fick optimera sin medicinering enligt glukosdata under studiens gång.

På senare år har CGM börjat användas vid typ 2-diabetes, framför allt för de som behandlas med insulin, vilket till stor del baseras på studier och erfarenheter från CGM-användning vid typ 1-diabetes, eller på observationsstudier vid typ 2-diabetes (Bilaga 4).

År 2022 publicerade NICE-kommittén en omfattande systematisk översikt om CGM vid typ 2-diabetes baserat på 12 RCTs publicerade mellan 2011 och början av 2021 (i 14 publikationer) [16-29], varav sex studier på insulinbehandlade patienter, fyra på en kombinationsbehandling, och två studier på patienter med peroral antidiabetikabehandling (Bilaga 5). Resultaten visade på fördelar med CGM i viss utsträckning, men effekterna av CGM bedömdes osäkra på grund av stor variation i kvalitet och hög heterogenitet bland studierna. Trots det svaga evidensläget uppdaterade NICE riktlinjen och CGM rekommenderades enbart för insulinbehandlad typ 2-diabetes hos vuxna, baserat på den systematiska översikten men också på klinisk kunskap och erfarenhet [3, 4].

I NICE riktlinje finns dock ingen rekommendation avseende CGM-användning för icke-insulin behandlad typ 2-diabetes. Två relevanta RCTs inkluderades i deras översikt. Bägge studierna rapporterade en signifikant förbättring av HbA_{1c} i CGM-gruppen, men studien av Cox et al. hade dock ett litet antal deltagare (n= 30), och CGM-gruppen fick också fyra extra utbildningstillfällen med vårdpersonal, dvs

det är en confounder [18]. I en annan studie av Wada et al. var antalet deltagare mindre än antalet som krävs för en statistisk styrka på 80 % [29]. Ett effektdiagram av dessa två RCT sammanfattas i Bilaga 5.

Tillsammans med de två nya studierna som beskrivs ovan i denna rapport har det hittills således påträffats totalt fyra RCTs som gäller användning av CMG vid icke-insulinbehandlad typ 2-diabetes med osäkra resultat, med totalt 261 deltagare. Denna grupp är intressant eftersom den utgör en allt större andel av patienter med typ 2-diabetes [30]. Det är dock förvånansvärt att endast tre registrerade primära nya RCTs pågår i den generella populationen vid typ 2-diabetes (Bilaga 3).

Kunskapsluckor

I denna uppdatering påträffades endast studier avseende effekten av rtCGM bland patienter med typ 2-diabetes som fått kombinationsbehandling med insulin eller peroral behandling. Under arbetet med dessa studier noterade vi följande kunskapsluckor.

- Det saknas RCTs med låg risk för bias och tillräckligt antal deltagare för att klargöra effekten på laboratoriedata.
- Det saknas studier på livskvalitet om CGM.
- Det saknas studier avseende långtidseffekter, utöver surrogatdata på laboratorievärden, som klargör om vilken effekt CGM har på diabeteskomplikationer och mortalitet.
- Det saknas studier avseende effekten av isCGM.

Referenser

1. TLV. Underlag för beslut i landstingen FreeStyle Libre Stockholm: Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV); 2017 [updated 2017-11-17; cited 2022 December 16]. Available from: https://www.tlv.se/download/18.181a2f1616193d0abbc44a84/1518784759589/underlag171117_freestyle_libre.pdf.
2. MTP-rådet. FreeStyle Libre och FreeStyle Libre 2, kontinuerlig glukosmätning vid diabetes Rekommendation och sammanvägd bedömning Medicintekniska Produktrådet Regionerna i samverkan: Medicintekniska Produktrådet; 2022 [updated 2022-02-17; cited 2022 December 12]. Available from: <https://www.janusinfo.se/nationelltinforandeavmedicinteknik/sarbetarvi/arkiv/rekommendation.5.74a8b4c1170b06b45db479b9.html>.
3. NICE-Commission. Type 2 diabetes in adults: diagnosis and management Evidence reviews for continuous glucose monitoring in adults with type 2 diabetes United Kingdom: National Institute for Health and Care Excellence, UK; 2022 [updated March 2022; cited 2023 7 January]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/evidence/c-continuous-glucose-monitoring-in-adults-with-type-2-diabetes-pdf-11013297805>.
4. Mulvihill C, Brooks A, Basudev N, Lincoln P. Continuous glucose monitoring for adults and children with diabetes: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2022;379:o2418. Epub 2022/10/27. doi: <https://www.bmj.com/content/bmj/379/bmj.o2418.full.pdf>. PubMed PMID: 36288810.
5. RetractionWatchDatabase. The Retraction Watch Database [Internet] New York, USA: The Center for Scientific Integrity. 2018. ISSN: 2692-465X; 2018 [cited 2023 3, March]. Version: 1.0.6.0:[Available from: <http://retractiondatabase.org/RetractionSearch.aspx?&AspxAutoDetectCookieSupport=1>].
6. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. Epub 2021/03/31. doi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33782057>. PubMed PMID: 33782057; PubMed Central PMCID: PMC8005924.
7. SBU. Bedömning av randomiserade studier (effekt av att tilldelas en intervention (ITT)) SBU. se: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering, Sverige; 2020 [updated 2020-11-27; cited 2023 February 5]. Available from: https://www.sbu.se/globalassets/ebm/bedomning_randomiserade_studier_tilldelas.pdf.
8. DiaSys Diagnostic Systems GmbH. [cited 2023 April, 17]. Available from: <https://www.hba1c-net.com/hba1c-calculator/>.
9. Diabetes.co.uk. Blood Sugar Converter [cited 2023 April, 17]. Available from: <https://www.diabetes.co.uk/blood-sugar-converter.html>.

10. Bergenstal RM, Mullen DM, Strock E, Johnson ML, Xi MX. Randomized comparison of self-monitored blood glucose (BGM) versus continuous glucose monitoring (CGM) data to optimize glucose control in type 2 diabetes. *Journal of diabetes and its complications*. 2022;36(3):108106. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2021.108106>.
11. Martens T, Beck RW, Bailey R, Ruedy KJ, Calhoun P, Peters AL, et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Basal Insulin: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(22):2262-72. doi: <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.7444>.
12. Aleppo G, Beck RW, Bailey R, Ruedy KJ, Calhoun P, Peters AL, et al. The effect of discontinuing continuous glucose monitoring in adults with type 2 diabetes treated with basal insulin. *Diabetes care*. 2021;44(12):2729-37. doi: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02383040/full>. PubMed PMID: CN-02383040.
13. Moon SJ, Kim K-S, Lee WJ, Lee MY, Vigersky R, Park C-Y. Efficacy of intermittent short-term use of a real-time continuous glucose monitoring system in non-insulin-treated patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2023;25(1):110-20. doi: <https://dx.doi.org/10.1111/dom.14852>.
14. Price DA, Deng Q, Kipnes M, Beck SE. Episodic Real-Time CGM Use in Adults with Type 2 Diabetes: results of a Pilot Randomized Controlled Trial. *Diabetes therapy*. 2021;12(7):2089-99. doi: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02287321/full>. PubMed PMID: CN-02287321.
15. Park C-Y. A Pilot Study for the Efficacy of Guardian Connect to Modify Lifestyle in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus <https://clinicaltrials.gov/>: Kangbuk Samsung Hospital, Seoul, Korea; 2021 [updated March 8, 2022; cited 2023 March 7]. RCT Protocol].
16. Jinxia Wang, Ting Zeng, Lu Cai, Ping Liu, Wen H. Role of Flash Glucose Monitoring System Combined With Insulin Pump in Blood Glucose Treatment of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021;83(1):102-5. doi: <https://www.ijps-online.com/articles/role-of-flash-glucose-monitoring-system-combined-with-insulin-pump-in-blood-glucose-treatment-of-patients-with-type-2-di.pdf>.
17. Isaacson B, Kaufusi S, Sorensen J, Joy E, Jones C, Ingram V, et al. Demonstrating the Clinical Impact of Continuous Glucose Monitoring Within an Integrated Healthcare Delivery System. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;16(2):383-9. Epub 2020/09/17. doi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32935561>. PubMed PMID: 32935561; PubMed Central PMCID: PMCP-MC8861781.
18. Cox DJ, Banton T, Moncrief M, Conaway M, Diamond A, McCall AL. Minimizing Glucose Excursions (GEM) With Continuous Glucose Monitoring in Type 2 Diabetes: A Randomized

- Clinical Trial. *J Endocr Soc.* 2020;4(11):bvaa118. Epub 2020/10/24. doi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33094208>. PubMed PMID: 33094208; PubMed Central PMCID: PMC7566397.
19. Yaron M, Roitman E, Aharon-Hananel G, Landau Z, Ganz T, Yanuv I, et al. Effect of Flash Glucose Monitoring Technology on Glycemic Control and Treatment Satisfaction in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2019;42(7):1178-84. Epub 2019/05/01. doi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31036546>. PubMed PMID: 31036546.
 20. Taylor PJ, Thompson CH, Luscombe-Marsh ND, Wycherley TP, Wittert G, Brinkworth GD, et al. Tolerability and acceptability of real-time continuous glucose monitoring and its impact on diabetes management behaviours in individuals with Type 2 Diabetes - A pilot study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;155:107814. Epub 2019/08/20. doi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168822719305212>. PubMed PMID: 31421138.
 21. Ajjan RA, Jackson N, Thomson SA. Reduction in HbA1c using professional flash glucose monitoring in insulin-treated type 2 diabetes patients managed in primary and secondary care settings: A pilot, multicentre, randomised controlled trial. *Diab Vasc Dis Res.* 2019;16(4):385-95. Epub 2019/07/05. doi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31271312>. PubMed PMID: 31271312; PubMed Central PMCID: PMC6613178.
 22. 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. doi: <https://www.acpjournals.org/doi/epdf/10.7326/M16-2855>.
 23. 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. *Ann Intern Med.* 2017;167(6):365-74. Epub 2017/08/23. doi: <https://doi.org/10.7326/M16-2855>. PubMed PMID: 28828487.
 24. Tang TS, Digby EM, Wright AM, Chan JH, Mazanderani AB, Ross SA, et al. Real-time continuous glucose monitoring versus internet-based blood glucose monitoring in adults with type 2 diabetes: a study of treatment satisfaction. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;106(3):481-6. Epub 2014/12/03. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2014.09.050>. PubMed PMID: 25458333.
 25. Tildesley HD, Wright AM, Chan JH, Mazanderani AB, Ross SA, Tildesley HG, et al. A comparison of internet monitoring with continuous glucose monitoring in insulin-requiring type 2 diabetes mellitus. *Can J Diabetes.* 2013;37(5):305-8. Epub 2014/02/07. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjcd.2013.05.006>. PubMed PMID: 24500556.
 26. Vigersky RA, Fonda SJ, Chellappa M, Walker MS, Ehrhardt NM. Short- and long-term effects of real-time continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*

- Care. 2012;35(1):32-8. Epub 2011/11/22. doi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3241321/pdf/32.pdf>. PubMed PMID: 22100963; PubMed Central PMCID: PMC3241321.
27. Ehrhardt NM, Chellappa M, Walker MS, Fonda SJ, Vigersky RA. The effect of real-time continuous glucose monitoring on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol.* 2011;5(3):668-75. Epub 2011/07/05. doi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3192632/pdf/dst-05-0668.pdf>. PubMed PMID: 21722581; PubMed Central PMCID: PMC3192632.
28. Yoo HJ, An HG, Park SY, Ryu OH, Kim HY, Seo JA, et al. Use of a real time continuous glucose monitoring system as a motivational device for poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;82(1):73-9. Epub 2008/08/15. doi: https://www.clinicalkey.com/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0168822708002854.pdf?locale=en_US&searchIndex=. PubMed PMID: 18701183.
29. Wada E, Onoue T, Kobayashi T, Handa T, Hayase A, Ito M, et al. Flash glucose monitoring helps achieve better glycemic control than conventional self-monitoring of blood glucose in non-insulin-treated type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8(1). Epub 2020/06/11. doi: <https://drc.bmj.com/content/bmjdr/8/1/e001115.full.pdf>. PubMed PMID: 32518063; PubMed Central PMCID: PMC7292039.
30. Katarina Eeg-Olofsson, Karin Åkesson, Jonatan Nätman, Rikard Isaksson, Henrik Milefors, Charlotta Sjöstedt, et al. Nationella Diabetesregistret, årsrapport 2021 www.ndr.nu: Nationella Diabetesregistret, Sverige; 2021 [cited 2023 June 1]. Available from: https://www.ndr.nu/pdfs/Arssrapport_NDR_2021.pdf.

II Hälsoekonomi

Sammanfattning

Det hälsoekonomiska evidensunderlaget för sensorer inom typ 2-diabetes består av två analyser som undersöker sensorernas kostnader och associerade hälsoeffekter [1, 2]. Sex ytterligare hälsoekonomiska analyser identifierades men de var inte överförbara till svenska förhållanden på grund av skillnader i patientkaraktäristika, kostnadsstruktur och behandlingsrutiner med konsekvenser på resursförbrukning [3-8]. Två studier inkluderades i den slutgiltiga syntesen. Studierna tyder på att sensorerna är kostnads-effektiva eller kostnadsbesparande, men resultaten kännetecknas av stora osäkerheter vad gäller främst behandlingseffekten.

Litteratursökningen för de hälsoekonomiska studierna gjordes i 2022-12-16. Det eftersöktes publikationer från databaserna PubMed, Embase, Medline, INAHTA, och Centre for Reviews and Dissemination (CRD). Sökperioden byggde på tidsintervallet i evidensunderlaget för riktlinjerna inom diabetesvård som nyligen publicerades av NICE (UK) med startdatum 6/5 2021 [9]. Söksträngarna redovisas i Bilaga 1. Urvalsprocessen redovisas i Figur 1. Artiklar som exkluderades på grund av olika skäl är redovisade i Bilaga 2. De inkluderade studiernas karaktäristika redovisas i Table 1.

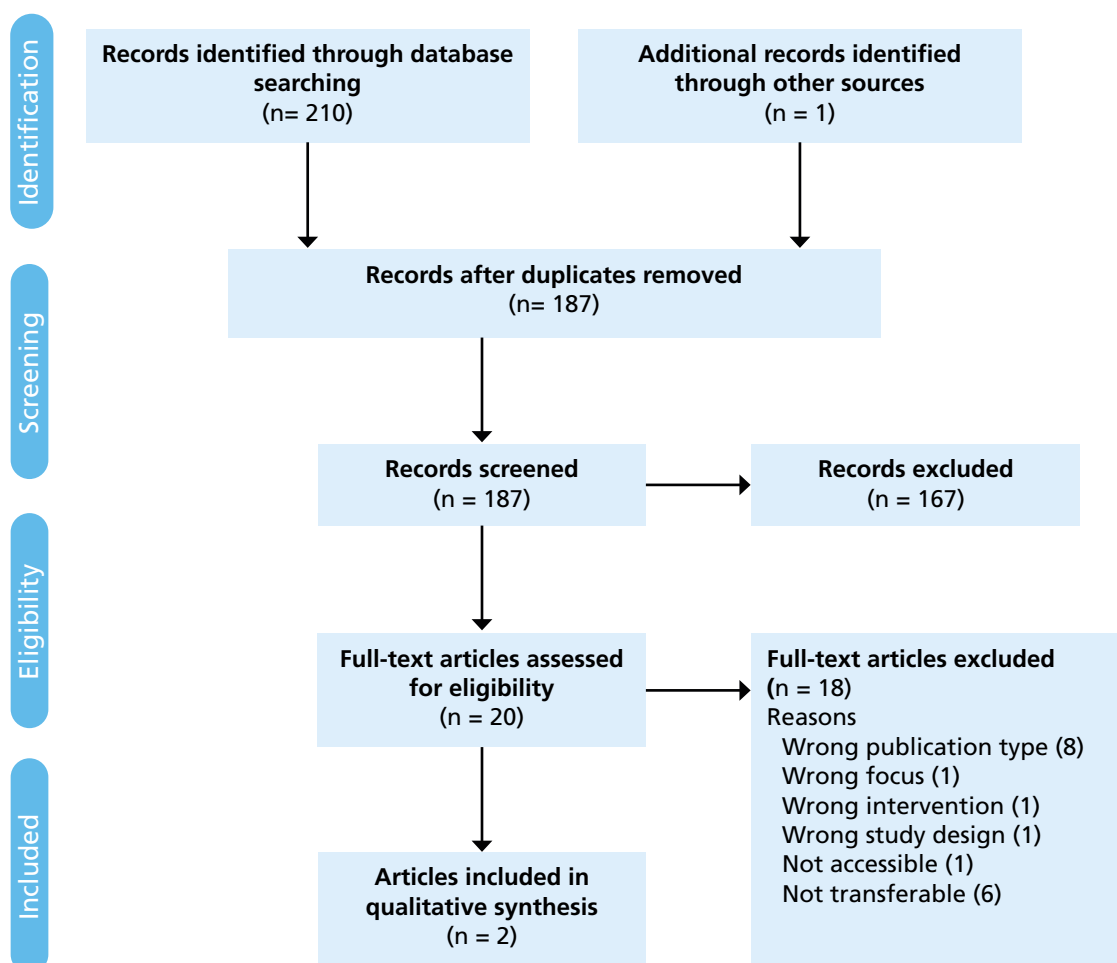


Figure 1. Study Flow Chart

Table 1 Health economic studies

Author year country	Intervention	Comparator	Type of analysis Modelling approach	Analytical perspective Time horizon	Currency Reference year Discount rate	Cost categories	Sensitivity analysis	Results	Study funding
Jendle, 2021, Sweden [1]	Flash continuous glucose monitoring (FGM) FreeStyle Libre FSL	Self-monitoring blood glucose (SMBG)	Cost-utility Markov modelling based on IQVIA CORE Diabetes Model v.9.5	Societal Lifetime	SEK 2020 3%	Pharmaceuticals, sensor, reader, test strips, lancets, physician visit, complications and adverse events	ScA, PSA FSL cost, discount rate, HbA1c risk equation based on SweNDR, time horizon, FSL. related utility benefit, CV risk equation, SMBG resource use, change in HbA1c levels, no reduction in HbA1c with FSL	ICER 219 127 - 144 412 SEK/QALY 54% - 58% probability of cost-effectiveness at WTP 300 000 SEK/QALY	Abbott
Blissett, 2021, Sweden [2]	Flash glucose monitoring (FGM) FreeStyle Libre FSL 2	i) Self-monitoring blood glucose (SMBG) ii) Continuous glucose monitoring (CGM) DexCom G6	Cost-minimization Markov	Healthcare 3 years	SEK 2018 -	Device and consumables, physician visit, severe hypoglycaemia cost	ONWSA, ScA SMBG: IAH rate ratio, severe hypoglycaemia event rate and cost, sensor lifetime and test strip cost CGM: Sensor unit cost, intervention rate ratio, sensor lifetime, adherence	FGM vs CGM : - 69 908 SEK FGM vs SMBG : - 7 708 SEK	Abbott

Abbreviations: FGM flash glucose monitoring, IAH Impaired awareness of hypoglycaemia, ICER Incremental cost-effectiveness ratio, ONWSA One-way sensitivity analysis, PSA probabilistic scenario analysis, ScA scenario analysis, SMBG self-monitoring blood glucose

De påträffade publikationerna jämförde olika versioner av FreeStyle Libre (FSL) med egenmätning av blodglukos med teststickor (self-monitoring blood glucose SMBG) [1, 2]. En studie jämförde även FSL med Dexcom [2]. Generellt sett tyder analyserna på att de granskade sensorerna är kostnadseffektiva, men evidensunderlaget kännetecknas av osäkerheter som begränsar vilka slutsatser som kan dras.

Analysen av Jendle et al. [1] var en kostnadsnyttoanalys som baserades på en klinisk prediktionsmodell inom diabetesvård utvecklad av ett internationellt konsultbolag [10]. Modellen har baserats på kliniska data från olika länder, inklusive Sverige, och möjliggör uppskattningar av förväntad livslängd, komplikationer och associerade kostnader baserad på kliniska, epidemiologiska och ekonomiska parametrar som anges av användaren. Författarna beräknade sjukvårdskostnader, patienters produktivitetsförluster och hälsoeffekter över en livstidshorisont för två patientgrupper: en med HbA1c 8-9 % (64-75 mmol/mol) och en med HbA1c 9-12 % (75-108 mmol/mol). Kohortkaraktistika vid baslinjen baserades på data från det nationella diabetesregister SweNDR och en icke-blindad, multicenterstudie av 224 patienter med typ 2-diabetes på intensiv insulinbehandling i tre europeiska länder [11]. Sensorns behandlingseffekt på HbA1c baserades på en svensk enarmad studie publicerad som abstract 2020 [12]. För beräkningen av hälsorelaterad livskvalitet använde författarna livskvalitetsvikter från litteraturen, inklusive en livskvalitetsvikt på 0,03 för FSL baserad på en studie från företaget [13].

Grundscenariot rapporterade att FSL var kostnadseffektiv jämfört med SMBG för bägge grupperna. Envägs känslighetsanalyser, då endast en variabel varierar åt gången medan resten hålls konstanta, visade att resultaten var känsliga för antagandet kring bl.a. livskvalitetsvinsten med FSL, sensorns pris, och förändringen i patienters HbA1c-nivå på längre sikt. Mer omfattande känslighetsanalys då alla parametrar varierades samtidigt visade att sannolikheten att sensorn skulle vara kostnadseffektiv vid etablerade tröskelvärde (SEK 300 000/QALY) var mellan 54-58 %. Borttagande av livskvalitetsvinsten för FSL innebär att sensorn inte blir kostnadseffektiv. Ytterligare osäkerheter handlade om att skattningen av sensorns behandlingseffekt baserades på en registerbaserad, icke-randomiserad och kontrollerad studie vilket sannolikt innebär en överskattning av behandlingseffekten. Patientpopulationen i studien, som användes för att komplettera modellens parametrar vid baslinjen, motsvarar inte den insulinbehandlade typ 2-populationen i Sverige och bedömdes som icke-relevant i en tidigare granskning av TLV [11, 14]. En ytterligare faktor av osäkerhet handlade om validiteten och valet av den underliggande prediktionsmodellen. En viktig aspekt inom modellering handlar om extern validitet dvs om modellresultat kan generaliseras och reproduceras [15]. Valideringsprocessen innebär att en modell uppdateras ständigt med nytt underlag och att uppdateringen testas mot nya patientfall [16]. Trots att endast den ursprungliga versionen av sjukdomsmodellen har validerats [17], använde analysen en uppdaterad version av sjukdomsmodellen vars (fortsatta) validitet ännu inte har redovisats.

Studien av Blissett et al. [2] jämförde kostnader för FSL med SMBG och med DexCom för vuxna patienter med typ 2-diabetes på intensiv insulinbehandling och med nedsatt förmåga att uppfatta hypoglykemi (impaired awareness of hypoglycaemia IAH). Analysernas tidshorisont var tre år och författarna undersökte även effekten av variationer i patientföljsamhet. Svår hypoglykemi definierades som stora sänkningar i blodglukos som triggar patientomhändertagande av andra personer, oftast på

sjukhus. Risken för svår hypoglykemi vid baslinjen baserades på en sammanställning av kliniska studier (n= 8 364) hos patienter med typ 1- och typ 2-diabetes [18]. Den risken justerades uppåt för att ta hänsyn till i) incidensen av svår hypoglykemi i vardaglig klinisk praxis jämfört med vad som rapporteras i kliniska studier, ii) effekten av patienters nedsatta förmåga att uppfatta hypoglykemi, och iii) användning av CGM. I jämförelsen mellan FSL och Dexcom, förknippades FSL med besparingar på SEK 69 908 per patient pga. Dexcoms högre pris. I jämförelsen mellan FSL och SMBG förknippades FSL med besparingar på SEK 7 708 per patient pga. minskningar i antalet fall med svår hypoglykemi. Resultaten var känsliga för frekvensen av svår hypoglykemi för patienter med IAH generellt, risken för svår hypoglykemi vid användning av CGM och baslinjerisken. Resultatets tillförlitlighet begränsas pga. avsaknaden av kliniska studier som direkt jämför sensorerna och SMBG i den specifika patientpopulationen. Med tanke på heterogeniteten i de underliggande kliniska studierna som användes för att kalkylera sensorns effekt på risken för svår hypoglykemi, är det högst sannolikt att riskparametern har överanpassats, om än inte dubbelräknats. Samtidigt är giltigheten av analysens antagande avseende IAH för svenska förhållanden otydligt. Dessutom motiveras inte viktiga metodologiska val såsom valet av tidshorizont. I jämförelsen av FSL och SMBG använde analysen endast envägs känslighetsanalyser, vilket inte möjliggör mer systematiska bedömningar kring den kombinerade osäkerheten i parametrarna som används. Dessutom rapporterade analysen inte om sensorernas effekter på patienters hälsorelaterade livskvalité, vilket inte stämmer överens med nationella riktlinjer för hälsoekonomiska utvärderingar [19].

De identifierade studierna använder variabla metoder samt olika antaganden kring behandlingseffekter, kostnader, tidshorizont, och känslighetsanalys. Det bör noteras att de två utvärderingarna inte kvalitetsgranskades på grund av bristerna i studiernas kliniska underlag. Studierna redovisade information om resursförbrukning för blodglukosmätning, men rapporterade inte information kring de eventuella kostnaderna (t ex IT, utbildning av sjukvårdspersonal) rörande bevakning av patienter av sjukvårdspersonal på distans. Evidensen som har samlats in från dessa utvärderingar indikerar dock att det behövs fler studier med underlag från svensk hälso- och sjukvård för att systematiskt tydliggöra kostnadseffektiviteten av sensorerna inom typ 2-diabetes.

Referenser

1. Jendle J, Eeg-Olofsson K, Svensson A-M, Franzen S, Lamotte M, Levrat-Guillen F. Cost-Effectiveness of the FreeStyle Libre[®] System Versus Blood Glucose Self-Monitoring in Individuals with Type 2 Diabetes on Insulin Treatment in Sweden. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders* 2021; 12: 3137-52. doi:10.1007/s13300-021-01172-1
2. Blissett DB, Attvall S, Hellmund RA. Analysis Estimating the Potential Cost Impact of Utilizing Flash Glucose Monitoring with Optional Alarms in Swedish Adults with Diabetes with Impaired Awareness of Hypoglycaemia, Using Intensive Insulin. *Diabetes Ther* 2021; 12: 2179-93. doi:10.1007/s13300-021-01099-7
3. Isitt JJ, Roze S, Sharland H, Cogswell G, Alshannaq H, Norman GJ, et al. Cost-Effectiveness of a Real-Time Continuous Glucose Monitoring System Versus Self-Monitoring of Blood Glucose in People with Type 2 Diabetes on Insulin Therapy in the UK. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders* 2022; 13: 1875-90. doi:10.1007/s13300-022-01324-x
4. Ajjan R, Bilir SP, Hellmund R, Souto D. Cost-Effectiveness Analysis of Flash Glucose Monitoring System for People with Type 2 Diabetes Receiving Intensive Insulin Treatment. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders* 2022; 13: 1933-45. doi:10.1007/s13300-022-01325-w
5. Hua X, Catchpool M, Clarke P, Blackberry I, Chiang J, Holmes-Truscott E, et al. Cost-effectiveness of professional-mode flash glucose monitoring in general practice among adults with type 2 diabetes: Evidence from the GP-OSMOTIC trial. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2022; 39: e14747. doi:10.1111/dme.14747
6. Zhao X, Ming J, Qu S, Li HJ, Wu J, Ji L, et al. Cost-Effectiveness of Flash Glucose Monitoring for the Management of Patients with Type 1 and Patients with Type 2 Diabetes in China. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders* 2021; 12: 3079-92. doi:10.1007/s13300-021-01166-z
7. Oyagüez I, Gómez-Peralta F, Artola S, Carrasco FJ, Carretero-Gómez J, García-Soidan J, et al. Cost Analysis of FreeStyle Libre[®] 2 System in Type 2 Diabetes Mellitus Population. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders* 2021; 12: 2329-42. doi:10.1007/s13300-021-01064-4
8. Health Technology W. Freestyle Libre flash glucose monitoring for the management of diabetes. Wales, United Kingdom: Health Technology Wales (HTW), 2021.
9. NICE. Evidence reviews for continuous glucose monitoring in adults with type 2 diabetes [C] underpinning recommendations 1.6.17 to 1.6.26 and research recommendations in the NICE guideline Type 2 diabetes in adults: diagnosis and management March 2022 Final London: NICE; 2022 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/chapter/recommendations>.

10. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Minshall ME, Foos V, Lurati FM, et al. The CORE Diabetes Model: Projecting long-term clinical outcomes, costs and cost-effectiveness of interventions in diabetes mellitus (types 1 and 2) to support clinical and reimbursement decision-making. *Curr Med Res Opin* 2004; 20 Suppl 1: S5-26. doi:10.1185/030079904x1980
11. Haak T, Hanair H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Flash Glucose-Sensing Technology as a Replacement for Blood Glucose Monitoring for the Management of Insulin-Treated Type 2 Diabetes: a Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial. *Diabetes Ther* 2017; 8: 55-73. doi:10.1007/s13300-016-0223-6
12. Eeg-Olofsson K SA, Franzen S, Ismail H, Levrat-Guillen F. 74-LB: Sustainable HbA1c Decrease at 12 Months for Adults with Type 1 and Type 2 Diabetes Using the FreeStyle Libre System: A Study within the National Diabetes Register in Sweden. *Diabetes* 2020; 69. doi:10.2337/db20-74-LB
13. Matza LS, Stewart KD, Davies EW, Hellmund R, Polonsky WH, Kerr D. Health State Utilities Associated with Glucose Monitoring Devices. *Value Health* 2017; 20: 507-11. doi:10.1016/j.jval.2016.10.007
14. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV). Underlag för beslut i landstingen FreeStyle Libre: Metod för egenkontroll av glukosnivån hos personer med typ 1- och typ 2-diabetes som behandlas med basinsulin i kombination med måltidsinsulin eller som använder insulinpump Dnr 2831/2017. Stockholm: TLV; 2017.
15. Steyerberg EW, Moons KG, van der Windt DA, Hayden JA, Perel P, Schroter S, et al. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 3: prognostic model research. *PLoS Med* 2013; 10: e1001381. doi:10.1371/journal.pmed.1001381
16. Altman DG, Vergouwe Y, Royston P, Moons KGM. Prognosis and prognostic research: validating a prognostic model. *BMJ* 2009; 338: b605. doi:10.1136/bmj.b605
17. McEwan P, Foos V, Palmer JL, Lamotte M, Lloyd A, Grant D. Validation of the IMS CORE Diabetes Model. *Value in Health* 2014; 17: 714-24. doi:https://doi.org/10.1016/j.jval.2014.07.007
18. Heller SR, Frier BM, Hersløv ML, Gundgaard J, Gough SC. Severe hypoglycaemia in adults with insulin-treated diabetes: impact on healthcare resources. *Diabet Med* 2016; 33: 471-7. doi:10.1111/dme.12844
19. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV). Ändring i Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets allmänna råd (TLVAR 2003:2) om ekonomiska utvärderingar TLVAR 2017:1. Stockholm: TLV; 2017.

III Etik

Typ 2-diabetes är en sjukdom med en hög prevalens. Majoriteten av personer med denna diagnos behandlas med läkemedel och kan med stöd av förändringar i livsstil nå en acceptabel glukoskontroll. En mindre andel kräver insulinbehandling, med eller utan stöd av perorala antidiabetika. I denna grupp finns det personer som trots denna behandling inte når acceptabla blodglukosvärden. De långsiktiga följderna av detta kan bli allvarliga. Det är väl belagt att risken för mikro- och makrovaskulära komplikationer ökar över tid om inte bra glukoskontroll uppnås.

För individen står således mycket på spel i form av framtida livskvalitet. Därmed blir god blodglukoskontroll ett centralt etiskt värde. Om CGM, kontinuerlig glukosmätning med sensor, kan visas ge en klart bättre glykemisk kontroll hos patienter med typ 2-diabetes än tidigare teknik, bör sådana användas om inte starka skäl talar emot.

Denna rapport påvisar en betydande osäkerhet vad gällerevidens för användning av CGM vid typ 2-diabetes. Samma osäkerhet präglar rapporten från NICE (2022), som avser 10-årsperioden innan denna rapport. Båda påvisar en viss, men svag, evidens för värdet av monitorering med CGM. NICE-rapporten rekommenderar trots det osäkra evidensläget sådan användning, baserat på vad man bedömer vara beprövad erfarenhet och den snabba tekniska utvecklingen mot allt bättre funktioner vid insulinbehandlad diabetes.

I denna rapport inkluderas två studier som avser patienter som behandlas endast med tabletter. Det bör understrykas att detta är den i särklass största gruppen av patienter med diabetes. Den studie som hade lägst risk för bias visade inga signifikanta fördelar med sensorbaserad mätning av glukos. En studie med hög risk för bias visar viss effekt på HbA1c.

Ur etisk synpunkt kan det argumenteras att även tämligen svag evidens kan accepteras om värdet för patienten är stort, kostnaden hanterlig och om inga allvarliga biverkningar kan förutses. Så kan möjligen vara fallet med denna teknik. Emellertid berör studierna i mycket liten utsträckning frågan om acceptans och livskvalitet vid användning av glukossensorer. Det betyder att den minskade risken för framtida komplikationer som möjligen blir följden av denna form av monitorering inte på ett tillförlitligt sätt kan vägas mot eventuellt sänkt livskvalitet.

Finns det då något skäl att anta att livskvalitet i relevanta avseenden blir lägre med CGM än med sedvanlig teknik med fingerstick och glukosmätare? I avsaknad av studier avseende detta får man förlita sig på beprövad erfarenhet, vilket ovan nämnda NICE-rapport gör. Det tycks som ett rimligt antagande att CGM inte medför olägenheter för patienten som negativt påverkar livskvaliteten.

Hur bör CGM bedömas ut prioriteringsetisk synvinkel? Som framgår av rapporten kan det röra sig om höga kostnader med tanke på det stora antalet patienter, särskilt om även patienter med endast tablettbehandling skulle inkluderas. Det hälsoekonomiska avsnittet visar att evidensen är svag även i detta avseende. Kostnaden för CGM avgörs av hur gruppen som ska ha denna behandling avgränsas. Kostnad, nytta och evidens ska vägas samman i en prioritering. Nyttan är i detta fall detsamma som förmågan hos

CGM att genom en kort- och långsiktigt bättre glukoskontroll bromsa de sekundära organskador som kan följa med diabetessjukdomen, men också att bidra till god livskvalitet för de som har sjukdomen.

Sammantaget blir den etiska bedömningen att bättre evidens är mycket angelägen, inte minst om gruppen som ska erbjudas CGM ytterligare växer. Om alla individer med typ 2-diabetes inkluderas blir läget radikalt annorlunda, och av erfarenhet från andra monitoreringstekniker kan ett tryck i den riktningen lätt uppstå. Det ter sig därför etiskt välgrundat att tills vidare hålla fast vid en strikt avgränsning av den grupp som erbjuds CGM. Det vore också av värde för bedömning av de etiska implikationerna av CGM att forskning utförs avseende följderna för individers livskvalitet av de olika teknikerna för övervakning av blodglukosläget hos personer med typ 2-diabetes.

Bilaga 1 Litteratursökning (Kliniska delen)

MEDLINE via Ovid 2023-01-14

	Söktermer	Antal träffar
1	exp Diabetes Mellitus/ or Pregnancy in diabetics/	500632
2	diabet*.tw.	745370
3	(DM adj4 ("type 1" or type1 or "type I" or "type one" or T1 or T-1 or TI or T-I)).tw.	2393
4	lada.tw.	730
5	(dm1 or iddm or t1d* or dka).tw.	27981
6	(dm2 or t2d* or mody or niddm).tw.	56074
7	(DM adj4 ("type 2" or type2 or "type ii" or "type two" or T2 or T-2 or TII or T-II)).tw.	6519
8	(DM adj4 (autoimmun* or auto immun* or brittle or labile or insulin depend* or insulin deficien*)).tw.	456
9	(DM adj4 onset* adj4 (maturit* or adult* or slow*)).tw.	79
10	(DM adj4 depend* adj4 (non-insulin* or non insulin* or noninsulin*)).tw.	110
11	(DM adj4 (earl* or sudden onset or juvenile or child*)).tw.	1202
12	(DM adj4 (keto* or acidi* or gastropare*)).tw.	104
13	or/1-12	816648
14	Blood Glucose Self-Monitoring/ or Monitoring, Ambulatory/ or Blood Glucose/	191856
15	(continu* or flash or real-time or "real time" or realtime).tw.	1540066
16	14 and 15	17058
17	(continu* adj4 glucose adj4 monitor*).tw.	6617
18	(ambulatory adj4 glucose adj4 monitor*).tw.	67
19	(CGM or CGMS or CBGM).tw.	4111
20	Extracellular Fluid/ or Extracellular Space/	29736
21	((extracellular* or interstitial* or intercellular*) adj4 (fluid* or space)).tw.	32843
22	IPRO2*.tw.	52
23	("real time" or real-time or realtime or retrospective*) adj4 (glucose adj4 monitor*).tw.	636
24	(RTCGM or RT-CGM or "RT CGM" or R-CGM or RCGM or "R CGM").tw.	271
25	flash.tw.	22311
26	FGM.tw.	1567
27	glucorx.tw.	3
28	(medtronic* adj4 (enlight* or veo* or guardian* or envision*)).tw.	71
29	(Senseonic* adj4 eversense*).tw.	5
30	(Dexcom* adj4 (G4* or G5* or G6* or 7* or seven*)).tw.	248
31	(medtrum* adj4 (A6* or TouchCare*)).tw.	1
32	(freestyle* adj4 navigator*).tw.	49
33	((freestyle* adj4 libre*) or (FSL-Pro* or "FSL Pro*" or FSLPro*)).tw.	362
34	"free style libre*".tw.	13
35	or/16-34	98037
36	13 and 35	13622
37	animals/ not humans/	5050981

38	36 not 37	12168
39	limit 38 to english language	11582
40	randomized controlled trial.pt.	584891
41	randomi?ed.mp.	1042353
42	placebo.mp.	242794
43	or/40-42	1106447
44	(MEDLINE or pubmed).tw.	304107
45	systematic review.tw.	249550
46	systematic review.pt.	217641
47	meta-analysis.pt.	174228
48	intervention\$.ti.	191317
49	or/44-48	645735
50	43 or 49	1582039
51	39 and 50	2607
52	limit 51 to ed=20210101-20230124	497

Embase via Wiley 2023-01-24

	Söktermer	Antal träffar
1	'diabetes mellitus'/exp	1207706
2	diabet*:ti,ab	1141760
3	dm NEAR/4 ('type 1' OR type1 OR 'type i' OR 'type one' OR t1 OR 't 1' OR ti OR 't i')	5077
4	lada:ti,ab	1184
5	dm1:ti,ab OR iddm:ti,ab OR t1d*:ti,ab OR dka:ti,ab	49996
6	dm2:ti,ab OR t2d*:ti,ab OR mody:ti,ab OR niddm:ti,ab	93460
7	dm NEAR/4 ('type 2' OR type2 OR 'type ii' OR 'type two' OR t2 OR 't 2' OR tii OR 't ii')	12943
8	dm NEAR/4 (autoimmun* OR 'auto immun*' OR brittle OR labile OR 'insulin depend*' OR 'insulin deficien*')	887
9	dm NEAR/4 onset* NEAR/4 (maturit* OR adult* OR slow*)	131
10	dm NEAR/4 depend* NEAR/4 ('non insulin*' OR 'non insulin*' OR noninsulin*)	188
11	dm NEAR/4 (earl* OR 'sudden onset' OR juvenile OR child*)	2223
12	dm NEAR/4 (keto* OR acidi* OR gastropare*)	227
13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	1414547
14	'blood glucose monitoring'/de	33498
15	'glucose blood level'/de	316677
16	'glucose level'/de	4453
17	#14 OR #15 OR #16	340436
18	continuous:ti,ab OR flash:ti,ab OR 'real time':ti,ab OR realtime:ti,ab	1061029
19	#17 AND #18	22369
20	'continuous glucose monitoring system'/de	4031
21	continu* NEAR/4 glucose NEAR/4 monitor*	13866
22	ambulatory NEAR/4 glucose NEAR/4 monitor*	129
23	cgm:ti,ab OR cgms:ti,ab OR cbgm:ti,ab	9251
24	'extracellular fluid'/de	8352
25	(extracellular* OR interstitial* OR intercellular*) NEAR/4 (fluid* OR space)	66584
26	ipro2*:ti,ab	234
27	ipro2:dn	147
28	glucose NEAR/4 monitor* NEAR/4 ('real time' OR 'real time' OR retrospective*)	1147
29	rtcgm:ti,ab OR 'rt cgm':ti,ab OR rcgm:ti,ab OR 'r cgm':ti,ab	545
30	flash:ti,ab	29212
31	fgm:ti,ab	2032
32	glucorx:ti,ab	4
33	medtronic* NEAR/4 (enlight* OR veo* OR guardian* OR envision*)	253
34	enlight*:dn OR veo*:dn OR guardian*:dn	814
35	senseonic* NEAR/4 eversense*	29
36	eversense*:dn	76
37	dexcom* NEAR/4 (g4* OR g5* OR g6* OR 7* OR seven*)	1220
38	g4*:dn OR g5*:dn OR g6*:dn OR g7*:dn	1415
39	medtrum* NEAR/4 (a6* OR touchcare*)	7
40	a6*:dn OR touchcare*:dn	106

41	freestyle* NEAR/4 navigator*	230
42	navigator*:dn	507
43	freestyle* NEAR/4 libre*	1348
44	'fsl-pro':ti,ab OR 'fsl pro*':ti,ab OR slpro*:ti,ab	64
45	libre*:dn OR 'fsl pro*':dn OR fslpro*:dn	647
46	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45	126381
47	#13 AND #46	24651
48	[animals]/lim NOT [humans]/lim	6271668
49	#47 NOT #48 AND [english]/lim	21262
50	random:ti,ab	410703
51	placebo	518750
52	'double blind':ti,ab	219176
53	#50 OR #51 OR #52	979820
54	medline:ti,ab OR pubmed:ti,ab	377764
55	'systematic review'/exp OR 'systematic review':ti,ab	465552
56	'meta analysis'/de	267515
57	intervention*:ti	254450
58	#54 OR #55 OR #56 OR #57	904488
59	#53 OR #58	1753679
60	#49 AND #59	1783
61	#60 NOT ('conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'conference review'/it) AND [2021-2023]/py	346

Cochrane via Wiley 2023-01-24

	Söktermer	Antal träffar
#1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus] explode all trees	36048
#2	MeSH descriptor: [Pregnancy in Diabetics] this term only	254
#3	((diabet*):ti,ab,kw	110076
#4	((((DM near/4 ("type 1" or type1 or "type I" or "type one" or T1 or T-1 or Tl or T-l))))):ti,ab,kw	292
#5	((lada)):ti,ab,kw	79
#6	((dm1 or iddm or t1d* or dka)):ti,ab,kw	4232
#7	((dm2 or t2d* or mody or niddm)):ti,ab,kw	13284
#8	((((DM near/4 ("type 2" or type2 or "type ii" or "type two" or T2 or T-2 or Tll or T-ll))))):ti,ab,kw	1452
#9	((DM near/4 (autoimmun* or auto immun* or brittle or labile or insulin depend* or insulin deficien*)):tw)):ti,ab,kw	469
#10	((DM near/4 onset* near/4 (maturit* or adult* or slow*)):ti,ab,kw	0
#11	((DM near/4 depend* near/4 (non-insulin* or non insulin* or noninsulin*)):ti,ab,kw	181
#12	((DM near/4 (earl* or sudden onset or juvenile or child*)):ti,ab,kw	241
#13	((DM near/4 (keto* or acidi* or gastropare*)):ti,ab,kw	13
#14	{or #1-#13}	112008
#15	MeSH descriptor: [Blood Glucose Self-Monitoring] this term only	1015
#16	MeSH descriptor: [Monitoring, Ambulatory] this term only	572
#17	MeSH descriptor: [Blood Glucose] this term only	17666
#18	{or #15-#17}	18374
#19	((continu* or flash or real-time or "real time" or realtime)):ti,ab,kw	165260
#20	#18 and #19	2497
#21	((continu* near/4 glucose near/4 monitor*)):ti,ab,kw	3066
#22	((ambulatory near/4 glucose near/4 monitor*)):ti,ab,kw	28
#23	((CGM or CGMS or CBGM)):ti,ab,kw	2395
#24	MeSH descriptor: [Extracellular Fluid] this term only	68
#25	MeSH descriptor: [Extracellular Space] this term only	121
#26	((extracellular* or interstitial* or intercellular*) near/4 (fluid* or space)):ti,ab,kw	1058
#27	((IPRO2*)):ti,ab,kw	78
#28	((("real time" or real-time or retrospective*) near/4 (glucose near/4 monitor*)):ti,ab,kw	333
#29	((RTCGM or RT-CGM or "RT CGM" or R-CGM or RCGM or "R CGM")):ti,ab,kw	151
#30	((flash)):ti,ab,kw	1364
#31	((FGM)):ti,ab,kw	228
#32	((glucorx)):ti,ab,kw	3
#33	((medtronic* near/4 (enlight* or veo* or guardian*)):ti,ab,kw	46
#34	((Senseonic* near/4 everSense*)):ti,ab,kw	7
#35	((Dexcom* near/4 (G4* or G5* or G6* or 7* or seven*)):ti,ab,kw	274
#36	((medtrum* near/4 (A6* or TouchCare*)):ti,ab,kw	3
#37	((freestyle* near/4 navigator*)):ti,ab,kw	20

#38	(((freestyle* near/4 libre*) or (FSL-Pro* or "FSL Pro*" or FSLPro*))) :ti,ab,kw	231
#39	free style libre*	140
#40	{Battelino, #20-#39}	7745
#41	#14 and #40	4622
#42	((clinicaltrials or trialsearch)):so	443182
#43	#41 not #42 with Publication Year from 2021 to 2023, in Trials	564
#44	#41 not #42 with Cochrane Library publication date Between Jan 2021 and Jan 2023, in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols	3

Bilaga 2 Exkluderade studier

	Publication	Reason for exclusion
2022	1 Bailey, R., Calhoun, P., Chao, C., et al. With or Without Residual C-Peptide, Patients with Type 2 Diabetes Realize Glycemic Benefits from Real-Time Continuous Glucose Monitoring. <i>Diabetes technology & therapeutics</i> . 2022, 24, 281-284.	Wrong focus
	2 Davis, G., Bailey, R., Calhoun, P., et al. Magnitude of Glycemic Improvement in Patients with Type 2 Diabetes Treated with Basal Insulin: subgroup Analyses from the MOBILE Study. <i>Diabetes technology & therapeutics</i> . 2022, 24,324-331.	Wrong focus
	3 Isaacson, B., Kaufusi, S., Sorensen, J., et al. Demonstrating the Clinical Impact of Continuous Glucose Monitoring Within an Integrated Healthcare Delivery System. <i>Journal of diabetes science and technology</i> . 2022, 16,383–389.	Included in NICE's SR
	4 Spanakis, E. K., Urrutia, A., Galindo, R. J., et al. Continuous Glucose Monitoring-Guided Insulin Administration in Hospitalized Patients With Diabetes: A Randomized Clinical Trial. <i>Diabetes care</i> . 2022, 45,2369-2375.	Wrong population
	5 Walson, F., Thomas, N., Poff, A. M., et al. Improving Emotional Well-Being and Cardio-Metabolic Health with Continuous Glucose Monitoring. <i>FASEB journal</i> . 2022, 36 Suppl 1.	Wrong study type
2021	6 Bao, S., Bailey, R., Calhoun, P., et al. Effectiveness of Continuous Glucose Monitoring in Older Adults with Type 2 Diabetes Treated with Basal Insulin. <i>Diabetes technology & therapeutics</i> . 2021, 24,299-306.	Wrong focus
	7 Rivera-Ávila, D. A., Esquivel-Lu, A. I., Salazar-Lozano, C. R., et al. The effects of professional continuous glucose monitoring as an adjuvant educational tool for improving glycemic control in patients with type 2 diabetes. <i>BMC endocrine disorders</i> . 2021, 21,79.	Wrong study type
	8 Wang, J., Zeng, T., Cai, L., et al. Role of Flash Glucose Monitoring System Combined with Insulin Pump in Blood Glucose Treatment of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. <i>Indian Journal of Pharmaceutical Sciences</i> . 2021, 83,102-105.	Included in NICE's SR
	9 Zhang, W., Liu, Y., Sun, B., et al. Improved HbA1c and reduced glycaemic variability after 1-year intermittent use of flash glucose monitoring. <i>Scientific reports</i> . 2021, 11,23950.	Wrong population
2020	10 Cox, D. J., Banton, T., Moncrief, M., et al. Minimizing Glucose Excursions (GEM) With Continuous Glucose Monitoring in Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. <i>J Endocr Soc</i> . 2020, 4,bvaa118: 1-7.	Included in NICE's SR
	11 Davis, T. M. E., Dwyer, P., England, M., et al. Efficacy of Intermittently Scanned Continuous Glucose Monitoring in the Prevention of Recurrent Severe Hypoglycemia. <i>Diabetes technology & therapeutics</i> . 2020, 22,367-373.	Wrong population
	12 Furler, J., O'Neal, D., Speight, J., et al. Use of professional-mode flash glucose monitoring, at 3-month intervals, in adults with type 2 diabetes in general practice (GP-OSMOTIC): a pragmatic, open-label, 12-month, randomised controlled trial. <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> . 2020, 8,17-26.	Wrong focus
	13 Singh, L. G., Levitt, D. L., Satyarengga, M., et al. Continuous Glucose Monitoring in General Wards for Prevention of Hypoglycemia: Results From the Glucose Telemetry System Pilot Study. <i>Journal of diabetes science and technology</i> . 2020, 14,783-790.	Wrong population
	14 Wada, E., Onoue, T., Kobayashi, T., et al. Flash glucose monitoring helps achieve better glycemic control than conventional self-monitoring of blood glucose in non-insulin-treated type 2 diabetes: a randomized controlled trial. <i>BMJ open diabetes research & care</i> . 2020, 8,1-8.	Included in NICE's SR

Bilaga 3 Pågående studier

ClinicalTrail.gov (2023-03-08)

Registration number	Title	Intervention	Control	Start-completion	Sponsor	Country
NCT05548205	Effect of 2-Week Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Management in Patients New-to-Insulin on Hospital Discharge	CGM	SMBG	March, 2023-March, 2024	NYU Langone Health Abbott Diabetes Care Inc.	USA
NCT05222815	Glucose Monitoring Comparison in Primary Care	CGM	SMBG	Aug., 2022-Dec., 2024	HealthPartners Institute (nonprofit organization in Minneapolis, United States)	USA
NCT0456491	GLucose Monitoring Programme Singapore, Phase 2 (GLiMPSE2)	isCGM+ education	SMBG+ education	Dec., 2020-Dec., 2023	General Hospital, National University Hospital, Singapore, etc.	Singapore

PROSPERO (2023-03-08)

Registration number	Title	Date of registration	Sponsor/Funding	Country
CRD42023385208	Continuous glucose monitoring systems in people with non-insulin-treated type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analyses.	19/01/2024	None	Austria
CRD42023387583	Effectiveness of continuous glucose monitoring in glycemic control among people with type 2 diabetes mellitus.	21/01/2023	None	China
CRD42022310349	Does continuous glucose monitoring in type II diabetes mellitus lead to better renal outcomes compared to standard monitoring: A systematic review and meta-analysis.	15/03/2022	None	USA
CRD42021253194	Effects of continuous glucose monitoring on glycemic control in diabetes: an updated meta-analysis of randomized controlled trials.	06/06/2021	None	Italy
CRD42021229416	The benefits of the addition of continuous or flash glucose monitoring versus standard practice utilizing self monitored blood glucose and hemoglobin A1c in the primary care of diabetes mellitus: A systematic review.	10/02/2021	None	United Arab Emirates
CRD42020211979	Flash glucose monitoring and patient satisfaction: A meta-review of systematic reviews.	11/11/2020	None	Spain
CRD42020170453	The impact of physical activity on glycemic variability assessed by continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes mellitus.	28/04/2020	Sponsor: Centre for Physical Activity Research, Rigshospitalet Denmark. Funding: Trygfonden	Denmark
CRD42020208112	Systematic review of the efficacy and safety of real-time continuous glucose monitoring systems.	18/09/2020	Funding: Dexcom Inc	UK
CRD42020149212	Comparing effects of continuous glucose monitoring systems (CGMs) and self-monitoring of blood glucose (SMBG) among adults with type 2 diabetes mellitus: a systematic review.	24/01/2020	Funding: Sichuan Science and Technology Department, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine	China
CRD42017072440	Systematic review of continuous glucose monitoring versus self-monitoring of blood glucose among patients with type 2 diabetes: differential impact on glycemic control, behavior change, medication use, quality of life, and adverse effects.	21/07/2017	UC Davis, Center for Healthcare Policy and Research California Health Benefits Review Program	USA
CRD42014013270	Safety, efficacy and quality of life associated with continuous glucose monitoring in people with diabetes.	18/08/2014	Funding: Medtronic Australasia Pty Ltd.	Australia

Bilaga 4 Rekommendationer och riktlinjer för CGM i typ 2-diabetes

Guidelines, recommendations, and HTA-reports for the use of CGM in T2DM (2023-03-15)

Organization Country	Title, Year of publication/update	Number of underlying RCT
International consensus statement USA, UK, EU-countries etc.	Continuous glucose monitoring and metrics for clinical trials: an international consensus statement. The lancet. Diabetes & endocrinology. 2023, 11 (1): 42-57.	5 RCT
American Association of Clinical Endocrinology, American Diabetes Association.	Management of Individuals With Diabetes at High Risk for Hypoglycemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2022, 00,1-34.	2 RCT
NICE-guidance UK	Mulvihill, C., Brooks, A., Basudev, N., et al. Continuous glucose monitoring for adults and children with diabetes: summary of updated NICE guidance. BMJ. 2022, 379,o2418.	-
NICE-systematic review, UK	NICE-Commission. Type 2 diabetes in adults: diagnosis and management Evidence reviews for continuous glucose monitoring in adults with type 2 diabetes. 2022.	12 RCT
NICE-advice, UK	Dexcom G6 for real-time continuous glucose monitoring. 2020.	2 RCT
NICE-advice, UK	FreeStyle Libre for glucose monitoring. 2017.	1 RCT
MTP-rådet Recommendation Sweden	MTP-rådet. FreeStyle Libre och FreeStyle Libre 2, kontinuerlig glukosmätning vid diabetes Rekommendation och sammanvägd bedömning. 2022,	1 RCT
Socialstyrelsen Sweden	Nationella riktlinjer för diabetesvård Stöd för styrning och ledning. 2018.	-
TLV, Sweden	Underlag för beslut i landstingen FreeStyle Libre-TLV. 2017.	1 RCT
CADTH, Canada	Anusree Subramonian, A. G. CADTH Health Technology Review: Real-Time Continuous Glucose Monitoring for People Living With Type 2 Diabetes. Canadian Journal of Health Technologies. 2022, 2,38.	1 RCT
CADTH, Canada	Flash Glucose Monitoring System for People with Type 1 or Type 2 Diabetes: A Health Technology Assessment. 2019.	1 RCT
CADTH, Canada	Deba Hafizi, Monika Mierzwinski-Urban. Continuous glucose monitoring for patients with all diabetes types: clinical effectiveness and guidelines. (CADTH rapid response report: summary of abstracts). 2018.	1 RCT
Korean Diabetes Association	2021 Clinical Practice Guidelines for Diabetes Mellitus in Korea. 2021	2 RCT
NIPH, Norge	Bidonde J, Fagerlund BC, Frønsdal KB, et al. FreeStyle Libre Flash Glucose Self-Monitoring System: A Single-Technology Assessment. 2017.	1 RCT

Bilaga 5 RCTs om typ 2-diabetes inkluderade i NICE systematisk översikt 2022

RCTs inkluderade i NICE systematisk översikt (n= 12, of 14 publiceringar)

	rtCGM vs SMBG	isCGM vs SMBG
Insulin only	Ajjan 2019 [21] Beck 2017 [23] Tildesley 2013, Tang 2014 [24, 25] Isaacson 2020 [17]	Wang 2021 [16] Yaron 2019 [19] Haak 2017 [22]
Insulin and/or oral antidiabetics	Taylor 2019 [20] Ehrhardt 2011, Vigersky 2012 [26,27] Yoo 2008 [28]	
Oral antidiabetics	Cox 2020 [18]	Wada 2020 [29]

Study Participants	Time point	Mean change** CGM vs SBGM	Effect direction	Risk of bias** RoB-II
HbA1c mmol/mol				
Cox [18] n= 30	5 months	-14 vs -2.2	▲	●
Wada [29] n= 100	12 weeks 24 weeks	-4.8 vs -3.2 -5.1 vs -2	▲ ▲	●
% Time in range (TIR) of 3.9-10 mmol/L				
Cox [18] n= 30	5 months	6 vs 1	▲	●
Wada [29] n= 100	24 weeks	18 vs 4.5*	▲	●
% glucose of < 3.9 mmol/L (of total)				
Cox [18] n= 30	5 months	0 vs 2	▲	●
Wada [29] n= 100	24 weeks	1.4 vs 1.4*	◆	●

Risk of bias ● High ● Moderate ● Low

▲ Intervention is better than controls, significant

▲ Intervention is better than controls, not significant

▼ Intervention is worse than controls, not significant

◆ No difference between the intervention and controls

* These figures were recalculated from "hour in range within 24 h" to % TIR or % glucose < 3.9 mmol/L

** Data for bias assessment were extracted from the systematic review, data on mean change were from original RCTs
CGM: continuous glucose monitoring; SBGM: Self-monitored blood glucose.

Effect direction plot of RCTs on participants receiving oral antidiabetics only (n= 2)

Bilaga 6 Litteratursökning (Hälsoekonomi)

No.	Pubmed (16-12-2022)	Resultat
1	diabetes mellitus, type 2[MeSH Terms] OR diabetes mellitus, type ii[MeSH Terms]	164,299
2	continuous glucose monitoring[Title/Abstract] OR flash glucose monitoring[Title/Abstract] OR intermittent glucose monitoring[Title/Abstract] OR real-time glucose monitoring[Title/Abstract] OR real time glucose monitoring[Title/Abstract] OR interstitial glucose monitoring[Title/Abstract]	6,161
3	analyses, cost[MeSH Terms] OR analyses, cost benefit[MeSH Terms] OR analysis, cost[MeSH Terms] OR cost benefit analysis[MeSH Terms] OR costs and cost analysis[MeSH Terms]	261,584
4	cost[Title/Abstract] OR budget[Title/Abstract]	550,735
5	#1 AND #2	1,256
6	#3 OR #4	687,631
7	#5 AND #6	46
8	#5 AND #6 from 2021/5/6 - 2022/12/16	12

No.	CRD: DARE, NHSEED, HTA (16-12-2022)	Resultat
1	(glucose monitoring) AND (cost) IN DARE, NHSEED, HTA	31
2	(glucose monitoring) AND (cost) IN DARE, NHSEED, HTA WHERE LPD FROM 06/05/2021 TO 16/12/2022	0

No.	INAHTA (16-12-2021)	Resultat
1	(diabetes mellitus, type 2)[mh]	301
2	(glucose monitoring)	78
3	(cost)	3,619
4	((diabetes mellitus, type 2)[mh]) AND (glucose monitoring) AND (cost)	11
5	((diabetes mellitus, type 2)[mh])[mh] AND (glucose monitoring) AND (cost) FROM 2021 TO 2022	2

No.	EMBASE (16-12-2022)	Resultat
1	non insulin dependent diabetes mellitus/exp	317,195
2	type AND 2 AND diabetes	442,900
3	type AND ii AND diabetes	457,14
4	continuous glucose monitoring system	5,095
5	continuous AND glucose AND monitoring	167,65
6	flash glucose monitoring system	349
7	flash AND glucose AND monitoring	1,242
8	real time AND glucose AND monitoring AND system	1,634
9	real AND time AND glucose AND monitoring AND system	1,997
10	intermittent AND scanned AND glucose AND monitoring	12
11	interstitial AND glucose AND monitoring	1,662
12	glucose AND monitoring	72,698

13	'cost'/exp	395,235
14	'cost effectiveness analysis'/exp	173,689
15	'budget'/exp	32,377
16	'non insulin dependent diabetes mellitus'/exp OR (type AND 2 AND diabetes) OR (type AND ii AND diabetes)	526,736
17	continuous glucose monitoring system OR (continuous AND glucose AND monitoring) OR 'flash glucose monitoring system' OR (flash AND glucose AND monitoring) OR ('real time' AND glucose AND monitoring AND system) OR (real AND time AND glucose AND monitoring AND system) OR (intermittent AND scanned AND glucose AND monitoring) OR (interstitial AND glucose AND monitoring) OR (glucose AND monitoring)	72,698
18	'cost'/exp OR 'cost effectiveness analysis'/exp OR 'budget'/exp	542,959
	'non insulin dependent diabetes mellitus'/exp OR (type AND 2 AND diabetes) OR (type AND ii AND diabetes) AND ('continuous glucose monitoring system' OR (continuous AND glucose AND monitoring) OR 'flash glucose monitoring system' OR (flash AND glucose AND monitoring) OR ('real time' AND glucose AND monitoring AND system) OR (real AND time AND glucose AND monitoring AND system) OR (intermittent AND scanned AND glucose AND monitoring) OR (interstitial AND glucose AND monitoring) OR (glucose AND monitoring)) AND ('cost'/exp OR 'cost effectiveness analysis'/exp OR 'budget'/exp)	1,326
19	('non insulin dependent diabetes mellitus'/exp OR (type AND 2 AND diabetes) OR (type AND ii AND diabetes)) AND ('continuous glucose monitoring system' OR (continuous AND glucose AND monitoring) OR 'flash glucose monitoring system' OR (flash AND glucose AND monitoring) OR ('real time' AND glucose AND monitoring AND system) OR (real AND time AND glucose AND monitoring AND system) OR (intermittent AND scanned AND glucose AND monitoring) OR (interstitial AND glucose AND monitoring) OR (glucose AND monitoring)) AND ('cost'/exp OR 'cost effectiveness analysis'/exp OR 'budget'/exp) AND [06-05-2021]/sd NOT [17-12-2022]/sd	197

No.	Medline (16-12-2022)	Resultat
1	AB glucose monitoring	19,765
2	AB glucose control	129,284
3	AB glycemic control	30,959
4	AB glycaemic control	10,416
5	AB diabetes mellitus type2	63,304
6	AB diabetes type 2	163,981
7	AB type 2 diabetes	163,981
8	AB t2dm	29,241
9	AB cost	630,744
10	AB cost-effectiveness	63,617
11	AB budget	25,541
12	AB budget impact	5,620
13	AB continuous glucose monitoring	6,419
14	AB cgm	3,932
15	AB flash glucose monitoring	429
16	AB intermittent scanned glucose monitoring	4
17	AB real-time glucose monitoring	1,281

18	AB real time glucose monitoring	1,467
19	AB interstitial glucose monitoring	708
20	S1 OR S2 OR S3 OR S4	162,375
21	S5 OR S6 OR S7 OR S8	166,833
22	S9 OR S10 OR S11 OR S12	647,415
23	(S9 OR S10 OR S11 OR S12) AND (S14 OR S15 OR S16 OR S17 OR S18 OR S19)	317
24	S20 AND S21 AND S22 AND S23	31

No.	Pubmed (16-12-2022)	Resultat
1	diabetes mellitus, type 2[MeSH Terms] OR diabetes mellitus, type ii[MeSH Terms]	164,299
2	continuous glucose monitoring[Title/Abstract] OR flash glucose monitoring[Title/Abstract] OR intermittent glucose monitoring[Title/Abstract] OR real-time glucose monitoring[Title/Abstract] OR real time glucose monitoring[Title/Abstract] OR interstitial glucose monitoring[Title/Abstract]	6,161
3	analyses, cost[MeSH Terms] OR analyses, cost benefit[MeSH Terms] OR analysis, cost[MeSH Terms] OR cost benefit analysis[MeSH Terms] OR costs and cost analysis[MeSH Terms]	261,584
4	cost[Title/Abstract] OR budget[Title/Abstract]	550,735
5	#1 AND #2	1,256
6	#3 OR #4	687,631
7	#5 AND #6	46
8	#5 AND #6 from 2021/5/6 - 2022/12/16	12

No.	CRD: DARE, NHSEED, HTA (16-12-2022)	Resultat
1	(glucose monitoring) AND (cost) IN DARE, NHSEED, HTA	31
2	(glucose monitoring) AND (cost) IN DARE, NHSEED, HTA WHERE LPD FROM 06/05/2021 TO 16/12/2022	0

No.	INAHTA (16-12-2021)	Resultat
1	(diabetes mellitus, type 2)[mh]	301
2	(glucose monitoring)	78
3	(cost)	3,619
4	((diabetes mellitus, type 2)[mh]) AND (glucose monitoring) AND (cost)	11
5	((diabetes mellitus, type 2)[mh])[mh] AND (glucose monitoring) AND (cost) FROM 2021 TO 2022	2

No.	EMBASE (16-12-2022)	Resultat
1	non insulin dependent diabetes mellitus'/exp	317,195
2	type AND 2 AND diabetes	442,900
3	type AND ii AND diabetes	457,14
4	continuous glucose monitoring system	5,095
5	continuous AND glucose AND monitoring	167,65
6	flash glucose monitoring system	349

7	flash AND glucose AND monitoring	1,242
8	real time AND glucose AND monitoring AND system	1,634
9	real AND time AND glucose AND monitoring AND system	1,997
10	intermittent AND scanned AND glucose AND monitoring	12
11	interstitial AND glucose AND monitoring	1,662
12	glucose AND monitoring	72,698
13	'cost'/exp	395,235
14	'cost effectiveness analysis'/exp	173,689
15	'budget'/exp	32,377
16	'non insulin dependent diabetes mellitus'/exp OR (type AND 2 AND diabetes) OR (type AND ii AND diabetes)	526,736
17	continuous glucose monitoring system OR (continuous AND glucose AND monitoring) OR 'flash glucose monitoring system' OR (flash AND glucose AND monitoring) OR ('real time' AND glucose AND monitoring AND system) OR (real AND time AND glucose AND monitoring AND system) OR (intermittent AND scanned AND glucose AND monitoring) OR (interstitial AND glucose AND monitoring) OR (glucose AND monitoring)	72,698
18	'cost'/exp OR 'cost effectiveness analysis'/exp OR 'budget'/exp 'non insulin dependent diabetes mellitus'/exp OR (type AND 2 AND diabetes) OR (type AND ii AND diabetes) AND ('continuous glucose monitoring system' OR (continuous AND glucose AND monitoring) OR 'flash glucose monitoring system' OR (flash AND glucose AND monitoring) OR ('real time' AND glucose AND monitoring AND system) OR (real AND time AND glucose AND monitoring AND system) OR (intermittent AND scanned AND glucose AND monitoring) OR (interstitial AND glucose AND monitoring) OR (glucose AND monitoring)) AND ('cost'/exp OR 'cost effectiveness analysis'/exp OR 'budget'/exp)	542,959 1,326
19	('non insulin dependent diabetes mellitus'/exp OR (type AND 2 AND diabetes) OR (type AND ii AND diabetes)) AND ('continuous glucose monitoring system' OR (continuous AND glucose AND monitoring) OR 'flash glucose monitoring system' OR (flash AND glucose AND monitoring) OR ('real time' AND glucose AND monitoring AND system) OR (real AND time AND glucose AND monitoring AND system) OR (intermittent AND scanned AND glucose AND monitoring) OR (interstitial AND glucose AND monitoring) OR (glucose AND monitoring)) AND ('cost'/exp OR 'cost effectiveness analysis'/exp OR 'budget'/exp) AND [06-05-2021]/sd NOT [17-12-2022]/sd	197

No.	Medline (16-12-2022)	Resultat
1	AB glucose monitoring	19,765
2	AB glucose control	129,284
3	AB glycemic control	30,959
4	AB glycaemic control	10,416
5	AB diabetes mellitus type2	63,304
6	AB diabetes type 2	163,981
7	AB type 2 diabetes	163,981
8	AB t2dm	29,241
9	AB cost	630,744
10	AB cost-effectiveness	63,617
11	AB budget	25,541

12	AB budget impact	5,620
13	AB continuous glucose monitoring	6,419
14	AB cgm	3,932
15	AB flash glucose monitoring	429
16	AB intermittent scanned glucose monitoring	4
17	AB real-time glucose monitoring	1,281
18	AB real time glucose monitoring	1,467
19	AB interstitial glucose monitoring	708
20	S1 OR S2 OR S3 OR S4	162,375
21	S5 OR S6 OR S7 OR S8	166,833
22	S9 OR S10 OR S11 OR S12	647,415
23	(S9 OR S10 OR S11 OR S12) AND (S14 OR S15 OR S16 OR S17 OR S18 OR S19)	317
24	S20 AND S21 AND S22 AND S23	31

Bilaga 7 Exkluderade studier (Hälsoekonomi)

Publication	Reason for exclusion
Norman GJ, Paudel ML, Parkin CG, Bancroft T, Lynch PM. Association Between Real-Time Continuous Glucose Monitor Use and Diabetes-Related Medical Costs for Patients with Type 2 Diabetes. <i>Diabetes Technol Ther</i> . 2022 Jul;24(7):520-524. doi: 10.1089/dia.2021.0525.	Wrong study design
Hua X, Catchpool M, Clarke P, Blackberry I, Chiang J, Holmes-Truscott E, Jenkins A, Khunti K, O'Neal D, Speight J, Furler J, Manski-Nankervis JA, Dalziel K; GP-OSMOTIC Study Group. Cost-effectiveness of professional-mode flash glucose monitoring in general practice among adults with type 2 diabetes: Evidence from the GP-OSMOTIC trial. <i>Diabet Med</i> . 2022 Mar;39(3):e14747. doi: 10.1111/dme.14747.	Wrong intervention
Alkhaddo J, Zhou L, Rossi C, Moheet A, Sonon KE, Rayl K, Holmstrand EC. Hospital-Care Utilization and Medical Cost Patterns Among Patients With Insulin-Dependent Diabetes. <i>Endocr Pract</i> . 2022 Nov;28(11):1132-1139. doi: 10.1016/j.eprac.2022.08.008.	Wrong focus
Giorgino F, Repetto E, Röttschke J, Acmet E, Bergman G, Maroun R, Wu A, Duncan I, Kerr D. Real world healthcare costs among patients using self-monitoring blood glucose compared to continuous glucose monitoring in nonintensively treated type 2 diabetes. 58 th EASD Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. <i>Diabetologia</i> 65 (Suppl 1), 1-469 (2022). https://doi.org/10.1007/s00125-022-05755-w	Wrong publication type
Perez-Nieves M, Hankosky ER, Fan L, Gelsey F, Eby EL, Sims TJ, et al. 75-LB: Use of Continuous Glucose Monitoring (CGM) and Its Association with Economic Outcomes in the Real-World Setting. <i>Diabetes</i> 1 June 2022; 71 (Supplement_1): 75-LB. https://doi.org/10.2337/db22-75-LB	Wrong publication type
Isitt J, Roze S, Cogswell G, Lynch PM. 134-OR: Cost-Effectiveness of a Real-Time Continuous Glucose Monitoring System vs. Self-Monitoring of Blood Glucose in Type 2 Diabetes Patients on Insulin in Canada. <i>Diabetes</i> 1 June 2022; 71 (Supplement_1): 134-OR. https://doi.org/10.2337/db22-134-OR	Wrong publication type
Isitt J, Roze S, Leelarathna L, Cogswell G, Norman G, Lynch P. Cost-Effectiveness Of A Real-Time Continuous Glucose Monitoring System Versus Self-Monitoring Of Blood Glucose In Type 2 Diabetes Patients On Insulin In The United Kingdom. <i>CIMH 2022 Abstracts. Global Advances in Health and Medicine</i> . 2022; 11. doi:10.1177/2164957X221096590	Wrong publication type
Isitt JJ, Roze S, Sharland H, Cogswell G, Alshannaq H, Norman GJ, Lynch PM. Cost-Effectiveness of a Real-Time Continuous Glucose Monitoring System Versus Self-Monitoring of Blood Glucose in People with Type 2 Diabetes on Insulin Therapy in the UK. <i>Diabetes Ther</i> . 2022 Dec;13(11-12):1875-1890. doi: 10.1007/s13300-022-01324-x.	Not transferable
Isitt JJ, Roze SR, Leelarathna LL, Cogswell GC, Normann GN, Lynch PL. (2022) Long-term cost-effectiveness of real-time continuous glucose monitoring versus self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes treated with insulin in the United Kingdom. <i>Diabetic Medicine</i> 2022 Vol. 39 Issue SUPPL 1 Pages 132 doi: 10.1111/dme.14810	Wrong publication type
Choudhary PC, Dixon GD, Brown SB, Gray JG, Guerra SG, Leelarathn LL. (2022). A Real-Time Continuous Glucose Monitoring (rt-CGM) funding policy across England: Variations across commissioning groups (CCG) in the use of Dexcom rt-CGM system. <i>Diabetic Medicine</i> 2022 Vol. 39 Issue SUPPL 1 Pages 131, DOI: 10.1111/dme.14810	Wrong publication type

Jendle JH, Eeg-Olofsson K, Svensson AM, Franzén S, Lamotte M, Levrat-Guillen F. Cost effectiveness of the freestyle libre system vs. Self-monitoring of blood glucose in people with type 2 diabetes on insulin treatment not reaching glycemic goals in sweden (2022), Poster abstracts. <i>Diabet. Med.</i> , 39: e14810. https://doi.org/10.1111/dme.14810	Wrong publication type
Frank J, Hellmund R, Viridi N, Blissett DB. Budget impact of adding flash continuous glucose monitoring (CGM) to medicaid formularies <i>Diabetes</i> 2021 Vol. 70 Issue SUPPL 1 doi: 10.2337/db21-136-LB	Wrong publication type
Vlasenko IO, Babileva AA, Kurashvili RB, Davtian LL. Comparative Pharmacoeconomic Analysis Of Self-Control Of Diabetes Mellitus Using Glucometers <i>Wiad Lek</i> 2022 Vol. 75 Issue 5 pt 1 Pages 1105-1111 Accession Number: 35758486 doi: 10.36740/WLek202205110	Not accessible
Ajjan R, Bilir SP, Hellmund R, Souto D. Cost-Effectiveness Analysis of Flash Glucose Monitoring System for People with Type 2 Diabetes Receiving Intensive Insulin Treatment. <i>Diabetes Ther.</i> 2022 Dec;13(11-12):1933-1945. doi: 10.1007/s13300-022-01325-w.	Not transferable
Zhao X, Ming J, Qu S, Li HJ, Wu J, Ji L, Chen Y. Cost-Effectiveness of Flash Glucose Monitoring for the Management of Patients with Type 1 and Patients with Type 2 Diabetes in China. <i>Diabetes Ther.</i> 2021 Dec;12(12):3079-3092. doi: 10.1007/s13300-021-01166-z.	Not transferable
Frank JR, Blissett D, Hellmund R, Viridi N. Budget Impact of the Flash Continuous Glucose Monitoring System in Medicaid Diabetes Beneficiaries Treated with Intensive Insulin Therapy. <i>Diabetes Technol Ther.</i> 2021 Sep;23(S3):S36-S44. doi: 10.1089/dia.2021.0263.	Not transferable
Oyagüez I, Gómez-Peralta F, Artola S, Carrasco FJ, Carretero-Gómez J, García-Soidan J, Gómez-Huelgas R, Merino-Torres JF, Pérez A. Cost Analysis of FreeStyle Libre® 2 System in Type 2 Diabetes Mellitus Population. <i>Diabetes Ther.</i> 2021 Sep; 12(9):2329-2342. doi: 10.1007/s13300-021-01064-4	Not transferable
NHS Wales Health Technology Assessment. (2021). Freestyle Libre flash glucose monitoring for the management of diabetes. Wales Health Technology Institution: Health Technology Wales (HTW) Wales, United Kingdom. doi: https://www.healthtechnology.wales/reports-guidance/freestyle-libre-flash-glucose-monitoring/	Not transferable

