INESSS
LE SAVOIR PREND FORME

OCTOBRE 2018

AVIS

Système flash de surveillance du glucose (FreeStyle Libre[MC], Abbott)

Une production de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

Direction des services de santé et de l'évaluation des technologies

Québec

Système flash de surveillance du glucose (FreeStyle Libre[MC], Abbott)

Rédigé par
Nathalie Jobin
Sylvie Arbour

Avec la collaboration de
Sara Beha
Marie-Ève Brouard
Isabelle Ganache
Mireille Goetghebeur
Karen Médina
Olivier Demers-Payette
Geneviève Plamondon
Marie-Pascale Pomey

Coordination scientifique
Yannick Auclair

Sous la direction de
Michèle de Guise

Le présent rapport a été présenté au Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 19 juillet 2018.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe de projet

Auteures principales
Nathalie Jobin, Ph. D.
Sylvie Arbour, Ph. D.

Collaborateurs internes
Sara Beha, M. Sc.
Marie-Ève Brouard, B.A., M.A.
Isabelle Ganache, Ph. D.
Mireille Goetghebeur, Ph. D.,
Karen Médina, M.D.
Olivier Demers-Payette, Ph. D.
Geneviève Plamondon, M. Sc.
Marie-Pascale Pomey, M.D., Ph. D.

Coordonnateur scientifique
Yannick Auclair, Ph. D.

Adjointe à la direction
Mariève Simoncelli, B. Pharm, M. Sc.

Directrice
Michèle de Guise, M.D., FRCPC

Repérage d'information scientifique
Caroline Dion, M.B.S.I., *bibl. prof.*
Mathieu Plamondon, M.S.I.
Lysane St-Amour, M.B.S.I.
Julien Chevrier, M.S.I.
Flavie Jouandon, *tech. doc.*

Gestion de l'information
José Pérez, M. Sc.
Mike Benigeri, Ph. D.
Michèle Paré, M. Sc.

Soutien administratif
Christine Lemire

Équipe de l'édition

Patricia Labelle
Denis Santerre
Hélène St-Hilaire

Sous la coordination de
Renée Latulippe, M. A.

Avec la collaboration de
Madeleine Fex, révision linguistique
Christine Gervais, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2018
Bibliothèque et Archives Canada, 2018
ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) ISBN 978-2-550-82475-6 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2018

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Système flash de surveillance du glucose (FreeStyle Libre[MC], Abbott). Rapport rédigé par Nathalie Jobin et Sylvie Arbour. Québec, Qc : INESSS; 2018. 34 p.

L'INESSS remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration de ce document.

Les panels[1] suivants ont été constitués afin de collecter les données expérientielles et contextuelles pertinentes et de contribuer à valider des aspects spécifiques de ce produit de connaissance.

Panel de patients

M. Sylvain Brousseau
M. Christian De-Nardi
M. André Gaudreau
M^{me} Catherine Gingras
M^{me} Marianne Lavallée
M. Roch Magnan
M^{me} Anne Pertus
M^{me} Francine Poirier
M. Jérome Schlossman

Panel d'experts cliniques

D^{r} Frédéric Bernier, M.D., M.H.A., CIUSSS de l'Estrie; professeur agrégé, directeur du programme de résidence en endocrinologie et métabolisme, Département de médecine, Service d'endocrinologie, Université de Sherbrooke; président de l'Association des médecins endocrinologues du Québec
M^{me} Sarah Blunden, diététiste professionnelle et formatrice agréée, gestionnaire régionale du programme d'éducation en diabète, LMC Soins de santé Montréal
D^{re} Geneviève Boulet, M.D., FRCPC, endocrinologue, Centre hospitalier universitaire (CHU) de Québec
M^{me} Pascale De Montigny, pharmacienne, CHU de Québec; chargée de cours, Université Laval
M^{me} Geneviève Dubé, diététiste professionnelle, Direction des services multidisciplinaires, Centre ambulatoire de Laval (Centre de diabète)
D^{r} Pierre Filteau, M.D., Centre médical des carrières, Saint-Marc-des-Carrières
D^{r} Dominique R. Garrel, M.D., endocrinologue, professeur associé à la Faculté de médecine de l'Université de Montréal
M^{me} Lyne Gauthier, pharmacienne, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)
M^{me} Catherine Goulet-Delorme, infirmière, CIUSSS de l'Estrie – CHU de Sherbrooke (CHUS), site Hôtel-Dieu, cliniques spécialisées en maladies chroniques

[1] Le terme « expert » est utilisé ici au sens large et désigne les individus ayant une expertise ou une expérience pertinente.

Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI)

Président

Dr Stéphane P. Ahern, M.D., M.A., FRCPC, Ph. D.Interniste-intensiviste, Montréal CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal (Hôpital Maisonneuve-Rosemont), professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université de Montréal

Vice-président

M. Luc Poirier, B. Pharm., M. Sc.Pharmacien d'établissement, CHU de Québec – Université Laval (CHUL)

Membres

Dre Julie Bergeron, B. Pharm, M.D., FRCPCInterniste, CHU de Québec – Université Laval (Hôpitaux de l'Enfant-Jésus et Hôpital du Saint-Sacrement)

Dr Jacques Bouchard, M.D., C.C.M.F.Médecin de famille, CIUSSS de la Capitale-Nationale, professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université Laval

M. Jean Bournival, B. Pharm., M. Sc.Pharmacien d'établissement, CISSS Chaudière-Appalaches (site Hôtel-Dieu de Lévis)

M. Jean-Philippe Côté, B. Pharm., M. Sc.Pharmacien en établissement de santé

M. Martin Darveau, B. Pharm., M. Sc. (pratique pharm.), M. Sc. (sciences pharm.)Chef adjoint, département de pharmacie, CHU de Québec – Université Laval

M. Marc Desmarais, B. Pharm., D.P.H., M. Sc.Pharmacien, consultant en affaires pharmaceutiques

Dre Sylviane Forget, M.D., M. Sc., FRCPC, CAGF Gastroentérologue pédiatre – Hôpital de Montréal pour enfants – Centre universitaire de santé McGill

Dr Vincent Gaudreau, M.D., FRCPC Pneumologue et intensiviste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, chargé d'enseignement clinique, Faculté de médecine, Université Laval

M. Bernard Keating, B. Th., M.A., Ph. D. Professeur associé, Faculté de théologie et de sciences religieuses, Université Laval, professeur d'éthique, Université Laval

Me Thérèse Leroux, B. Sc., Ph. D. LL. B., Professeure titulaire, Centre de recherche en droit public, Faculté de droit, Université de Montréal

Dr Jacques Morin, M.D., M. Sc., FRCPCGériatre, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus)

Dr Daniel Rizzo, M.D., CCMF (MU), FCMF, B. Pharm., Dip. Sport Med.Médecin de famille, Médiclinique de la Capitale, Urgence CHU de Québec, professeur agrégé de médecine, Université Laval

Dre Geneviève Soucy, M.D., FRCPC Microbiologiste médicale et infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôpitaux de l'Enfant-Jésus et du Saint-Sacrement)

Membres citoyens

Mme Rosanna Baraldi, M. Ps., M.A., Ph. D.Professionnelle de recherche, Institut de la statistique du Québec

M^me^ Marie-France Boudreault, inf. M. Sc.Infirmière clinicienne, programme de nutrition parentérale à domicile, CHU de Québec – Université Laval (Hôtel-Dieu de Québec)

Autres contributions

L'INESSS tient à aussi à remercier les organistions suivantes: Diabète Québec et l'Institut national canadien pour les aveugles (INCA).

Déclaration d'intérêts

Les auteurs de l'avis déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts; aucun financement externe n'a été obtenu pour sa réalisation. Les membres du panel d'experts cliniques qui ont déclaré avoir des conflits d'intérêts sont mentionnés ci-dessous.

D^r^ Frédéric Bernier, président de l'Association des médecins endocrinologues : versement d'honoraires pour participer à un comité aviseur et à titre de conférencier pour Novo Nordisk; co-investigateur au CHUS pour différentes recherches de l'industrie portant sur le diabète, l'acromégalie et la maladie de Cushing.

M^me^ Sarah Blunden, formatrice (utilisation de la pompe à insuline et de capteurs d'appareils de surveillance en continu du glucose), versement d'honoraires à titre de conférencière pour Ascensia, Roche, Medtronic, Dexcom et Abbott

D^re^ Geneviève Boulet : versement d'honoraires à titre de présentatrice invitée

M^me^ Geneviève Dubé, formatrice (utilisation de pompe à insuline et de capteurs d'appareils de surveillance en continu du glucose)

M^me^ Catherine Goulet-Delorme, membre du comité Diffusion et implantation des lignes directrices 2018 de pratique clinique de Diabète Canada : versement d'honoraires à titre de conférencière pour Abbott (FreeStyle Libre^MC^)

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ I
SUMMARY VIII
SIGLES ET ABRÉVIATIONS XIV
1 OBJECTIFS ET NATURE DE LA DEMANDE 1
2 DESCRIPTION DE LA TECHNOLOGIE À L'ÉTUDE 1
3 CONTEXTE 3
3.1 Dispositifs pour la gestion du diabète 3
3.2 Surveillance continue du glucose (SCG) et SFSG 3
3.3 Gravité de la maladie 4
3.4 Taille de la population 6
3.5 Besoins de santé 6
4 MÉTHODES 8
4.1 Question d'évaluation 8
4.2 Type de revue 8
4.3 Sélection et évaluation de la qualité méthodologique des études 8
4.4 Évaluation de la preuve scientifique 8
4.5 Méthode de contextualisation et consultation des parties prenantes 8
4.6 Évaluation économique et impact budgétaire 9
4.7 Processus de formulation des recommandations 9
5 RÉSULTATS – VALEUR THÉRAPEUTIQUE 10
5.1 Données probantes tirées de la littérature scientifique 10
5.2 Données des consultations 18
6 DÉLIBÉRATION SUR LA VALEUR THÉRAPEUTIQUE 21
7 RÉSULTATS – VOLET ÉCONOMIQUE 22
7.1 Prix du SFSG 22
7.2 Population d'intérêt 22
7.3 Évaluation économique 23
7.4 Analyse d'impact budgétaire 24
8 DÉLIBÉRATION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI 27
9 RECOMMANDATION DE L'INESSS 29
RÉFÉRENCES 30

RÉSUMÉ

À la demande du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a évalué la pertinence du remboursement du système flash de surveillance du glucose (SFSG), FreeStyle Libre[MC] (Abbott), par le régime général d'assurance médicament (RGAM).

Le SFSG est un système flash (ou intermittent) de surveillance du glucose en temps réel. Au Canada, son indication est actuellement homologuée pour mesurer les taux de glucose du liquide interstitiel chez les adultes âgés de 18 ans et plus et qui ont au moins 2 années d'expérience dans l'autogestion de leur diabète.

Description de la technologie à l'étude

Le SFSG permet d'obtenir la mesure du taux de glucose en temps réel sans piqûre sur le bout du doigt. Un filament stérile souple, qui est inséré sous la peau, est relié à un petit disque revêtu d'un adhésif médical. Ce capteur, qui peut être porté pendant un maximum de 14 jours, s'installe sur la face postérieure du bras. Il permet de collecter les données de mesure du taux de glucose dans le liquide interstitiel générées automatiquement toutes les 15 minutes, et ce, grâce à une mémoire tampon de 8 heures.

Le balayage du capteur à l'aide d'un lecteur permet d'afficher la valeur du glucose interstitiel, l'historique des 8 dernières heures ainsi qu'une flèche de tendance indiquant le sens et la vitesse de variation du glucose. Les décisions liées au traitement doivent être prises en s'appuyant sur les valeurs de glucose obtenues en temps réel, le sens de la flèche de tendance, le graphique de l'historique et le message lié au taux de glucose.

Le lecteur peut conserver 90 jours de données, y compris des notes prises par l'utilisateur (prise d'insuline, ingestion de nourriture, activité physique). Le lecteur fournit des rapports tels que le taux moyen au cours des 7, 14, 30 et 90 derniers jours, les tendances quotidiennes, le nombre d'évènements hypoglycémiques, le temps passé dans la cible glycémique et l'usage du capteur. Les données peuvent être téléchargées sur un ordinateur à l'aide d'un logiciel.

Le fabricant précise que le capteur peut parfois afficher des valeurs erronées, non seulement en cas de variation rapide de la glycémie, par exemple après le repas, la prise d'insuline ou une activité physique, mais également en présence de substances interférentes, telles que l'acide ascorbique (vitamine C) et les médicaments qui contiennent de l'acide salicylique (ex. : Aspirin[MC]). On précise également qu'il ne faut pas se fier uniquement aux messages provenant du capteur si l'utilisateur participe à des activités au cours desquelles il pourrait se blesser ou blesser autrui en cas d'hypoglycémie grave, par exemple en conduisant un véhicule motorisé.

Par conséquent, la réalisation d'un test par prélèvement sur le doigt à l'aide d'un lecteur de glycémie capillaire demeure malgré tout nécessaire dans certaines situations, notamment :

- dans le but de confirmer une hyperglycémie ou une hypoglycémie imminente signalée par les messages du système;
- en cas de non-concordance des symptômes avec les résultats donnés par le SFSG.

Méthodes

En premier lieu, en vue de la réalisation du présent avis, une revue systématique de la littérature a été réalisée pour repérer les données probantes nécessaires à l'évaluation, et pour compléter l'information transmise par le fabricant. En second lieu, des panels de patients, utilisateurs ou non de la technologie, ainsi que de cliniciens ayant une expertise en gestion du diabète ont été constitués en vue de recueillir des données expérientielles et contextuelles dans une perspective de compréhension des divers points de vue sur le SFSG. Dans cet objectif, des critères de diversification des personnes à consulter ont été définis pour chaque panel afin de mettre en lumière les avantages potentiels, les inconvénients et les préoccupations associés à l'utilisation du SFSG. Une analyse économique ainsi qu'une analyse d'impact budgétaire ont été réalisées. L'ensemble des données collectées et produites par l'équipe de projet ont été soumises au Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) pour qu'il puisse délibérer sur la valeur thérapeutique du SFSG en vue de l'élaboration des recommandations.

Résultats

Données probantes de la littérature

Plusieurs études ont été repérées; toutefois, la preuve scientifique disponible repose principalement sur deux études, soit IMPACT [Bolinder *et al.*, 2016] et REPLACE [Haak *et al.*, 2017b]. Il s'agit de deux essais cliniques randomisés(ECR), multicentriques et non masqués, financés par le fabricant. La durée de l'intervention concernant ces deux études était de 6 mois. Les données ont été collectées les 14 premiers jours et 14 derniers jours de l'étude, pendant lesquels les patients du groupe témoin ont porté un SFSG en mode masqué. Ces études ont comparé l'efficacité et l'innocuité du SFSG à la mesure de la glycémie capillaire chez des patients atteints de diabète de type 1 (DT1) et de type 2 (DT2) recevant un traitement insulinique. L'étude IMPACT a inclus 239 patients DT1 ayant une glycémie bien contrôlée et la variable primaire à l'étude était le temps passé en hypoglycémie. L'étude REPLACE a inclus 224 patients DT2 ayant une glycémie mal contrôlée. Le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) à 6 mois était la variable primaire. Un risque de biais doit être considéré en raison des limites méthodologiques de ces études.

Hémoglobine glyquée (HbA1c)

Certains des patients et des cliniciens consultés ont souligné le fait que ce dispositif pourrait avoir une effet sur le contrôle du diabète par une fréquence d'autosurveillance plus optimale, un portrait de fluctuations glycémiques permettant un ajustement du traitement plus « proactif » et une meilleure compréhension des effets de l'alimentation et des habitudes de vie sur la glycémie. Cependant, dans les études IMPACT et REPLACE, ces avantages potentiels ne se sont pas traduits par une amélioration des valeurs d'HbA1c. En ce qui a trait à l'étude IMPACT, celle-ci ne visait pas la démonstration d'une amélioration de l'HbA1c, puisque les participants DT1 avaient à priori un diabète bien contrôlé. L'hypothèse des auteurs était de diminuer le nombre d'évènements hypoglycémiques tout en maintenant une HbA1c dans les limites des valeurs normales chez ces patients. A contrario, dans l'étude REPLACE, l'amélioration des valeurs de HbA1c chez des patients DT2 dont le diabète était mal contrôlé constituait le premier résultat d'intérêt. Dans l'ensemble de la cohorte, aucune amélioration n'a été observée après une utilisation du SFSG pendant 6 mois.

Hypoglycémie

L'avantage potentiel de ce dispositif, en ce qui a trait à la détection des événements hypoglycémiques diurnes et nocturnes, a été rapporté lors des rencontres avec les patients et les cliniciens. La documentation d'excursions glycémiques passant habituellement inaperçues et l'information sur les tendances à la hausse ou à la baisse de la glycémie sont des renseignements qui sont jugés d'intérêt. En contrepartie, la surestimation des épisodes d'hypoglycémie par le SFSG et la nécessité de devoir les valider par des mesures de glycémie capillaire est une question qui a été soulevée par quelques patients et cliniciens. Cela aurait mené certains patients à perdre confiance en l'appareil ou encore, chez d'autres, à créer de l'anxiété.

Dans les études IMPACT et REPLACE, des diminutions statistiquement significatives du temps passé en hypoglycémie et du nombre d'évènements hypoglycémiques (diurne et nocturne) ont été observées relativement à l'utilisation du SFSG. Des réductions relatives d'environ 50 % du temps quotidien passé avec des valeurs de glucose inférieures à 3,1 mmol/l ont été observées. Ces résultats se traduisent, à 6 mois, par une réduction quotidienne moyenne d'environ 50 minutes chez les patients DT1 (IMPACT) et d'environ 10 minutes chez les patients DT2 (REPLACE). Le temps quotidien moyen passé avec des valeurs de glucose dans la plage cible (de 3,9 mmol/l à 10,0 mmol/l) a augmenté significativement dans l'étude IMPACT, soit environ 1 heure par jour, à 6 mois. Aucun écart n'est observé dans l'étude REPLACE. Il est cependant difficile d'évaluer l'effet clinique réel de ces résultats.

Il est important de souligner qu'aucun écart significatif n'a été observé en ce qui a trait aux évènements hypoglycémiques graves, c'est-à-dire ceux nécessitant l'intervention d'un tiers et dont les effets clinique et économique ont été démontrés, lesquels seraient un paramètre plus objectif et indépendant du SFSG. Comme ces évènements sont relativement rares, la taille des populations étudiées était insuffisante.

Innocuité

L'utilisation du SFSG est jugée sécuritaire par les personnes consultées, bien que certains utilisateurs aient expérimenté des évènements indésirables au site d'insertion du capteur (ex. : irritation). Le risque que des lectures erronées entraînent une décision de traitement inadéquate est réel et a été discuté par les participants aux panels. On souligne toutefois que ce risque peut être réduit avec la validation du taux de glucose par glycémie capillaire, en cas de non-concordance avec les symptômes. L'accent a été mis par les participants aux panels sur la formation à donner aux utilisateurs et aux équipes traitantes pour assurer un usage optimal de l'appareil dans le traitement de la maladie.

Ces constats sont corroborés dans les études IMPACT et REPLACE. À l'exception de ceux liés à des réactions au site d'insertion du capteur (érythème, douleur, démangeaison, saignement, œdème, ecchymose, induration), les évènements indésirables répertoriés sont similaires entre les deux groupes.

Satisfaction du traitement et qualité de vie

Les patients et les cliniciens consultés reconnaissent que le fait de se piquer moins fréquemment pour prendre la mesure de la glycémie capillaire pourrait être un avantage sur le plan de la qualité de vie. Une autosurveillance facilitée du taux de glucose, une plus grande liberté et une diminution des contraintes concernant la pratique de certaines activités sportives sont des éléments qui ont été mentionnés. Toutefois, ces avantages ne semblent pas se concrétiser chez tous les patients, puisque certains mentionnent que l'utilisation de ce dispositif pourrait aussi être plus compliquée. Certains ont également

mentionné que le SFSG pourrait répondre aux besoins spécifiques de certaines populations, dont les personnes qui ont une déficience visuelle (défi de mettre une goutte de sang sur une petite surface, altération de la sensibilité des doigts pour lire le braille) ainsi que celles qui exercent des professions nécessitant un contrôle glycémique étroit et pour lesquelles il est difficile de se piquer le bout des doigts aussi souvent qu'il serait souhaitable.

Dans les études IMPACT et REPLACE, une amélioration significative de la satisfaction à l'égard des traitements est rapportée. Toutefois, aucun écart significatif n'est rapporté concernant les autres aspects de la qualité de vie mesurés par les questionnaires validés *Diabetes Quality of Life* (DQOL), *Diabetes Distress Scale* (DDS) et *Hypoglycemia Fear Survey* (HFS). Notamment, aucun effet significatif n'est montré sur l'effet du traitement, l'inquiétude socioprofessionnelle, l'inquiétude liée au diabète, l'inquiétude liée aux hypoglycémies, le fardeau émotionnel ainsi que la détresse liée au régime de vie et interpersonnelle.

Complications à long terme du diabète et utilisation des ressources

Les données disponibles ne permettent pas de se prononcer sur l'effet du SFSG en ce qui a trait aux complications à long terme du diabète et sur l'utilisation des ressources en santé.

Efficience

À l'issue de la délibération sur la valeur thérapeutique, il a été jugé que la démonstration de la preuve était alors empreinte d'une trop grande incertitude pour lui reconnaître une valeur thérapeutique incrémentale par rapport à la glycémie capillaire.

Une analyse de minimisation des coûts a donc été réalisée par l'INESSS. Ainsi, 4 populations ont été considérées. L'estimation du coût annuel moyen par patient du SFSG et de la mesure de la glycémie capillaire est respectivement de :

- 2 717 $ et 803 $, concernant l'ensemble des patients qui reçoivent l'insulinothérapie (IT);
- 2 748 $ et 1 080 $, concernant les patients DT1 qui reçoivent l'insulinothérapie intensive (DT1II);
- 2 717 $ et 895 $ concernant les patients DT2 qui reçoivent l'insulinothérapie intensive (DT2II);
- 2 748 $ et 2 397 $ concernant les patients qui reçoivent l'insulinothérapie intensive (II) et qui utilisent plus de 8 bandelettes par jour.

On constate que, peu importe la population étudiée, le coût du SFSG est plus élevé que le coût moyen de la mesure de la glycémie capillaire, ce qui en fait une option jugée non efficiente. Une analyse probabiliste effectuée par l'INESSS[2] indique une probabilité nulle que le SFSG soit efficient concernant la population DT2II et une probabilité quasi nulle concernant la population DT1II et IT (0,15 % et 0,3 % respectivement). Toutefois, l'analyse indique une probabilité de 17 % que le SFSG soit efficient dans la population des patients qui utilisent 8 bandelettes et plus par jour.

[2] Pour obtenir plus de détails, voir l'annexe H.

Analyse d’impact budgétaire

Dans les sous-populations considérées, l’analyse de sensibilité probabiliste indique une probabilité de 80 % que les coûts additionnels occasionnés par l’inscription du SFSG au cours des 3 premières années varient de :

- 25 M$ à 37 M$ concernant les patients diabétiques de type 1 recevant l’insulinothérapie intensive;
- 75 M$ à 109 M$ concernant les patients diabétiques de type 2 recevant l’insulinothérapie intensive;
- 127 M$ à 187 M$ concernant l’ensemble des patients diabétiques qui reçoivent de l’insuline;
- -0,007 M$ à 1,7 M$ concernant la population de patients utilisant plus de 8 bandelettes par jour.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) sont unanimement d'avis d'inscrire FreeStyle Libre[MC] sur la Liste des médicaments du régime général d'assurance médicaments (RGAM) pour l'autosurveillance de la glycémie chez les patients traités par insulinothérapie, si une mesure d'atténuation du fardeau économique est mise en place.

À défaut d'une réduction du fardeau économique, les membres sont unanimement d'avis d'inscrire FreeStyle Libre[MC] à la section des médicaments d'exception, selon l'indication reconnue pour le paiement proposé.

La recommandation des membres figure à la fin du présent avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime parmi les membres qui se sont prévalus de leur droit de vote

- Les consultations auprès des cliniciens et des patients ont permis de mettre en évidence plusieurs avantages potentiels, tels que la réduction de l'inconfort lié aux piqûres, la praticité dans la vie professionnelle et personnelle ainsi qu'une plus grande autonomie dans la gestion de la maladie. On reconnaît également qu'en ayant recours à la mesure de la glycémie capillaire, certains patients, notamment ceux qui reçoivent un traitement insulinique intensif, pratiquent une autosurveillance glycémique sous-optimale par rapport aux recommandations de bonne pratique clinique actuelles.
- Toutefois, bien que des écarts statistiquement significatifs concernant le temps passé en hypoglycémie, le nombre d'évènements hypoglycémiques et du temps passé dans la cible glycémique aient été observés dans les études cliniques, le niveau de preuve est considéré comme faible et l'effet clinique réel des résultats observés a été jugé empreint d'une grande incertitude.
- En comparaison avec la mesure de la glycémie capillaire, aucune amélioration des taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) n'a été est observée dans les essais cliniques randomisés (ECR).
- Les études disponibles ne permettent pas d'évaluer l'effet sur l'incidence des évènements hypoglycémiques graves, les effets à long terme sur la prévention des complications du diabète et sur l'utilisation des ressources du système de santé.
- L'effet du SFSG sur la qualité de vie globale des patients reste à être démontré.
- Le SFSG présente un profil d'innocuité jugé acceptable. Néanmoins, la fréquence des réactions cutanées au site du capteur a été soulignée et constitue une préoccupation.
- Compte tenu des limites de la preuve scientifique disponible, la valeur thérapeutique incrémentale du SFSG par rapport à celle de la mesure de la glycémie capillaire n'a pas été reconnue. Une démonstration plus robuste de la preuve scientifique est jugée nécessaire.
- Les membres reconnaissent cependant que le SFSG, à l'instar de la mesure de la glycémie capillaire, pourrait favoriser l'autonomie des patients dans la gestion de leur maladie.
- En l'absence de reconnaissance d'une valeur thérapeutique incrémentale par rapport à celle de la mesure de la glycémie capillaire et compte tenu de son coût plus élevé, le SFSG n'est pas jugé efficient.
- Cependant, chez certains patients qui reçoivent une thérapie insulinique intensive et dont le diabète est difficilement contrôlable, aux prises avec des problèmes d'hypoglycémie fréquente ou grave nécessitant des mesures de la glycémie au moins 8 fois par jour, le coût différentiel pourrait être acceptable.
- L'impact budgétaire est très important.

RECOMMANDATION DE L'INESSS

Inscription – Avec condition

Recommandation

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire FreeStyle Libre[MC] sur la Liste des médicaments du régime général d'assurance médicaments (RGAM) pour l'autosurveillance de la glycémie chez les patients traités par insulinothérapie, si la condition suivante est respectée.

Condition

Atténuation du fardeau économique

À défaut d'une réduction du fardeau économique, l'INESSS recommande d'inscrire FreeStyle Libre[MC] à la section des médicaments d'exception, selon l'indication reconnue pour le paiement proposé.

Indication reconnue pour le paiement

- Personnes âgées de 18 ans et plus qui disposent d'au moins 2 années d'expérience dans l'autogestion de leur diabète et qui satisfont aux 3 critères suivants :
    - thérapie insulinique intensive;
    - problèmes d'hypoglycémie fréquente ou grave;
    - nécessité d'une autosurveillance glycémique au moins 8 fois par jour.

La demande initiale est autorisée pour une période de 3 mois pour évaluer la capacité des patients à utiliser le FreeStyle Libre[MC] et à porter le capteur.

Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une période maximale de 12 mois si la personne montre une utilisation optimale du FreeStyle Libre[MC], soit au moins 70 % du temps.

Considération spécifique liée à la mise en place

- Formation des patients leur permettant de maîtriser l'application du capteur et d'apprendre à interpréter et à utiliser les informations transmises.

SUMMARY

Flash glucose monitoring system (Freestyle Libre[MC], Abbott)

The *Institut national d'excellence en santé et en services sociaux* (INESSS), at the request of the *ministère de la Santé et des Services sociaux* (MSSS), evaluated the relevance of reimbursing Freestyle Libre[MC] (Abbott) flash glucose monitoring systems (FGMS) under the prescription drug insurance plan (RGAM).

FGMS is a flash (or intermittent) real-time glucose level monitoring device. In Canada, its current indication is approved for measuring the glucose from interstitial fluids in adults of at least 18 years of age with at least two (2) years of experience in diabetes self-management.

Description of the technology under study

FGMS measures in real time the level of glucose without a single finger prick. A thin, flexible and sterile fiber, connected to a small disk held in place by medical adhesive, is inserted just under the skin. This sensor is designed for wear to the back of the upper arm for up to fourteen (14) days. The device collects glucose measurements from the interstitial fluid; the data is generated automatically every 15 minutes and has an 8-hour buffer memory.

Each scan of the reader over the sensor displays the value of interstitial glucose, 8 hours of glucose history and a trend arrow indicating if glucose is going up or down or changing slowly or rapidly. Treatment-related decisions must be made on the basis of real-time glucose values, orientation of the trend arrow, glucose history chart and glucose level readings.

The reader can store 90 days of data, including notes taken by the user (insulin, food intake, physical activity). The reader generates several reports: average glucose level over the past 7, 14, 30 and 90 days; day-to-day trends; number of hypoglycemia events; time spent in the glycemic target; and sensor use. The data can be downloaded in a computer with a specific software.

The manufacturer specifies that the sensor may display incorrect values if sugar levels fluctuate rapidly (this may occur after meals, insulin intake or physical activity) or in the presence of interfering substances (including ascorbic acid, or vitamin C, and medication with salicylic acid like Aspirin[MC]). It is mentioned that one should not rely solely on sensor readings if users perform activities where they can hurt themselves or hurt someone in the event of severe hypoglycemia (ex.: driving a motor vehicle).

Consequently, finger-stick testing with a capillary blood glucose reader remains necessary in certain situations:

- To confirm imminent hyperglycemia or hypoglycemia reported by FGMS readings;
- If symptoms are inconsistent with FGMS results.

Methods

Prior to delivering this notice, a systematic review of relevant literature was completed to identify evidence-based findings needed for assessing and completing the information provided by the manufacturer. Then, panels of patients (users and non-users of the technology in question) and clinicians with expertise in diabetes management were set up for gathering experiential and contextual data to help understand various viewpoints on FGMS; hence, criteria for diversifying the individuals to be consulted were defined and established for each panel to highlight potential advantages, disadvantages and concerns linked to FGMS use. Also, an economic evaluation and a budget impact analysis were conducted. All the data gathered and delivered by the project team was submitted to the Standing Scientific Committee on Entry on the List of Medications (CSEMI) for deliberation on therapeutic values of the FGMS prior to formulating recommendations.

Results

Evidence-based findings

While several studies were identified, available scientific evidence rests chiefly on two studies: IMPACT (Bolinder et al., 2016) and REPLACE (Haak et al., 2017). These two multicentre, non-blinded randomized clinical trials (RCT) were financed by the manufacturer, each involving a 6-month intervention period. The data was collected in the first and last fourteen (14) days of the study period and during which control group members were wearing a FGMS in hidden mode. These studies compared FGMS efficiency and safety to that of capillary blood sampling inpatients with type 1 (TD1) and type 2 (TD2) diabetes under insulin treatment. The IMPACT study involved the participation of 239 patients with DT1 and good blood glucose control; the primary variable was time spent in hypoglycemia. The REPLACE study involved the participation of 224 patients with TD2 diabetes and poor blood glucose control; the primary variable was glycated hemoglobin (HbA1c) level after 6 months. A risk of bias should be borne in mind given the methodological limitations of these studies.

Glycated hemoglobin (HbA1c)

A certain number of patients and clinicians consulted raised the fact that FGMS could have some effect on diabetes control: optimal frequency for self-monitoring of blood glucose, portrait of glycemic fluctuations for proactive treatment adjustment, and clearer understanding of positive effects of proper nutrition and life habits on blood glucose. In the IMPACT and REPLACE studies, however, these potential advantages do not translate into improvement of HbA1c values. The IMPACT study did not aim to demonstrate improvement in HbA1c, since the participants with DT1 were a priori patients with well controlled diabetes. The authors' hypothesis consisted in reducing the number of hypoglycemia events while maintaining HbA1c levels within the limits of normal values in patients. Conversely, the main outcome of interest in the REPLACE study was improving HbA1c values in patients with TD2 and poor diabetes control. In the overall, no improvement was observed in the group after six (6) months of using a FGMS.

Hypoglycemia

One potential benefit of using this device was raised in meetings with the patients and clinicians consulted: detection of daytime and nighttime hypoglycemia events. Documented information on glucose value excursions – which normally remain undetected – and data on upward or downward sugar level trends are elements of

information considered to be of interest. However, FGMS overestimation of hypoglycemic events and necessity to validate with capillary blood glucose tests were matters raised by a few patients and clinicians; this would have led some patients to lose confidence in this device and others to develop anxiety.

The IMPACT and REPLACE studies report statistically significant reductions in duration and number of daytime and nighttime hypoglycemic events after using FGMS. Relative reductions of nearly 50% in time spent each day with glucose values inferior to 3,1 mmol/l were observed. These results translate after six months into an average daily reduction of about 50 minutes in patients with TD1 (IMPACT) and about 10 minutes in patients with TD2 (REPLACE). The IMPACT study reveals a significant increase in average daily time spent with glucose values within the desired target range (3.9 mmol/l to 10.0 mmol/l) – the equivalent of about 1 hour daily – after six (6) months. No differences were observed in the REPLACE study. It is difficult to evaluate the actual clinical effects of these results.

It is important to stress, however, that no significant differences were observed as regards severe hypoglycemic events – events requiring assistance from another person to treat and with proven clinical and economic effects. Severe hypoglycemic event is a parameter with a greater degree of objectivity and independent of FGMS. Since such events rarely occur, the size of the study populations was too small to observe any differences.

Safety

According to the individuals consulted, and while some users experienced adverse injection-site reactions (e.g. irritation), using FGMS is considered to be safe. The risk of erroneous readings leading to inadequate treatment decisions is real and was discussed by the panel participants. It is pointed out, however, that such risk may be lessened with validation of capillary blood glucose level, in case where symptoms not correlate with FGMS values. The panel participants put emphasis on the need to provide training to users and healthcare teams so as to ensure optimal FGMS use as part of diabetes treatment.

These findings are corroborated in the IMPACT and REPLACE studies. Except for those associated with injection-site reactions (erythema, pain, itching, bleeding, oedema, bruise, induration), undesirable events listed by both groups are similar.

Treatment satisfaction and quality of life

Consulted patients and clinicians recognize that pricking one's finger less frequently for measuring capillary blood glucose levels can improve the quality of life of persons with diabetes. Easier glucose self-monitoring, greater flexibility and fewer constraints in terms of participation in certain sports are among the elements mentioned. It seems, however, that not all patients enjoy these benefits, for some mentioned that FGMS could be more complicated to use. Certain patients and clinicians consulted also mentioned that FGMS could suit the specific needs of certain populations, including individuals with visual impairment (e.g.: the challenge of putting a drop of blood onto a small test strip; less finger sensitivity to read Braille) and persons whose professional occupations require tight blood glucose monitoring but have difficulty pricking the tip of their fingers as often as is desirable.

The IMPACT and REPLACE studies mention significant improvement in treatment satisfaction, but report no significant difference in other aspects of quality of life that were measured by three validated questionnaires: *Diabetes quality of life* (DQOL), *Diabetes*

Distress Scale (DDS) and *Hypoglycemia Fear Survey* (HFS). These questionnaires reveal no significant impact on the following aspects: treatment effect, socio-professional apprehension, diabetes-related apprehension, hypoglycemia-related apprehension, emotional burden, interpersonal distress and lifestyle-related distress.

Long-term complications of diabetes and use of healthcare resources

The data available does not allow to evaluate the effect of FGMS in terms of long-term complications of diabetes and use of healthcare resources.

Efficiency

After deliberations, it was considered that too much uncertainty still existed in the evidence of efficiency to recognize the incremental therapeutic value of FGMS compared to capillary glycemia testing.

The INESSS therefore conducted a cost minimization study on four (4) target populations. The average annual cost of FGMS and capillary glycemia testing, per patient, was respectively estimated to:

- $2,717 and $803, for patients under insulin treatment (IT);
- $2,748 and $1,080 for patients with TD1 under intensive insulin treatment (TD1II);
- $2,717 and $895 for patients with TD2 under intensive insulin treatment (TD2II);
- $2,748 and $2,397 for patients under intensive insulin treatment (II) using more than 8 test strips daily.

It was found that, irrespective of the population under study, the cost of using FGMS is superior to the average cost of conducting capillary blood glucose testing; FGMS is therefore a nonefficient option. A probabilistic analysis conducted by the INESSS[3] reveals that FGMS has zero probability to be efficient for a population with TD2II and near-zero probability to be efficient for a population with TD1II and IT (0.15% and 0.3% respectively). However, it reports a 17% probability that FGMS is efficient for patients using at least 8 test strips daily.

Budget impact analysis

The probabilistic sensitivity analysis conducted on considered sub-populations reveals an 80% probability that additional costs incurred with the entry of FGMS on the RGAM list in the first three (3) years would vary as follows:

- $25 M to $37 M for patients with type 1 diabetes under intensive insulin therapy;
- $75 M to $109 M$ for patients with type 2 diabetes under intensive insulin therapy;
- $127 M to $187 M for all patients with diabetes under insulin therapy;
- -$0.007 M to $1.7 M for patients using more than 8 test strips daily.

[3] For more details, refer to Appendix H

Deliberation on all criteria laid down by law

The members of the *Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription* (CSEMI) unanimously share the opinion to enter FreeStyle Libre[MC] on the RGAM list of medications for glycemia self-monitoring in patients under insulin treatment if a measure for easing the economic burden is implemented.

If no measure is implemented to reduce the economic burden, the members unanimously share the opinion to enter FreeStyle Libre[MC] on the list of exception drugs in accordance with the proposed recognized payment indication.

The Committee recommendation is formulated at the end of this notice and represents the position of the INESSS.

Reasons regarding the common position of the Committee members who exerted their voting right

- The consultations conducted with clinicians and patients highlighted many potential advantages of using FGMS, including lesser discomfort caused by finger pricking, professional and personal convenience and greater flexibility in illness management. It is also recognized that, by conducting capillary blood glucose testing, some patients, in particular those under intensive insulin treatment, conduct blood glucose self-monitoring deemed less than optimal if compared to current recommendations on good clinical practice.
- While clinical studies report statistically significant differences in terms of time spent in hypoglycemia and number of hypoglycemia events and time spent in the glycemic target, the degree of evidence is considered to be low and the actual clinical effect of the results observed are seen as highly uncertain.
- Compared to capillary blood glucose testing, no improvement in glycated hemoglobin rates (HbA1c) was observed in randomized clinical trials (RCT).
- The studies available do not allow to evaluate the effect on incidence of severe hypoglycemia events and the long-term effects on prevention of diabetes complications and use of healthcare resources.
- The positive effect of FGMS on the overall quality of life of patients is yet to be demonstrated.
- FGMS has a safety profile considered as acceptable. However, the frequency of injection-site reactions was mentioned and is a matter of concern.
- Given the limits of scientific proof available, the incremental therapeutic value of FGMS compared to that of capillary blood glucose testing was not recognized. Clearer demonstration of scientific proof is considered necessary.
- The members recognize that FGMS, like capillary blood glucose testing, could give patients greater autonomy in the management of their illness.
- Given the absence of recognized incremental therapeutic value compared to capillary blood glucose testing and its high cost, FGMS is not considered an efficient option.
- For patients under intensive insulin therapy whose diabetes is hard to control or patients who suffer frequent or severe hypoglycemia and require to measure their glycemia level at least 8 times daily, the incremental cost could be considered acceptable.
- The budget impact is very significant.

INESSS RECOMMENDATION

ENTRY – With condition

Recommendation

The *Institut national d'excellence en santé et en services sociaux* (INESSS), considering all the criteria laid down by law, recommends to the Minister of Health and Social Services to enter FreeStyle Libre[MC] on the list of the prescription drug insurance plan (RGAM) for blood glucose self-monitoring for patients under insulin treatment, provided that the following condition is met.

Condition

Easing the economic burden

If the economic burden is not lessened, the INESSS recommends to enter FreeStyle Libre[MC] on the list of exception drugs in accordance with the proposed recognized payment indication.

Recognized payment indication

- Persons of minimum 18 years of age with at least two (2) years of experience in diabetes self-management who meet the following three (3) criteria:
    - Under intensive insulin treatment
    - Frequent or severe hypoglycemic events
    - Necessity for blood glucose self-monitoring at least 8 times daily

Initial request is authorized for three (3) months to evaluate patient capacity to use FreeStyle Libre[MC] and wear the sensor.

Requests to pursue treatment authorized for maximum twelve (12) months if patients show a capacity to make an optimal use of Freestyle Libre[MC], i.e., at least 70% of the time.

Specific implementation-related consideration

- Training so that patients can master sensor application and learn how to interpret and use the information provided by the device.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

ADA	American Diabetes Association
ASPC	Agence de la santé publique du Canada
ECR	essai clinique randomisé
HbA1c	hémoglobine glyquée
HQO	Health Quality Ontario
RAMQ	Régie de l’assurance maladie du Québec
RGAM	régime général d’assurance médicaments
SFSG	système flash de surveillance du glucose
SCG	surveillance continue du glucose
GC	glycémie capillaire
INESSS	Institut national d’excellence en santé et en services sociaux
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux

1 OBJECTIFS ET NATURE DE LA DEMANDE

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a reçu le mandat du ministre de la Santé et des Services sociaux de produire un avis sur la pertinence du remboursement de la technologie du système flash de surveillance du glucose (SFSG), FreeStyle Libre[MC] (Abbott), par le régime général d'assurance médicaments (RGAM).

2 DESCRIPTION DE LA TECHNOLOGIE À L'ÉTUDE

Domaine : Diabète

Intervention : Surveillance du taux de glucose interstitiel à l'aide du système flash FreeStyle Libre[MC] (ci-après nommé système flash de surveillance du glucose ou SFSG).

Population ciblée : Indication du fabricant, homologuée par Santé Canada : patients diabétiques de 18 ans et plus qui disposent d'au moins 2 années d'expérience dans l'autogestion de leur diabète.

Comparateur : Pratique actuelle de mesure du taux de glucose : surveillance du glucose par la mesure de la glycémie capillaire à l'aide d'un glucomètre et de bandelettes.

Caractéristiques de l'intervention : Le SFSG est un système flash (ou intermittent) de surveillance du taux de glucose conçu pour accompagner un programme de gestion du diabète. Il est indiqué pour mesurer le taux de glucose dans le liquide interstitiel.

Le SFSG est composé de ce qui suit :

- Un capteur, qui mesure et enregistre les résultats de glucose interstitiel. Il comporte un filament stérile souple qui est inséré sous la peau (environ 5 mm). Le filament est relié à un petit disque (de la grosseur d'une pièce de 2 $) revêtu d'un adhésif médical qui permet de maintenir le capteur sur la face postérieure du bras. Aucune calibration n'est nécessaire pendant les 14 jours de port du capteur. Le capteur permet de collecter et de conserver les données générées automatiquement toutes les 15 minutes, grâce à une mémoire tampon de 8 heures. Ainsi, pour obtenir un schéma quotidien complet, une lecture doit être faite au moins toutes les 8 heures.
- Un lecteur, qui permet de visualiser les résultats par balayage au-dessus du capteur. Le lecteur peut afficher la valeur du glucose interstitiel, l'historique des 8 dernières heures ainsi qu'une flèche de tendance indiquant le sens et la vitesse de variation du taux de glucose. Le lecteur peut conserver environ 90 jours de données, y compris les notes prises par l'utilisateur (prise d'insuline, ingestion de nourriture, activité physique). Le lecteur fournit des rapports tels que le taux moyen au cours des 7, 14, 30 et 90 derniers jours, les tendances quotidiennes, le nombre d'évènements hypoglycémiques, le temps passé dans la plage cible de glycémie et l'usage du capteur. Les données peuvent être téléchargées sur un ordinateur pour réaliser des synthèses à l'aide du logiciel FreeStyle Libre[MC].

Le lecteur permet également la mesure de la glycémie capillaire. Il fonctionne uniquement avec des bandelettes de dosage de la glycémie et de la cétonémie FreeStyle Précision[MC]. La durée de vie moyenne du lecteur est de 3 ans dans le cas

d’une utilisation normale. Selon les informations du fabricant, les Canadiens auront accès, dans le courant de l’année 2018, à une application pour téléphone intelligent (IOS et Android[MC]), lequel pourra faire office de lecteur pour le SFSG.

Figure 1 tirée du *Guide de référence rapide* d’Abbott

Selon le manuel d’utilisation du fabricant, les décisions liées au traitement du diabète ne doivent pas être prises uniquement en s’appuyant sur les résultats du taux de glucose obtenus en temps réel au moyen du capteur. Elles doivent s’appuyer sur la combinaison de lecture des résultats du taux de glucose obtenus à l’aide du capteur, du sens de la flèche de tendance du taux de glucose, du graphique de l’historique du taux de glucose et du message lié au taux de glucose. Lors de fluctuations rapides de la glycémie, par exemple après le repas, la prise d’insuline ou une activité physique, le taux de glucose dans le liquide interstitiel mesuré par le capteur peut ne pas refléter exactement la glycémie.

Le fabricant précise que le capteur peut parfois afficher des valeurs erronées, non seulement en cas de variation rapide de la glycémie, mais également en présence de substances interférentes telles que l’acide ascorbique (vitamine C) et les médicaments qui contiennent de l’acide salicylique (ex. : Aspirin[MC]). Il précise également qu’il ne faut pas se fier uniquement aux messages provenant du capteur si l’utilisateur participe à des activités au cours desquelles il pourrait se blesser ou blesser autrui en cas d’hypoglycémie grave, par exemple en conduisant un véhicule motorisé.

Par conséquent, la réalisation d’un test par prélèvement sur le doigt à l’aide d’un lecteur de glycémie capillaire demeure malgré tout nécessaire dans certaines situations, notamment :

- dans le but de confirmer une hyperglycémie ou une hypoglycémie imminente signalée par les messages du système;
- en cas de non-concordance des symptômes avec les résultats donnés par le système flash.

3 CONTEXTE

3.1 Dispositifs pour la gestion du diabète

La mesure de la glycémie est une composante essentielle de la gestion efficace du diabète. L'hémoglobine glyquée (HbA1c) permet d'évaluer le contrôle glycémique à long terme. Toutefois, cette valeur ne reflète pas les écarts glycémiques, obtenus à l'intérieur d'une journée ou d'une journée à l'autre, qui peuvent mener à des événements aigus tels que l'hypoglycémie ou l'hyperglycémie postprandiale, qui sont liés à des complications micro- et macro-vasculaires.

L'autosurveillance du taux de glucose par prélèvement capillaire est une option offerte aux personnes atteintes du diabète depuis les années 1970. Pour mesurer le taux de glucose dans le sang, les diabétiques doivent se piquer le bout du doigt afin de faire sortir une goutte de sang, qui est déposée sur une bandelette et lue par un glucomètre. La fréquence des mesures de la glycémie recommandée varie selon les caractéristiques du patient (état clinique, médication et travail) [Imran *et al.*, 2018].

3.2 Surveillance continue du glucose (SCG) et SFSG

Les dispositifs de surveillance continue du glucose et le SFSG constituent de nouveaux outils dans l'arsenal d'autosurveillance du diabète. Ceux-ci ont l'avantage de permettre au patient de voir la tendance complète de leur profil glycémique plutôt qu'une « photo instantanée ». Les lecteurs de SCG mesurent le taux de glucose dans le liquide interstitiel en temps réel, à intervalles de 1 à 5 minutes. Il s'agit de systèmes munis d'un capteur, d'un transmetteur et d'un lecteur. Les lecteurs de SCG peuvent signaler les hausses et les baisses de glycémie au moyen d'alertes et, selon l'appareil, 2 à 3 mesures de glycémie capillaire par jour peuvent être nécessaires pour calibrer le lecteur [Dungan et Verma, 2018]. Au Canada, quelques dispositifs de lecture du glucose en continu sont commercialisés, mais ne sont actuellement pas remboursés par le régime public québécois. En octobre 2017, l'Ontario a accordé aux patients atteints de diabète de type 1 qui souffrent d'hypoglycémie grave ou à ceux qui sont incapables de reconnaître les symptômes d'hypoglycémie ou de les communiquer, le remboursement public des SCG [HQO, 2017].

Le SFSG se distingue des systèmes de SCG actuellement offerts au Canada par son coût plus abordable, par une calibration en usine qui fait que les patients n'ont pas besoin de prendre des mesures de la glycémie capillaire pour le calibrer et par la durée de vie plus longue de son capteur (14 jours comparativement à 5 à 10 jours). Toutefois, contrairement aux autres technologies de SCG, le SFSG n'est pas muni d'une alarme en cas d'excursions glycémiques.

Le SFSG à l'étude est offert sur le marché en Europe depuis 2014; il a été homologué par la FDA[4] (États-Unis) et par Santé Canada[5] en 2017. À ce jour, aucune province canadienne n'offre le remboursement public du SFSG à l'étude, bien qu'il soit remboursé par la plupart des assureurs privés[6]. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) et Health Quality Ontario (HQO) évaluent actuellement, en collaboration, cette technologie (réponses attendues en 2018). Plusieurs pays, dont la France, le Royaume-Uni, l'Irlande et les États-Unis, offrent le remboursement public du SFSG. Les patients atteints de diabète doivent répondre à des critères précis, et qui varient d'une autorité de santé à une autre, pour pouvoir bénéficier de ces programmes de remboursement. Les décisions de certains pays sont présentées dans l'annexe A du présent avis.

Le développement des technologies pour la gestion du diabète est un domaine effervescent et plusieurs nouvelles technologies sont à prévoir au Canada au courant des prochains mois ou années. On trouve notamment, des systèmes munis de capteur implantable (jusqu'à 180 jours)[7] et des systèmes sans aiguille, qui extraient le glucose interstitiel à travers la peau sur un morceau d'hydrogel[8].

3.3 Gravité de la maladie

Le diabète

Le diabète est une pathologie complexe, évolutive et chronique. Elle est caractérisée par une augmentation des taux de glucose sanguin et est associée à une morbidité significative et à une mortalité précoce de par ses complications chroniques qui peuvent être de nature microangiopathique (rétinopathie, glomérulopathie, neuropathie) ou macroangiopathique (maladie coronarienne, accident vasculocérébral et artériopathie périphérique). Les complications aiguës du diabète sont des urgences métaboliques causées par l'hyperglycémie, une acidocétose ou encore par l'hypoglycémie [Punthakee *et al.*, 2018].

Il existe deux principaux types de diabète, soit le type 1 et le type 2. Ces deux maladies sont distinctes et présentent des tableaux cliniques très différents, tant dans la présentation de la maladie que dans sa progression [Punthakee *et al.*, 2018]. Le diabète de type 1 (DT1) est causé par une destruction auto-immune des cellules bêta du pancréas qui mène à une absence de production de l'insuline, l'hormone nécessaire à la conversion des aliments en énergie. Le déficit en insuline qui résulte du diabète de type 1 est grave. Les personnes atteintes de DT1 doivent recevoir des injections quotidiennes d'insuline qui les exposent à un risque accru d'hypoglycémie mettant leur vie en danger [Berard *et al.*, 2018; McGibbon *et al.*, 2018]. Le diabète de type 2 (DT2) est caractérisé par une perte progressive de la sécrétion d'insuline par les cellules bêta du

[4] Food and Drug Administration. FDA approves first continuous glucose monitoring system for adults not requiring blood sample calibration [site Web]. Disponible à : https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm577890.htm.

[5] Santé Canada. Sommaire des motifs de décision - FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System (Système flash de surveillance de la glycémie FreeStyle Libre) [site Web]. Disponible à : https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/sommaire-motif-decision-instruments-m%C3%A9dicaux-detailThree.php?linkID=SBD00477&wbdisable=false.

[6] Abbott. FreeStyle Libre [site Web]. Disponible à : https://monfreestyle.ca/fr/produits/libre.

[7] Senseonics. Eversense XL CGM System – The New Standard in CGM [site Web]. Disponible à : https://ous.eversensediabetes.com/products/.

[8] Nemaura Medical. SugarBEAT® [site Web]. Disponible à : http://sugarbeat.com/.

pancréas, qui est souvent occasionnée par la présence en arrière-plan d'une résistance à l'insuline. Le DT2 est causé par une combinaison de facteurs génétiques, comportementaux et environnementaux. Les risques de souffrir de diabète de type 2 augmentent avec l'âge, la présence de surpoids ou d'obésité et l'inactivité physique. En effet, le surpoids et l'obésité constituent un important facteur de risque de DT2 et de ses complications [Punthakee *et al.*, 2018; ASPC, 2011].

Le contrôle de la glycémie

L'objectif clinique dans le traitement et la gestion du diabète est d'assurer un bon contrôle de la glycémie tout en réduisant le nombre d'épisodes d'hypoglycémie et les autres effets secondaires du traitement. Un contrôle adéquat de la glycémie obtenu par un traitement intensif contribue à prévenir ou à retarder les complications micro- et macrovasculaires et à réduire la mortalité (cardiovasculaire ou de toute cause) [UKPDS, 1998].

L'HbA1c permet d'évaluer l'équilibre glycémique obtenu au cours des deux à trois derniers mois. La valeur de l'HbA1c est un indicateur de l'efficacité du traitement [Berard *et al.*, 2018] du patient et constitue un marqueur du risque de complications du diabète à long terme [UKPDS, 1998; Nathan *et al.*, 1993]. Au cours d'une étude prospective sur le diabète menée au Royaume-Uni, la United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), le lien entre l'HbA1c et les complications métaboliques était linéaire : chaque baisse absolue de 1,0 % du taux moyen d'HbA1c a été associée à une baisse de 37 % du risque de complications microvasculaires, de 14 % de la fréquence d'infarctus du myocarde et de 21 % des décès attribuables au diabète [Stratton *et al.*, 2000].

L'objectif du traitement du diabète est d'arriver à un taux d'HbA1c optimal sans les effets secondaires des médicaments hypoglycémiants. Chez la plupart des patients DT1 et DT2, une HbA1c inférieure ou égale à 7 % est souhaitable [ADA, 2018a; Imran *et al.*, 2018]. L'autosurveillance de la glycémie est une composante essentielle du contrôle de la maladie. Chez les patients DT1, elle doit être systématique et être effectuée au moins 4 fois par jour, tous les jours, pour permettre au patient d'adapter le traitement insulinique et d'éviter les écarts glycémiques (hypo- ou hyper-). Le traitement quotidien de la plupart des patients DT1 comprend de multiples injections d'insuline ou une perfusion sous-cutanée en continu d'insuline (PSCI) [ADA, 2018b; McGibbon *et al.*, 2018]. Chez les patients DT2, des modifications dans les habitudes de vie et l'utilisation d'agents pharmacologiques sont utilisées comme traitement initial. L'insuline est utilisée chez ceux dont les traitements initiaux n'ont pas réussi à ramener la glycémie près des valeurs optimales. Le nombre d'injections d'insuline recommandé par jour évolue en fonction de l'atteinte ou non des cibles glycémiques : certains patients peuvent recevoir seulement 1 injection par jour tandis que d'autres peuvent en recevoir jusqu'à 4 [ADA, 2018b; Lipscombe *et al.*, 2018].

Les épisodes d'hypoglycémie

Les épisodes d'hypoglycémie ont des répercussions sur la qualité de vie et constituent l'effet indésirable le plus commun et le plus craint des patients diabétiques, particulièrement chez ceux traités par insuline [Morales et Schneider, 2014; Alvarez-Guisasola *et al.*, 2010]. Les épisodes d'hypoglycémie peuvent survenir soudainement et varient en gravité. En clinique, on distingue les évènements hypoglycémiques selon leur degré de gravité : hypoglycémie légère ou modérée et hypoglycémie grave. Les épisodes d'hypoglycémie grave sont des évènements dont le traitement nécessite une aide externe tandis que dans les autres cas, la personne peut se traiter elle-même [ADA,

2018b; ADA, 2018a; Yale *et al.*, 2018; Seaquist *et al.*, 2013; Hypoglycaemia Study Group, 2007].

L'hypoglycémie grave constitue un risque de blessure, pour le patient ou pour autrui, peut entraîner le coma et peut même être mortelle si elle n'est pas traitée dans les plus brefs délais [ADA, 2018a; Yale *et al.*, 2018; Seaquist *et al.*, 2013; McCoy *et al.*, 2012]. Les patients DT1 peuvent subir environ 2 épisodes hypoglycémiques symptomatiques par semaine et de 0,2 [Donnelly *et al.*, 2005] à 3,2 épisodes d'hypoglycémie grave par année [Elliott *et al.*, 2016; Frier, 2014; Cryer *et al.*, 2009; Hypoglycaemia Study Group, 2007]. En contrepartie, bien qu'ils soient importants, les évènements hypoglycémiques sont moins fréquents chez les patients DT2 [Elliott *et al.*, 2016].

La capacité de percevoir et de reconnaître les symptômes d'hypoglycémie est fondamentale pour que la personne atteinte de diabète puisse réagir rapidement pour ajuster les taux de glucose. Une hypoglycémie non ressentie est présente lorsque la capacité d'un individu à discerner le début d'une hypoglycémie ou sa capacité à en ressentir les symptômes est diminuée ou absente. La réponse hormonale contrerégulatrice est déficiente ou absente chez ces personnes [Yale *et al.*, 2018; Graveling et Frier, 2010]. La non-perception des hypoglycémies peut entraîner de sérieuses conséquences et constitue un problème rencontré davantage chez les patients DT1 que chez les patients DT2. Ceux qui subissent des épisodes fréquents d'hypoglycémie, ceux qui ont la maladie depuis longtemps et ceux qui doivent exercer un contrôle serré de la glycémie sont également plus à risque d'hypoglycémie non ressentie [ADA, 2018a; Yale *et al.*, 2018].

3.4 Taille de la population

Au Canada, en 2015, on estimait la prévalence du diabète à 3,4 millions de personnes, soit 9,3 % de la population. Diabète Canada prévoit une augmentation de 44 % de la prévalence du diabète de 2015 à 2025[9]. Au Québec, en 2015-2016, le diabète touchait 7,8 % de la population, soit 630 530 personnes[10]. De ce nombre, la population de patients DT1 compterait pour 5 % à 10 % [ADA, 2018c].

3.5 Besoins de santé

Bien que la surveillance par mesure de la glycémie capillaire soit une méthode éprouvée pour la gestion du diabète, ses principales limites résident dans le fait qu'elle ne fournit qu'un portrait ponctuel de la glycémie [ADA, 2017] et qu'elle est souvent perçue comme étant douloureuse et inconfortable par les patients. De plus, la prise de mesures de la glycémie capillaire peut être considérée comme une contrainte par certains patients, en raison du matériel qu'il faut transporter et avoir toujours avec soi et des piqûres à se faire plusieurs fois par jour sur le bout des doigts [Vanstone *et al.*, 2015]. D'ailleurs, une faible adhésion aux recommandations de fréquence d'autosurveillance du glucose est rapportée comme un problème fréquemment rencontré par des patients [Patton, 2015].

---

[9] Diabète Canada. Statistiques sur le diabète au Canada [site Web]. Disponible à : http://www.diabetes.ca/how-you-can-help/advocate/pourquoi-un-leadership-federal-est-essentiel/statistiques-sur-le-diabete-au-canada (consulté le 6 septembre 2018).

[10] Système intégré de surveillance des maladies chroniques du Québec (SISMACQ), INSPQ, actualisation découpage territorial version M34-2016 selon la table de correspondance des territoires 2014-2015. Rapport de l'onglet produit le 8 mai 2018.

Des données de cohortes rapportent que chez des patients traités par insulinothérapie, une fréquence d'au moins 3 autosurveillances du taux de glucose par jour est associée à une amélioration du contrôle glycémique mesuré par l'HbA1c [Miller *et al.*, 2013; Consensus Committee, 2007; Sheppard *et al.*, 2005]. Cependant, une autosurveillance quotidienne plus fréquente peut être requise pour obtenir les informations nécessaires à la réduction des risques d'hypoglycémie [Berard *et al.*, 2018].

Les épisodes d'hypoglycémie grave constituent un fardeau important, tant pour les personnes touchées que pour l'ensemble de la société. Ils nuisent à la qualité de vie, augmentent l'utilisation des ressources en santé, entraînent de l'absentéisme et sont associés à des comportements nocifs d'autosoins [Aronson *et al.*, 2018]. En effet, certains patients maintiennent volontairement leur taux de glucose dans les limites supérieures dans le but d'éviter les épisodes d'hypoglycémie tout en connaissant les complications à long terme que cela peut entraîner [Aronson *et al.*, 2018; Vanstone *et al.*, 2015; Rankin *et al.*, 2012; Sutton et Chapman-Novakofski, 2011]. Ces épisodes représentent la principale barrière pour atteindre les seuils optimaux de glycémie chez les patients DT1 et surviennent fréquemment durant le sommeil ou en présence d'hypoglycémie non ressentie [Yale *et al.*, 2018]. Plus sécuritaire et efficace que leur traitement, la prévention de l'hypoglycémie est considérée comme une priorité clinique importante chez les patients traités surtout par la prise d'insuline.

4 MÉTHODES

4.1 Question d'évaluation

Le système flash de surveillance du glucose (SFSG) doit-il être remboursé par le régime général d'assurance médicament (RGAM) aux diabétiques de 18 ans et plus qui disposent d'au moins 2 années d'expérience dans l'autogestion de leur maladie? Si oui, quelles modalités (ou indications de paiement) devraient encadrer le remboursement?

4.2 Type de revue

Une revue systématisée de la littérature a été réalisée pour évaluer la valeur thérapeutique (efficacité, innocuité et qualité de vie) du SFSG et compléter l'information soumise par le fabricant.

4.3 Sélection et évaluation de la qualité méthodologique des études

Une stratégie de recherche documentaire a été élaborée (voir l'annexe B). Les critères d'inclusion et d'exclusion des études sont présentés dans l'annexe C. Ainsi, deux personnes ont procédé à l'évaluation de la qualité des ECAR à l'aide de l'outil d'évaluation RoB 2.0 [Higgins *et al.*, 2018]. Les données extraites ont été validées par deux professionnels. Une recherche a également été menée pour répertorier les études ou les documents qui n'ont pas été publiés dans des périodiques ayant un processus de révision par les pairs.

4.4 Évaluation de la preuve scientifique

Pour évaluer la qualité de la preuve scientifique découlant de l'analyse des données de la littérature, une approche basée sur celle proposée par le groupe de travail Grading of Recommandations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) a été utilisée. Les résultats sont présentés dans l'annexe D.

4.5 Méthode de contextualisation et consultation des parties prenantes

Un processus de consultation a été préconisé pour collecter de l'information auprès de patients diabétiques, utilisateurs ou non du SFSG, et de professionnels de la santé experts en diabète. Deux panels de discussion visant la collecte d'information expérientielle et contextuelle ont été constitués dans une optique de compréhension des diversités de perspectives sur le SFSG. Dans cette optique, des critères de diversification des personnes à consulter ont été définis pour chaque panel afin de mettre en lumière des avantages potentiels, les inconvénients et les préoccupations associés à l'utilisation du SFSG. Les patients retenus devaient satisfaire à des critères de sélection déterminés préalablement, qui assuraient un respect de la représentativité des différentes perspectives sur le sujet. Un questionnaire multicritères administré lors des rencontres des deux panels a permis de collecter les informations selon le même cadre d'analyse. Les rencontres de consultation ont eu lieu en respectant la règle de Chatham, selon laquelle l'anonymat des commentaires est protégé pour faciliter la liberté des

discussions. Les déclarations d'intérêts de chacun ont été faites au début de chaque séance. L'annexe E présente en détail le processus de consultation. Outre ces panels, les associations Diabète Québec et l'Institut national canadien pour les aveugles (INCA) ont été consultées.

4.6 Évaluation économique et impact budgétaire

Une évaluation économique et une analyse d'impact budgétaire ont été réalisées selon la perspective de la RAMQ. Les données tirées des bases de données clinicoadministratives de la RAMQ (voir l'annexe F) ainsi que l'opinion des experts ont complété l'information transmise par le fabricant. Les différents paramètres et hypothèses retenues pour soutenir chacune de ces analyses sont présentés en détail dans la section 7 du présent avis.

4.7 Processus de formulation des recommandations

L'ensemble des données collectées par l'équipe de projet ont été soumises au Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) pour qu'il puisse délibérer sur la valeur du SFSG en vue de l'élaboration des recommandations. Une grille multicritères réflexive a été utilisée pour soutenir le processus délibératif.

5 RÉSULTATS – VALEUR THÉRAPEUTIQUE

5.1 Données probantes tirées de la littérature scientifique

5.1.1 Description des études repérées

Plusieurs études ont été repérées, dont 2 ECR multicentriques, soit IMPACT [Bolinder *et al.*, 2016] et REPLACE [Haak *et al.*, 2017b], qui ont été retenues pour l'analyse de la valeur thérapeutique (efficacité, innocuité et qualité de vie) associée au SFSG. Les études ont été menées respectivement dans 23 [Bolinder *et al.*, 2016] et 26 [Haak *et al.*, 2017b] centres de diabète de 7 pays européens. La durée de l'intervention était de 6 mois dans les 2 études; les données ont été collectées les 14 premiers jours et 14 derniers jours pendant lesquels les patients du groupe témoin ont porté un SFSG en mode masqué; les groupes « intervention » et « témoin » étaient suivis en parallèle.

L'étude IMPACT a été menée auprès de 239 patients atteints de diabète de type 1 (DT1) dont la glycémie était bien contrôlée et qui recevaient leur traitement intensif d'insuline (multi-injections ou pompe à insuline) depuis au moins 3 mois. La deuxième étude, REPLACE, a été effectuée chez 224 patients atteints de diabète de type 2 (DT2) dont la glycémie était mal contrôlée et qui étaient traités par insuline (prandiale, prandiale et basale ou pompe) depuis au moins 6 mois. Chez les participants des deux études, la sensibilité à percevoir les évènements d'hypoglycémie n'était pas altérée et ils n'ont reçu aucune formation spécifique en lien avec l'utilisation du SFSG. Les détails des études sont présentés dans le tableau 1.

Également, 6 rapports d'évaluation des technologies en santé (ETS) portant sur le SFSG ont été répertoriés. Une description sommaire est présentée dans l'annexe G.

5.1.2 Qualité des études répertoriées

Deux personnes ont évalué les risques de biais des études à l'aide de l'outil RoB 2.0 [Higgins *et al.*, 2018]. Le choix du comparateur, soit les mesures de glycémie par prélèvement capillaire, est adéquat. Ces deux études ont été financées par le fabricant. Les caractéristiques de base des patients sont similaires et présentées en détail dans les études. Les résultats de l'évaluation des risques de biais sont présentés dans la figure 2. Le principal biais des deux études réside dans le fait que ni les participants ni les intervenants ou le personnel de recherche ne procédaient en aveugle. Ce biais suscite un questionnement quant à la validité des mesures subjectives impliquant un jugement de la part de l'observateur, tel que la qualité de vie et la satisfaction du traitement. Il est par conséquent possible que l'effet de ces variables ait été surestimé chez les participants du groupe « intervention ». Le fait que plusieurs des résultats d'intérêt soient générés par le SFSG constitue également une préoccupation. Concernant l'étude IMPACT menée auprès des patients DT1, les limites comprennent de plus l'exclusion des patients présentant un taux d'HbA1c supérieur à 7,5 % de même que ceux qui ont reçu un diagnostic de non-perception de l'hypoglycémie, ce qui limite la généralisation des résultats. Enfin, concernant ces deux ECR, le faible nombre de participants et la courte durée du suivi, qui limite la prise en compte de la fatigue potentielle d'utilisation, constituent d'importantes limites.

Tableau 1 Description des ECR retenus

<table>
<tr><th>Étude</th><th>Population</th><th>Intervention</th><th>Mesures</th><th>Résultats principaux</th></tr>
<tr>
<td>Bolinder et al., 2016 (IMPACT)

Devis : Essai clinique randomisé (ECR) comparant le FreeStyle Libre[MC] à la mesure de glycémie capillaire

Non masquée

Contexte : 23 centres de diabète européens

Financée par le fabricant</td>
<td>Patients : adultes atteints de DT1, HbA1c < 7,5 %, sensibilité à ressentir l'hypoglycémie non altérée, recevant leur traitement insulinique actuel depuis ≥ 3 mois

Recrues : n = 239
Abandons :
Groupe intervention : 9
Groupe témoin : 19
Âge moyen : 42 ans
IMC : 25
HbA1c : 6,7 %
Intervention
Temps 0 : n = 119
À 6 mois : n = 110
Témoin
Temps 0 : n = 120
À 6 mois : n = 101

Critères d'exclusion :
Insensibilité à l'hypoglycémie; allergie à l'adhésif médical; grossesse; prise de stéroïdes oraux; infection du myocarde; utilisation de SCG</td>
<td>Groupes parallèles

Intervention : SFSG

Témoin : mesure de la glycémie capillaire (GC)

Durée du traitement :
6 mois</td>
<td>Primaires : temps < 3,9 mmol/l

Secondaires :
HbA1c à 6 mois

Temps passé
< 3,1 mmol/l,
< 2,2 mmol/l

Fréquence d'événements passés
< 3,9 mmol/l
< 3,1 mmol/l
< 2,2 mmol/l

Temps passé
> 10,0mmol/l et 13,3 mmol/l

Temps passé dans la cible glycémique

Nombre de mesures du taux de glucose prises

Utilisation du système

Changement relatif à la satisfaction à l'égard du traitement</td>
<td>
Glucose < 3,9 mmol/l par 24 heures
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">Temps 0 (ET)</th><th colspan="2">à 6 mois (ET)</th><th>P[a]</th><th>Écart %</th></tr>
<tr><th></th><th>SFSG (n = 119)</th><th>GC (n = 119)</th><th>SFSG (n = 119)</th><th>GC (n = 119)</th><th></th><th></th></tr>
<tr><td>Temps (h)</td><td>3,38 (2,31)</td><td>3,44 (2,62)</td><td>2,03 (1,93)</td><td>3,27 (2,58)</td><td>< 0,0001</td><td>-38,0</td></tr>
<tr><td>Événements</td><td>1,81 (0,90)</td><td>1,67 (0,80)</td><td>1,32 (0,81)</td><td>1,69 (0,83)</td><td>< 0,0001</td><td>-25,8</td></tr>
</table>
HbA1c
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">Temps 0 (ET)</th><th colspan="2">à 6 mois (ET)</th><th>P[a]</th></tr>
<tr><th></th><th>SFSG (n = 119)</th><th>GC (n = 119)</th><th>SFSG (n = 119)</th><th>GC (n = 119)</th><th></th></tr>
<tr><td>HbA1c</td><td>6,79 (0,52)</td><td>6,78 (0,64)</td><td>6,94 (0,65)</td><td>6,95 (0,66)</td><td>0,9556</td></tr>
</table>
Glucose < 3,1 mmol/l par 24 heures
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">Temps 0 (ET)</th><th colspan="2">à 6 mois (ET)</th><th>P[a]</th><th>Écart %</th></tr>
<tr><th></th><th>SFSG (n = 119)</th><th>GC (n = 119)</th><th>SFSG (n = 119)</th><th>GC (n = 119)</th><th></th><th></th></tr>
<tr><td>Temps (h)</td><td>1,59 (1,42)</td><td>1,77 (1,86)</td><td>0,80 (0,96)</td><td>1,65 (1,97)</td><td>< 0,0001</td><td>-50,3</td></tr>
<tr><td>Événements</td><td>0,96 (0,65)</td><td>0,92 (0,73)</td><td>0,56 (0,55)</td><td>0,92 (0,74)</td><td>< 0,0001</td><td>-41,3</td></tr>
<tr><td>Temps nuit (h)</td><td>0,62 (0,60)</td><td>0,75 (0,83)</td><td>0,31 (0,43)</td><td>0,66 (0,080)</td><td>< 0,0001</td><td>-48,9</td></tr>
<tr><td>Événements nuit</td><td>0,34 (0,27)</td><td>0,36 (0,34)</td><td>0,19 (0,24)</td><td>0,30 (0,28)</td><td>0,0005</td><td>-34,9</td></tr>
</table>
Glucose 3,9 mmol/l – 10,0 mmol/l par 24 heures
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">Temps 0 (ET)</th><th colspan="2">à 6 mois (ET)</th><th>P[a]</th><th>Écart %</th></tr>
<tr><th></th><th>SFSG (n = 119)</th><th>GC (n = 119)</th><th>SFSG (n = 119)</th><th>GC (n = 119)</th><th></th><th></th></tr>
<tr><td>Temps (h)</td><td>15,0 (2,5)</td><td>14,8 (2,8)</td><td>15,8 (2,9)</td><td>14,6 (2,9)</td><td>0,0006</td><td>s. o.</td></tr>
</table>
Variabilité du taux de glucose
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">Temps 0 (ET)</th><th colspan="2">à 6 mois (ET)</th><th>P[a]</th><th>Écart %</th></tr>
<tr><th></th><th>SFSG (n = 119)</th><th>GC (n = 119)</th><th>SFSG (n = 119)</th><th>GC (n = 119)</th><th></th><th></th></tr>
<tr><td>CV %</td><td>43,0 (7,0)</td><td>42,5 (6,6)</td><td>37,6 (5,7)</td><td>41,8 (6,8)</td><td>< 0,0001</td><td>s. o.</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
</table>

<table>
<tr><th>Étude</th><th>Population</th><th>Intervention</th><th>Mesures</th><th>Résultats principaux</th></tr>
<tr>
<td>Haak et al., 2017b (REPLACE)

Devis : Essai clinique randomisé (ECR) comparant le FreeStyle Libre[MC] à la mesure de glycémie capillaire

Non masquée

Contexte : 26 centres de diabète européens

Financée par le fabricant</td>
<td>Patients : adultes atteints de DT2, HbA1c 7,5 à 12,0 %, sensibilité à ressentir l’hypoglycémie non altérée; traités par insuline depuis ≥ 6 mois et recevant leur traitement insulinique actuel depuis ≥ 3 mois

Recrues : n = 224
Abandons :
Groupe Intervention : 10
Groupe témoins : 13
Âge moyen : 59 ans
IMC : 33
HbA1c : 8,7 %
FreeStyle
Temps 0 : n = 149
À 6 mois : n = 139
Témoin
Temps 0 : n = 75
À 6 mois : n = 62

Critères d’exclusion : Insensibilité à l’hypoglycémie; allergie à l’adhésif médical; grossesse; prise de stéroïdes oraux; infection du myocarde; utilisation de SCG, insuline totale par jour : ≥ 1,75 u/kg</td>
<td>Groupes parallèles 2:1

Intervention : SFSG

Témoin : Mesure de la glycémie capillaire (GC)

Durée du traitement : 6 mois</td>
<td>Primaires : HbA1c à 6 mois

Secondaires :

Temps passé dans la cible glycémique

Temps passé
< 3,9 mmol/l
< 3,1 mmol/l

Fréquence d’événements
< 3,9 mmol/l
< 3,1 mmol/l

Temps passé

> 10,0mmol/l et
> 13,3 mmol/l

Nombre de mesures du taux de glucose prises

Utilisation du système

Changement relatif à la satisfaction à l’égard du traitement</td>
<td>HbA1c
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">Temps 0 (ET)</th><th colspan="2">à 6 mois (ET)</th><th>P[a]</th></tr>
<tr><th></th><th>SFSG (n = 149)</th><th>GC (n = 75)</th><th>SFSG (n = 149)</th><th>GC (n = 75)</th><th></th></tr>
<tr><td>HbA1c %</td><td>8,65 (1,01)</td><td>8,75 (0,98)</td><td>8,37 (0,83)</td><td>8,34 (1,14)</td><td>0,8222</td></tr>
</table>
Glucose 3,9 mmol/l – 10,0 mmol/l par 24 heures
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">Temps 0 (ET)</th><th colspan="2">à 6 mois (ET)</th><th>P[a]</th><th>Écart %</th></tr>
<tr><th></th><th>SFSG (n = 119)</th><th>GC (n = 119)</th><th>SFSG (n = 119)</th><th>GC (n = 119)</th><th></th><th></th></tr>
<tr><td>Temps (h)</td><td>13,9 (4,5)</td><td>13,5 (5,2)</td><td>13,6 (4,6)</td><td>13,2 (4,9)</td><td>0,7925</td><td>1,1</td></tr>
</table>
Glucose < 3,9 mmol/l par 24 heures
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">Temps 0 (ET)</th><th colspan="2">à 6 mois (ET)</th><th>P[a]</th><th>Écart%</th></tr>
<tr><th></th><th>SFSG (n = 149)</th><th>GC (n = 75)</th><th>SFSG (n = 149)</th><th>GC (n = 75)</th><th></th><th></th></tr>
<tr><td>Temps (h)</td><td>1,30 (1,78)</td><td>1,08 (1,58)</td><td>0,59 (0,82)</td><td>0,99 (1,29)</td><td>0,0006</td><td>-43,1</td></tr>
<tr><td>Événements</td><td>0,64 (0,63)</td><td>0,63 (0,66)</td><td>0,38 (0,45)</td><td>0,53 (0,59)</td><td>0,0164</td><td>-27,7</td></tr>
</table>
Glucose < 3,1 mmol/l par 24 heures
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">Temps 0 (ET)</th><th colspan="2">à 6 mois (ET)</th><th>P[a]</th><th>Écart %</th></tr>
<tr><th></th><th>SFSG (n = 149)</th><th>GC (n = 75)</th><th>SFSG (n = 149)</th><th>GC (n = 75)</th><th></th><th></th></tr>
<tr><td>Temps (h)</td><td>0,59 (1,13)</td><td>0,38 (0,83)</td><td>0,19 (0,37)</td><td>0,37 (0,69)</td><td>0,0014</td><td>-53,1</td></tr>
<tr><td>Événements</td><td>0,34 (0,50)</td><td>0,27 (0,44)</td><td>0,14 (0,24)</td><td>0,24 (0,36)</td><td>0,0017</td><td>-44,3</td></tr>
<tr><td>Temps nuit (h)</td><td>0,27 (0,58)</td><td>0,18 (0,35)</td><td>0,09 (0,22)</td><td>0,19 (0,40)</td><td>0,0032</td><td>-58,1</td></tr>
<tr><td>Événements nocturnes</td><td>0,15 (0,23)</td><td>0,13 (0,20)</td><td>0,06 (0,13)</td><td>0,13 (0,21)</td><td>0,0012</td><td>-53,0</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
</table>

Figure 2 Évaluation du risque de biais

Risque de biais	Domaine A	Domaine B	Domaine C	Domaine D	Domaine E	Total
Haak, 2017b	?	+	+	-	?	Élevé
Bolinder, 2016	?	+	+	-	+	Élevé

Domaines : A) biais provenant du processus de répartition aléatoire; B) biais en raison d'écarts par rapport aux interventions prévues; C) biais dû aux données de résultats manquantes; D) biais dans la mesure du résultat; E) biais dans la sélection du résultat rapporté; + = risque faible; ? = quelques inquiétudes; - = risque élevé

5.1.3 Hémoglobine glyquée (HbA1c)

Résultats des ECR retenus

Les résultats des études IMPACT (donnée secondaire) et REPLACE (donnée primaire) montrent que l'utilisation du SFSG pendant une durée de 6 mois n'a eu aucun effet sur le taux d'HbA1c des patients, lorsque cette intervention est comparée à la mesure de la glycémie capillaire. Toutefois, le taux d'HbA1c était une variable secondaire dans l'étude IMPACT car chez ces patients DT1, la maladie était à priori bien contrôlée. Les auteurs de cette étude avaient pour hypothèse de diminuer le nombre d'évènements d'hypoglycémie tout en maintenant le taux d'HbA1c de ces patients. A contrario, dans le cadre de l'étude REPLACE, l'amélioration des valeurs de HbA1c chez des patients DT2 dont le diabète était mal contrôlé constituait le premier résultat d'intérêt. Dans l'ensemble de la cohorte de patients DT2, aucune réduction significative du taux d'HbA1c n'a été observée entre les 2 groupes à 6 mois, bien que des effets favorables du SFSG sur l'HbA1c sont observés chez les sujets de moins de 65 ans (-0.53 % SFSG vs -0.20 % pour le groupe témoin, p=0.0301) et défavorables chez les 65 ans et plus (-0.05 % SFSG vs -0.49 % pour le groupe témoin, p=0.0081). De même, une analyse secondaire effectuée dans un sous-groupe des patients DT1 de l'étude IMPACT (uniquement ceux qui recevaient des traitements multi-injections d'insuline (n = 82)) n'a montré aucun effet du SFSG sur le taux d'HbA1c [Oskarsson *et al.*, 2018].

Autres études

Plusieurs études observationnelles portant sur de petits nombres de patients et comportant un risque de biais important ont été repérées. On rapporte, dans ces études, une amélioration du taux d'HbA1c allant de 0,2 % à 1,3 % à la suite de l'utilisation du SFSG, tant chez les patients DT2 [Ish-Shalom *et al.*, 2016] que chez les patients DT1 [Moreno-Fernandez *et al.*, 2018; McKnight et Gibb, 2017; Dover *et al.*, 2016; Ish-Shalom *et al.*, 2016] adultes. Les résultats de ces études suggèrent que les personnes, principalement des patients DT1, qui ont un faible contrôle de leur diabète (HbA1c ≥ 7,5 %) pourraient bénéficier de l'utilisation du SFSG pour diminuer leur taux d'HbA1c. Un essai clinique randomisé (ECR) non masqué effectuée chez une population de 40 patients DT1 (HbA1c moyen de 7,3 %) présentant une non-perception d'hypoglycémie a montré une diminution de 0,35 % du taux d'HbA1c après 8 semaines d'utilisation du SFSG. Dans cette étude, la mesure de la glycémie capillaire ne constituait toutefois pas le comparateur [Reddy *et al.*, 2018].

Niveau de preuve

Variable	Nombre de participants (études)	Qualité de la preuve (Grade)
Taux d'HbA1c	462 (2 ECR)	Modérée ⊕⊕⊕◯

5.1.4 Glycémie

Résultats des ECR retenus

Les glycémies inférieures à 3,0 mmol/l sont reconnues pour avoir un effet clinique significatif sur le patient [ADA, 2018a]. Par conséquent, pour l'analyse des résultats, nous avons considéré les résultats des valeurs de taux de glucose inférieures à 3,1 mmol/l. Après 6 mois, le temps quotidien passé avec un taux de glucose inférieur à 3,1 mmol/l a été réduit de 50 % chez les patients DT1 utilisateurs du SFSG, soit 48 minutes dans le groupe SFSG et 99 minutes dans le groupe témoin, à 6 mois ($p < 0,0001$). Une diminution comparable (-53 %) a été observée chez les patients DT2, soit 11 minutes dans le groupe SFSG et 22 minutes dans le groupe témoin, à 6 mois ($p = 0,0014$). Le temps passé en hypoglycémie nocturne (sur 7 heures) a également été réduit, soit de 49 % chez les patients DT1 (19 minutes comparativement à 40 minutes, à 6 mois, $p < 0,0001$) et de 58 % chez les patients DT2 (5 minutes dans le groupe SFSG comparativement à 11 minutes, à 6 mois, $p = 0,0032$).

Des résultats similaires ont été obtenus concernant le nombre d'événements d'hypoglycémie rapportés chez les participants. Selon les deux études analysées, un événement hypoglycémique se définit comme une valeur inférieure aux cibles glycémiques, qui est maintenue pendant 2 lectures consécutives effectuées à 15 minutes d'intervalle. Comparativement à ce qui a été observé dans les groupes témoins, le nombre d'événements, dans une même journée, où le taux de glucose était inférieur à 3,1 mmol/l a diminué respectivement de 41 % ($p < 0,0001$) et 44 % ($p = 0,0017$) chez les patients DT1 et les patients DT2. Les patients DT1 du groupe « intervention » présentaient, au début de l'étude, environ 0,96 événement par jour, et des valeurs inférieures à 3,1 mmol/l, et ce nombre était réduit à 0,56 à la fin de l'étude. Chez les patients DT2, le nombre d'événements hypoglycémiques par jour est passé de 0,34 à 0,14. Une baisse du nombre d'événements nocturnes est également observée à 6 mois, soit 0,19 comparativement à 0,30 événement chez les patients DT1($p = 0,0005$) et 0,06 comparativement à 0,13 événement chez les patients DT2 ($p = 0,0012$).

Par rapport au groupe témoin, les patients DT1 utilisateurs du SFSG ont présenté des valeurs de glucose dans la plage cible (de 3,9 mmol/l à 10,0 mmol/l; $p = 0,0006$) pendant 1 heure de plus par jour, tandis que le temps où ils ont affiché une valeur de glucose supérieure à 13,3 mmol/l a diminué de 23 minutes ($p = 0,0247$). En contrepartie, chez les patients DT2, l'utilisation du SFSG n'a eu aucun effet sur ces variables.

Aucun écart n'a été observé en rapport à l'incidence des évènements d'hypoglycémie grave (nécessitant l'aide d'une tierce personne) dans les deux études. La puissance statistique de ces études était insuffisante, compte tenu de la faible occurrence de ces évènements.

Autres études

Afin de vérifier si le SFSG peut améliorer le contrôle glycémique dans un autre contexte que celui d'une étude clinique, le fabricant a collecté et analysé les données dans des conditions de vie courante de 279 446 capteurs utilisés dans plusieurs pays européens

où le SFSG est commercialisé [Dunn *et al.*, 2018]. Sur une moyenne de 70,8 jours d'analyse, les utilisateurs ont en moyenne pris 16,3 fois par jour une lecture de leur taux de glucose à l'aide du SFSG (médiane de 14). Les résultats de cette analyse indiquent qu'une fréquence élevée de balayage du SFSG est inversement associée à une valeur de l'HbA1c estimée (6,7 % d'HbA1c estimée par 48,1 balayages par jour comparativement à 8,0 % par 4,4 balayages par jour) et au temps passé en affichant des mesures de taux de glucose inférieures à 3,1 mmol/l avec une diminution de 40 % chez les personnes qui effectuaient le plus grand nombre de balayages (48,1 fois par jour), comparativement à celles qui prenaient le moins de lectures du taux de glucose (4,4 fois par jour). Une réduction similaire du temps passé au-delà de 10,0 mmol/l a été observée entre les groupes d'utilisateurs assidus du SFSG et les moins assidus sur le plan de la fréquence de balayage par jour. Selon les résultats de cette étude, une fréquence de 20 balayages par jour serait associée à une valeur de l'HbA1c estimée de 7 %. Or, dans l'étude IMPACT, qui impliquait des patients dont le DT1 était bien contrôlé, la fréquence moyenne de balayage du lecteur SFSG était de 15,2 fois par jour, soit une moyenne de 18,5 (± 9,4) au début de l'étude et de 14,5 (± 9,8) à 6 mois. En contrepartie, les patients DT2 de l'étude REPLACE ont effectué en moyenne 8,3 balayages par jour (± 4,4) et l'âge des patients n'a pas eu d'incidence sur le nombre de balayages effectués par les participants (< 65 ans et ≥ 65 ans). À 12 mois, le nombre de balayages moyen est tombé à 7,1 par jour (médiane 5,7) chez ces mêmes participants [Haak *et al.*, 2017a]. Dans l'étude REPLACE, l'utilisation du SFSG pendant 12 mois chez les participants (patients DT2) du groupe « intervention » qui recevaient une thérapie intensive d'insuline a permis d'observer le maintien de la diminution des mesures d'hypoglycémie observée à 6 mois, et ce, indépendamment des groupes d'âge [Haak *et al.*, 2017a]. Dans une autre étude, en 16 semaines, le nombre d'événements où la mesure du taux de glucose était inférieure à 4,0 mmol/l est passé de 17 à 12 chez des patients DT1 adultes qui ont utilisé le SFSG (p = 0,019) [Dover *et al.*, 2016]. Dans une étude d'une durée de 8 semaines, le SFSG a été moins efficace que le système de SCG Dexcom G5 pour faire diminuer le pourcentage du temps passé en affichant des valeurs de glucose inférieures à 3,9 mmol/l chez une population de patients DT1 qui présentent une problématique de non-perception de leurs épisodes d'hypoglycémie [Reddy *et al.*, 2018].

Limites et qualité des données

Pour évaluer adéquatement la signification clinique de la réduction du temps passé en hypoglycémie observée avec le SFSG, une attention particulière doit être portée sur la précision de l'appareil, notamment en ce qui a trait aux concentrations de glucose inférieures à 3,9 mmol/l. L'exactitude des mesures de la glycémie capillaire se définit par les normes ISO 15197 [ISO, 2013]. Selon celles-ci, la zone de tolérance est de ± 0,83 mmol/l par rapport à la valeur de référence lorsque les valeurs de glycémie sont inférieures à 5,6 mmol/l et de ± 15 % par rapport à la valeur de référence lorsque les valeurs de glycémie sont supérieures à 5,6 mmol/l. Aussi, la norme ISO 15197 inclut la grille d'erreur de Parkes, selon laquelle 99 % de valeurs de glycémie doivent se retrouver dans les zones A ou B pour qu'un appareil soit jugé précis et sans conséquence clinique potentielle [Parkes *et al.*, 2000].

La précision du SFSG est cliniquement acceptable, puisque 85 % des valeurs de glucose se situent dans la zone A de la grille d'erreur et 99,8 % se situent dans les zone A et B, lorsque cette précision est comparée aux valeurs de laboratoire [Fokkert *et al.*, 2017; Bailey *et al.*, 2015]. Toutefois, dans des plages de taux de glucose glucose faible (≤ 3,9 mmol/l), le SFSG affiche des taux inférieurs à ceux provenant de prélèvements

capillaires avec un MARD[11] allant de 19 % à 24 % (p = 0,0059) [Fokkert *et al.*, 2017]. Cette étude souligne également que le SFSG sous-estimerait les effets d'un repas sur la réponse glycémique. Pour des valeurs de glucose inférieures à 3,9 mmol/l, d'autres études ont montré une moins bonne précision du SFSG [Boscari *et al.*, 2018; Charleer *et al.*, 2018; Aberer *et al.*, 2017; Olafsdottir *et al.*, 2017]. Soulignons également une précision plus faible du SFSG lors de la journée de la pause du capteur (jour 1) où le MARD est significativement plus élevé qu'au jour 2 [Charleer *et al.*, 2018; Bailey *et al.*, 2015]. Dans des plages euglycémiques, le MARD du SFSG se situe plutôt autour de 12 % [Boscari *et al.*, 2018; Charleer *et al.*, 2018; Aberer *et al.*, 2017; Fokkert *et al.*, 2017].

Niveau de preuve

Variable	Nombre de participants (études)	Qualité de la preuve (Grade)
Valeurs de glucose ≤ 3,1 mmol/l	462 (2 ECR)	Faible ⊕⊕◯◯
Nombre d'événements ≤ 3,1 mmol/l	462 (2 ECR)	Faible ⊕⊕◯◯

Variable	Nombre de participants (études)	Qualité de la preuve (Grade)
Valeurs de glucose de 3,9 mmol/l à 10,0 mmol/l	462 (2 ECR)	Faible ⊕⊕◯◯
Valeurs de glucose > 13,3 mmol/l	462 (2 ECR)	Faible ⊕⊕◯◯

5.1.5 Innocuité

Résultats des ECR retenus

Les événements indésirables rapportés dans les deux études cliniques sont principalement liés à des réactions au site d'insertion du capteur (érythème, douleur, démangeaison, saignement, œdème, ecchymose, induration).

Tableau 2 Symptômes au site d'insertion

	Total symptômes/participants (proportion de participants)	Nombre de symptômes de faible gravité	Nombre de symptômes de gravité modérée	Nombre de symptômes de nature grave	Nombre de symptômes d'une autre nature
IMPACT	248/65 (27 %)	111	129	7	1
REPLACE	158/50 (22 %)	98	45	14	1

Dans l'étude IMPACT, 10 participants du groupe « intervention » ont présenté 13 événements indésirables liés au capteur. Ces événements ont duré plus de 7 jours et ont nécessité une intervention médicale. Dans l'étude REPLACE, 9 événements indésirables (dont 8 ayant nécessité une médication) ont été observés chez 6 participants, soit 2 symptômes de nature grave, 6, de gravité modérée et 1 événement de faible gravité. Au total, 7 patients DT1 (6 du groupe « intervention » et 1 du groupe

[11] Le MARD représente la différence absolue moyenne entre deux méthodes d'évaluation.

témoin) et 3 patients DT2 (1 du groupe « intervention » et 2 du groupe témoin) ont quitté l'étude en raison des symptômes associés aux capteurs.

Le nombre d'événements indésirables non liés au capteur était similaire dans les 2 groupes des 2 études : IMPACT [Bolinder *et al.*, 2016] (5 dans le groupe « intervention » (SFSG) et 5 dans le groupe témoin), REPLACE [Haak *et al.*, 2017b] (3 dans le groupe « intervention » (SFSG) et 1 dans le groupe témoin).

Des 139 participants de l'étude REPLACE qui ont poursuivi l'utilisation du SFSG pendant 6 mois additionnels [Haak *et al.*, 2017a], 14 patients ont abandonné (10 %), principalement en raison de réactions cutanées au site d'insertion du capteur.

Autres études

Les auteurs des 2 ECR rapportent que les symptômes cutanés présentés par les participants étaient causés par divers facteurs liés à la peau (température, humidité), à la durée d'exposition ou à une combinaison de ces facteurs, et correspondent à une irritation de contact plutôt qu'à une allergie. Or, une étude menée auprès de 15 patients DT1 qui ont présenté une réaction cutanée au SFSG a montré que l'acrylate d'isobornyle serait une des causes de ces réactions et que ces réactions seraient de type allergie et non de type irritation [Herman *et al.*, 2017]. Cet agent allergène a provoqué une dermatite de contact de type allergie sévère chez 80 % de ces patients.

Niveau de preuve

Variable	Nombre de participants (études)	Qualité de la preuve (Grade)
Innocuité	462 (2 ECR)	Modérée ⊕⊕◯◯

5.1.6 Qualité de vie et satisfaction à l'égard du traitement

Résultats des ECR retenus

Les participants aux deux ECR ont rempli les questionnaires *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire* (DTSQ), *Diabetes Quality of Life* (DQOL) et *Hypoglycemia Fear Survey* (HFS) au début et à la fin des études de 6 mois. Dans le DTSQ, la satisfaction à l'égard du traitement rapportée par l'ensemble des participants des groupes « intervention » (DT1 et DT2) était améliorée, comparativement à ce qu'ont rapporté les particpants du groupe témoin ($p < 0,0001$). Toutefois, aucun changement dans la fréquence perçue des périodes d'hypoglycémie (DT1 : $p = 0,0713$; DT2 : $p = 0,2295$) ou d'hyperglycémie n'a été rapporté (DT2, $p = 0,6095$).

Les variations du score de la qualité de vie totale étaient similaires dans les deux groupes (« intervention » (SFSG) et témoin) des deux ECR (DT1 : $p = 0,0524$; DT2 : $p = 0,3863$). Dans les quatre sous-échelles d'évaluation de la qualité de vie, la satisfaction du traitement s'est améliorée dans les groupes SFSG (DT1 : $p < 0,0001$; DT2 : $p = 0,0259$). Aucun effet n'a toutefois été observé entre les groupes relativement aux trois autres sous-échelles, soit les inquiétudes sociales, les inquiétudes par rapport au diabète et les répercussions du traitement. Aucune différence n'a été constatée entre les deux groupes de participants des deux études en ce qui concerne la détresse associée à la maladie.

Les deux études rapportent une réduction du nombre moyen de bandelettes utilisées par jour dans les groupes « intervention » (DT1 : 5,5 bandelettes par jour au début de l'étude et 0,5 bandelette par jour après 6 mois; DT2 : 3,8 bandelettes par jour au début et 0,3 bandelette par jour à la fin de l'étude).

Autres études

Toutes les études rapportant le degré de satisfaction des patients adultes indiquent un taux élevé de satisfaction relativement à l'utilisation du SFSG [Ji *et al.*, 2017; Dover *et al.*, 2016; Ish-Shalom *et al.*, 2016; Bailey *et al.*, 2015]. Une étude qualitative, menée auprès de 20 patients DT1 âgés de 17 à 75 ans permettant l'évaluation du SFSG en situation de vie réelle (utilisation moyenne de 9,6 mois), rapporte que l'utilisation du SFSG a répondu aux attentes de la majorité des participants concernant le gain en matière de confort de vie, la praticité et la sécurité, pour eux et leur entourage. Le manque de fiabilité du système, notamment en ce qui a trait à l'hypoglycémie, est évoqué comme limite [Etienne, 2017]. Dans une autre étude, la qualité de vie de patients DT1 mesurée par l'indice de bien-être de l'OMS[12] était améliorée par l'utilisation du SFSG [Mitsuishi *et al.*, 2018].

Niveau de preuve

Variable	Nombre de participants (études)	Qualité de la preuve (Grade)
Satisfaction à l'égard du traitement	462 (2 ECR)	faible ⊕⊕◯◯
Qualité de vie	462 (2 ECR)	faible ⊕⊕◯◯

5.2 Données des consultations

Deux panels de discussion visant la collecte d'information expérientielle et contextuelle ont été constitués dans une optique de compréhension des diversités de perspectives sur le SFSG. Dans cette optique, des critères de diversification des personnes à consulter ont été définis pour chaque panel afin de mettre en évidence des avantages potentiels, les inconvénients et les préoccupations associés à l'utilisation du SFSG. La perspective de Diabète Québec et de l'INCA ont été également prises en compte dans la collecte de données expérientielles et contextuelles.

Le panel de patients (9 participants atteints de diabète de type 1 ou de diabète de type 2) incluait des utilisateurs et des non-utilisatateurs du SFSG; le panel de cliniciens (9 participants) incluait des endocrinologues et des omnipraticiens, des infirmières, des nutritionnistes et des pharmaciens spécialisés dans la gestion du diabète. Un questionnaire multicritères administré lors des rencontres des deux panels a permis de collecter les informations selon le même cadre d'analyse. Les informations recueillies se recoupant très largement, elles sont présentées ci-dessous en combinaison et sont organisées par thèmes, dérivés de l'approche multicritères.

[12] Psychiatric Research Unit, WHO Collaborating Center for Mental Health. Indice (en cinq points) de bien-être de l'OMS (1999). Disponible à : https://www.psykiatri-regionh.dk/who-5/Documents/WHO5_French.pdf.

5.2.1 Autogestion proactive et contrôle de la maladie

Des utilisateurs et des cliniciens consultés ont souligné que le SFSG pourrait avoir un effet sur le contrôle du diabète grâce à une fréquence d'autosurveillance plus optimale, un portrait des fluctuations glycémiques permettant un ajustement du traitement plus « proactif » ainsi qu'une compréhension plus fine des effets de l'alimentation et des habitudes de vie sur la glycémie. Il a également été mentionné qu'une meilleure compréhension des fluctuations glycémiques et de leurs causes pourrait contribuer à réduire les événements hypoglycémiques qui ont un effet significatif sur la qualité de vie. Le SFSG serait notamment d'intérêt pour des personnes aux prises avec des problèmes d'hypoglycémie nocturne.

En revanche, des problèmes de fiabilité de l'appareil dans les zones de valeurs extrêmes (d'hypoglycémie et d'hyperglycémie) sont signalés. La surestimation des épisodes d'hypoglycémie par le SFSG et la nécessité de valider par des mesures de la glycémie capillaire est un problème qui a été soulevé par quelques patients et cliniciens. Cela aurait mené certains patients à perdre confiance en l'appareil ou à créer de l'anxiété chez d'autres. Il a de plus été mentionné que la différence entre la glycémie capillaire et interstitielle peut être difficile à saisir au début de l'utilisation de l'appareil et créer une certaine confusion. Une période d'ajustement serait alors nécessaire pour plusieurs utilisateurs. L'absence d'alarme constituerait également une limite pour des patients ne percevant plus les symptômes d'hypoglycémie.

Malgré les limites ci-haut mentionnées, des participants soutiennent que le SFSG pourrait malgré tout permettre la détection d'excursions glycémiques qui passeraient habituellement inaperçues (épisodes d'hypoglycémie non ressentie et d'hypoglycémie nocturne prolongée). La flèche indiquant le sens de la variation du taux de glucose serait, selon eux, un meilleur indicateur pour la décision de traitement et devrait être davantage utilisée par les patients. À ce sujet, il fait consensus auprès des personnes consultées que l'engagement des patients ainsi que la formation des patients et de l'équipe traitante sont des conditions *sine qua non* pour une utilisation optimale et bénéfique du SFSG dans le traitement du diabète.

5.2.2 Effets indésirables

L'utilisation du SFSG est jugée sécuritaire par les personnes consultées, bien que certains utilisateurs aient expérimenté des évènements indésirables. Des problèmes d'adhérence du capteur et de réactions cutanées (irritations, rougeurs) au site d'insertion sont rapportés. Diverses raisons à l'origine du décollement du capteur (chaleur, humidité, sudation, emplacement du capteur) sont évoquées. À l'opposé, chez d'autres patients, le capteur peut adhérer trop fermement à la peau et rendre difficile et parfois douloureux son retrait. Ces problèmes au site d'insertion du capteur, qui, selon les participants, toucheraient une minorité de personnes, pourraient nuire à l'utilisation optimale du SFSG, voire mener à l'arrêt de son utilisation.

Le risque que des lectures erronées entraînent une décision de traitement inadéquate est réel et a été discuté lors des rencontres des panels. On souligne toutefois que la validation par la mesure de la glycémie capillaire en cas de non-concordance avec les symptômes pourrait permettre de réduire ce risque. Le danger de ne pas être bien informé et de ne pas réaliser l'importance de valider certaines données du SFSG par des mesures de la glycémie capillaire lorsque cela est nécessaire est rapporté, et illustré par l'expérience.

5.2.3 Qualité de vie, acceptabilité et projet de vie

Les patients et les cliniciens consultés reconnaissent que le fait de se piquer moins fréquemment pour prendre des mesures de glycémie capillaire pourrait être un avantage sur le plan de la qualité de vie. Une autosurveillance facilitée du glucose, une plus grande liberté et une diminution des contraintes pour la pratique de certaines activités sportives sont des éléments qui ont été mentionnés. Toutefois, ces avantages ne semblent pas se concrétiser pour tous les patients puisque certains mentionnent que l'utilisation de ce dispositif pourrait aussi être plus compliquée. Il est également évoqué que le SFSG pourrait répondre aux besoins spécifiques de certaines populations comme les personnes qui ont une déficience visuelle (défi de mettre une goutte de sang sur une petite surface, altération de la sensibilité des doigts pour lire le braille) ainsi que celles qui exercent des professions nécessitant un contrôle glycémique étroit et pour lesquelles il est difficile de se piquer le bout des doigts aussi souvent que cela est souhaitable.

D'un autre côté, il est aussi signalé que l'emplacement du capteur du SFSG sur le bras et son aspect peu discret peuvent être incommodants ou stigmatisants. Le caractère potentiellement anxiogène des prises plus fréquentes que nécessaire de mesure de taux de glucose et de la grande quantité de données à gérer ainsi que le risque de dépendance à la technologie du SFSG sont aussi soulevés. Un risque potentiel de déresponsabilisation et d'utilisation non optimale serait également présent.

6 DÉLIBÉRATION SUR LA VALEUR THÉRAPEUTIQUE

À la suite de l'évaluation de l'ensemble de la preuve, les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) sont unanimement d'avis que le FreeStyle Libre[MC] satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour l'autosurveillance de la glycémie.

Motifs de la position unanime parmi les membres qui se sont prévalus de leur droit de vote

- Les consultations auprès des cliniciens et des patients ont permis de mettre en évidence plusieurs avantages potentiels, tels que la réduction de l'inconfort lié aux piqûres, la praticité dans la vie professionnelle et personnelle ainsi qu'une plus grande autonomie dans la gestion de la maladie. On reconnaît également qu'en ayant recours à la mesure de la glycémie capillaire, certains patients, notamment ceux qui reçoivent un traitement insulinique intensif, pratiquent une autosurveillance glycémique sous-optimale par rapport aux recommandations de bonne pratique clinique actuelles.
- Toutefois, bien que des écarts statistiquement significatifs du temps passé en hypoglycémie, du nombre d'événements hypoglycémiques et du temps passé dans la cible glycémique aient été observés dans les études cliniques, le niveau de preuve est considéré comme faible et l'effet clinique réel des résultats observés a été jugé empreint d'une grande incertitude.
- En comparaison avec la mesure de la glycémie capillaire, aucune amélioration des taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) n'a été observée dans les essais cliniques randomisés(ECR).
- Les études disponibles ne permettent pas d'évaluer l'effet du SFSG sur l'incidence des événements d'hypoglycémie grave, les effets à long terme sur la prévention des complications du diabète et sur l'utilisation des ressources du système de santé.
- L'effet du SFSG sur la qualité de vie globale des patients reste à être démontré.
- Le SFSG présente un profil d'innocuité jugé acceptable. Néanmoins, la fréquence des réactions cutanées au site du capteur a été soulignée et constitue une préoccupation.
- Compte tenu des limites de la preuve scientifique disponible, la valeur thérapeutique incrémentale du SFSG par rapport à la mesure de la glycémie capillaire n'a pas été reconnue. Une démonstration plus robuste de la preuve scientifique est jugée nécessaire.
- Les membres reconnaissent cependant que le SFSG, à l'instar de la mesure de la glycémie capillaire, pourrait favoriser l'autonomie des patients dans la gestion de leur maladie.

7 RÉSULTATS – VOLET ÉCONOMIQUE

7.1 Prix du SFSG

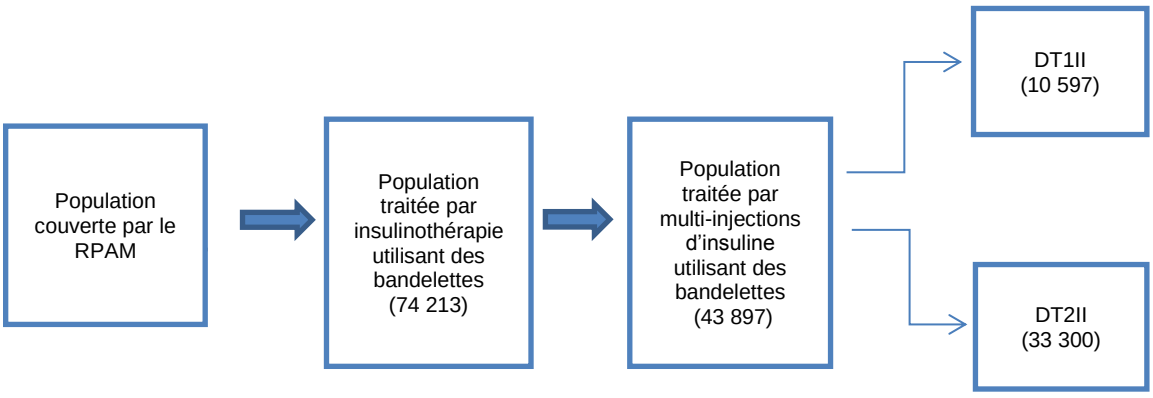
Le prix de vente garanti (PVG) d'un capteur du SFSG est de 89 $. Il est recommandé de changer ce capteur tous les 14 jours. De plus, les patients devront utiliser un lecteur dont le PVG est de 49 $ et dont la durée de vie utile est de 3 ans. Soulignons que les personnes qui utiliseront cette technologie devront tout de même avoir recours à des bandelettes pour prendre des mesures de glycémie capillaire. Le coût moyen pondéré de l'ensemble des bandelettes de glycémie inscrites dans la Liste des médicaments, selon les statistiques de facturation de la RAMQ du 1er juin 2017 au 31 mai 2018, est de 0,71 $ par bandelette.

7.2 Population d'intérêt

La population d'intérêt aux fins de l'évaluation économique et de l'analyse d'impact budgétaire inclut les personnes atteintes de diabète, âgées de 18 ans et plus, traitées par insulinothérapie. L'utilisation du SFSG est comparée à la mesure de la glycémie capillaire réalisée à l'aide d'un glucomètre et de bandelettes. Les besoins en autosurveillance glycémique varient largement d'une personne à une autre. Depuis le 21 avril 2017, le nombre maximal de bandelettes remboursables par la RAMQ par période de 365 jours est de 3 000 concernant les personnes traitées par insulinothérapie, soit une moyenne quotidienne d'environ 8,2 bandelettes par jour.

Aux fins de cette analyse, 4 sous-populations ayant des besoins quotidiens moyens distincts en matière d'autosurveillance glycémique ont été considérées, soit l'ensemble des personnes traitées par insulinothérapie (IT), les personnes atteintes de DT1 traitées par insulinothérapie intensive[13] (DT1II), les personnes atteintes de DT2 traitées par insulinothérapie intensive (DT2II) ainsi que les personnes traitées par insulinothérapie intensive (II) utilisant 8 bandelettes et plus par jour. Pour définir ces sous-populations, l'INESSS a utilisé les données de facturation de la RAMQ de l'année 2017 (figure 3 et annexe F).

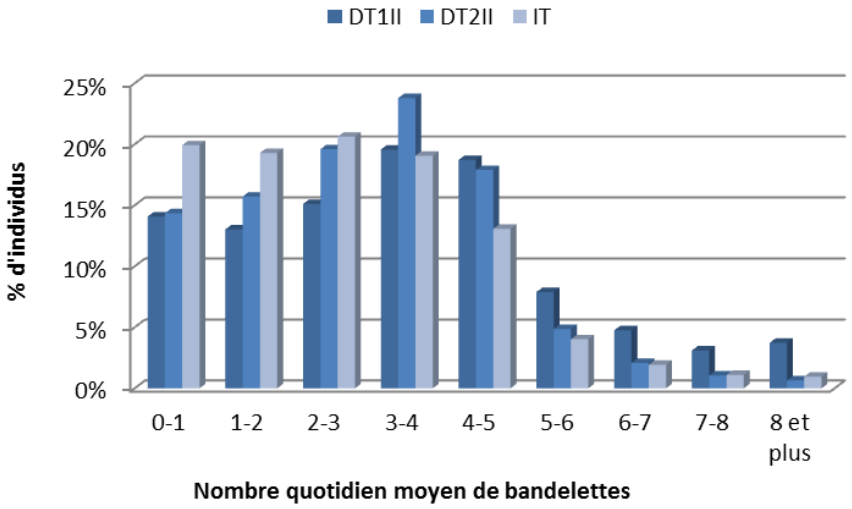
Figure 3 Population traitée par insulinothérapie couverte par la RAMQ (18 ans et plus)



[13] Multi-injections.

Dans le cadre des études IMPACT et REPLACE, les patients atteints de DT1 et de DT2 surveillant leur diabète par la mesure de la glycémie capillaire utilisaient respectivement 5,5 et 3,8 bandelettes par jour. Selon l'INESSS, ce nombre moyen quotidien ne peut être extrapolé de manière à l'appliquer au contexte québécois. L'INESSS a estimé le nombre quotidien moyen de bandelettes utilisées à l'aide des données de facturation de la RAMQ de l'année 2017. La répartition de chacune des sous-populations prédéfinies est présentée dans le graphique 1.

Graphique **Distribution de l'utilisation quotidienne moyenne de bandelettes par les populations DT1II, DT2II et IT**



En moyenne, les personnes atteintes de DT1II utilisent 3,5 bandelettes par jour, tandis que celles atteintes de DT2II utilisent 2,9 bandelettes par jour. La population IT utilise quant à elle 2,6 bandelettes par jour. Ces nombres moyens de bandelettes seront utilisés dans les analyses subséquentes. Concernant les utilisateurs du SFSG, le nombre quotidien moyen de bandelettes rapporté dans les études IMPACT et REPLACE a été utilisé, soit 0,5 et 0,4 chez les patients atteints de diabète de type 1 et de type 2 respectivement.

7.3 Évaluation économique

Le fabricant a soumis une analyse coût-utilité concernant le remboursement du SFSG chez les adultes atteints de diabète de type 1 ou de type 2 traités par insulinothérapie. Cette analyse n'a cependant pas été retenue par l'INESSS. À l'issue de la délibération sur la valeur thérapeutique, il a été jugé que la démonstration de la preuve était alors empreinte d'une trop grande incertitude pour reconnaître une valeur thérapeutique incrémentale du SFSG par rapport à la mesure de la glycémie capillaire (GC). Une analyse de minimisation des coûts a donc été privilégiée par l'INESSS. Cette analyse tient compte des coûts liés à la technologie, des coûts liés à l'utilisation des bandelettes, des coûts liés aux services professionnels du pharmacien ainsi que de la marge bénéficiaire du grossiste. L'estimation inclut le remboursement de 26 capteurs annuellement. À l'instar du comparateur, le coût du lecteur (49 $) n'a pas été considéré dans l'analyse économique. Le tableau 3 ci-dessous présente les résultats de cette analyse.

Tableau 3 Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant le SFSG à la surveillance de la glycémie par mesure de la GC chez les adultes atteints de diabète de type 1 ou 2 traités par insulinothérapie (INESSS)

Option thérapeutique	Coût annuel moyen
POPULATION 1 : IT	
SFSG[ab]	**2 717 $**
Mesure de la GC[c]	**803 $**
POPULATION 2 : DT1II	
SFSG [ad]	**2 748 $**
Mesure de la GC[e]	**1 080 $**
POPULATION 3 : DT2II	
SFSG [ab]	**2 717 $**
Mesure de la GC[f]	**895 $**
POPULATION 4 : POPULATION II UTILISANT 8 BANDELETTES ET PLUS	
SFSG [ad]	**2 748 $**
Mesure de la GC	**2 397 $**

a Il inclut le coût du SFSG (capteurs) et des bandelettes.
b Le nombre moyen quotidien de bandelettes est de 0,4, selon les données de l'étude REPLACE.
c Le nombre moyen quotidien de bandelettes est de 2,6, selon les statistiques de facturation de la RAMQ.
d Le nombre moyen quotidien de bandelettes est de 0,5, selon les données de l'étude IMPACT.
e Le nombre moyen quotidien de bandelettes est de 3,5, selon les statistiques de facturation de la RAMQ.
f Le nombre moyen quotidien de bandelettes est de 2,9, selon les statistiques de facturation de la RAMQ.

Quelle que soit la population étudiée, le coût du SFSG est plus élevé que le coût moyen de la mesure de la glycémie capillaire (GC), ce qui en fait une option jugée non efficiente. Une analyse probabiliste effectuée par l'INESSS[14] indique une probabilité nulle que le SFSG soit efficient concernant la population DT2II et une probabilité quasi nulle concernant la population DT1II et IT. Toutefois, cette analyse indique une probabilité de 17 % que le SFSG soit efficient concernant la population II utilisant 8 bandelettes et plus par jour.

7.4 Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant a soumis une analyse d'impact budgétaire pour le remboursement du SFSG chez les patients atteints de diabète de type 1 ou de type 2 traités par insulinothérapie. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des statistiques de facturation ainsi que des postulats découlant de l'avis d'experts. Dans l'ensemble, l'INESSS est d'avis que la qualité méthodologique de l'analyse épidémiologique est adéquate. Toutefois, une approche différente de celle préconisée par le fabricant a été utilisée; elle utilise plutôt les statistiques de facturation de la RAMQ. Afin de déterminer la croissance de la population, il a été présumé qu'elle croissait au même taux que la population assurée par le RPAM. À partir des données historiques du nombre d'assurés par groupe d'âge, sur une période de 18 ans, une analyse ARIMA (sigle de l'anglais *autoregressive integrated moving average*) a permis de projeter le nombre de personnes assurées par groupe d'âge pour les années subséquentes. Par la suite, la croissance annuelle de la population par groupe d'âge a été calculée et reportée pour le même groupe d'âge, permettant ainsi d'obtenir la croissance annuelle de la population diabétique par type de diabète. Il a été présumé que la première année du remboursement du SFSG serait 2019 et qu'il s'agit d'une année civile.

[14] Pour obtenir plus de détails, voir l'annexe H.

De plus, d'autres changements ont été apportés par l'INESSS. Premièrement, les prévisions des parts de marché ont été modifiées à la hausse à partir d'opinions d'experts. Cette variable demeure toutefois la plus grande source d'incertitude de cette analyse. Il demeure possible que l'impact budgétaire établi par l'INESSS à l'aide de cette variable soit surestimé. Toutefois, le grand intérêt perçu pour cette technologie et l'absence de concurrent au Québec – aucun système de surveillance en continu n'étant actuellement remboursé par la RAMQ – porte à croire que les parts de marché soumises par le fabricant sont sous-estimées. Deuxièmement, une correction de demi-année relative aux nouveaux patients a été appliquée pour tenir compte du fait que toutes les personnes qui amorcent un traitement ne le font pas au même moment. Cette modification a pour effet de diminuer les coûts estimés. De plus, l'INESSS n'a pas retenu l'hypothèse d'une réduction de coûts résultant d'une moins grande utilisation des ressources en soins de santé à la suite de l'utilisation du SFSG. Il s'agit de données non publiées de très faible qualité méthodologique ne permettant pas de soutenir une telle hypothèse. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4 Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

PARAMETRES	INESSS
Population IT exprimée en nombre de patients (3 ans)	77 892, 79 696, 81 470
Population DT1II exprimée en nombre de patients (3 ans)	10 706, 10 752, 10 792
Population DT2 II exprimée en nombre de patients (3 ans)	34 160, 34 572, 34 962
Population II utilisant plus de 8 bandelettes par jour (3 ans)	770, 776, 781
Parts de marché du SFSG (3 ans) • Population IT • Population DT1II • Population DT2II • Population II utilisant plus de 8 bandelettes par jour	 25 %, 35 % et 50 % 40 %, 60 % et 80 % 40 %, 50 % et 60 % 40 %, 60 % et 80 %
Correction de demi-année relative aux nouveaux patients	Oui

Selon le fabricant, le remboursement du SFSG permettrait de réaliser des économies sur 3 ans dans le budget du système de santé. Selon l'INESSS, des coûts additionnels seraient occasionnés par l'introduction du SFSG (voir le tableau 5).

Tableau 5 Impact budgétaire de l'inscription du SFSG dans la Liste des médicaments concernant les adultes atteints de diabète de type 1 ou de type 2 traités par insulinothérapie (INESSS)

RAMQ	An 1	An 2	An 3	Total
POPULATION 1 : PATIENTS IT				
IMPACT BRUT	81 155 927 $	109 301 908 $	131 076 127 $	321 533 962 $
IMPACT NET [a]	18 638 466 $	45 336 619 $	65 687 224 $	129 662 308 $
POPULATION 2 : PATIENTS DT1II				
IMPACT BRUT	15 136 895 $	20 565 800 $	24 236 484 $	59 939 179 $
IMPACT NET [a]	3 569 979 $	8 948 345 $	12 576 050 $	25 094 375 $
POPULATION 3 : PATIENTS DT2II				
IMPACT BRUT				
IMPACT NET [a]	43 027 140 $	59 140 633 $	66 150 334 $	168 318 107 $
RAMQ	12 445 846 $	28 190 692 $	34 851 591 $	75 488 130 $
POPULATION 4 : PATIENTS II UTILISANT 8 BANDELETTES ET PLUS PAR JOUR				
IMPACT BRUT	1 899 444 $	1 995 385 $	2 064 119 $	5 958 948 $
IMPACT NET [a]	53 970 $	135 554 $	191 133 $	380 658 $

a L'impact net correspond au coût différentiel établi dans le scénario de financement du SFSG et dans le scénario du statu quo (glycémie capillaire).

Une analyse de sensibilité probabiliste a été effectuée[15]. Concernant cette dernière, des parts de marché à la baisse et à la hausse s'ajoutent aux paramètres analysés relativement aux coûts. Suivant ces hypothèses, les résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste indiquent une probabilité de 80 % que les coûts additionnels résultant de l'inscription du SFSG (voir le tableau 5) au cours des 3 premières années varient de :

- *25 M$ à 37 M$* concernant les patients atteints de diabète de type 1 qui reçoivent une insulinothérapie intensive (DT1II);
- *75 M$ à 109 M$* concernant les patients atteints de diabète de type 2 qui reçoivent une insulinothérapie intensive (DT2II);
- *127 M$ à 187 M$* concernant l'ensemble des patients diabétiques traités par insuline (IT);
- *-0,007 M$ à 1,7 M$* concernant la population de patients qui reçoivent une insulinothérapie intensive (II) et qui utilisent plus de 8 bandelettes par jour.

[15] Pour obtenir plus de détails, voir l'annexe H.

8 DÉLIBÉRATION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire FreeStyle Libre[MC] sur la Liste des médicaments du régime général d'assurance médicament (RGAM) pour l'autosurveillance de la glycémie chez les patients traités par insulinothérapie, si une mesure d'atténuation du fardeau économique est mise en place.

À défaut d'une réduction du fardeau économique, les membres sont unanimement d'avis d'inscrire FreeStyle Libre[MC] à la section des médicaments d'exception, selon l'indication reconnue pour le paiement proposé.

La recommandation des membres figure à la fin du présent avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime parmi les membres qui se sont prévalus de leur droit de vote

- Les consultations auprès des cliniciens et des patients ont permis de mettre en évidence plusieurs avantages potentiels, tels que la réduction de l'inconfort lié aux piqûres, la praticité dans la vie professionnelle et personnelle ainsi qu'une plus grande autonomie dans la gestion de la maladie. On reconnaît également qu'en ayant recours à la mesure de la glycémie capillaire, certains patients, notamment ceux qui reçoivent un traitement insulinique intensif, pratiquent une autosurveillance glycémique sous-optimale par rapport aux recommandations de bonne pratique clinique actuelles.
- Toutefois, bien que des écarts statistiquement significatifs relatifs au temps passé en hypoglycémie, du nombre d'évènements hypoglycémiques et du temps passé en euglycémie aient été observés dans les études cliniques, le niveau de preuve est considéré comme faible et l'effet clinique réel des résultats observés a été jugé empreint d'une grande incertitude.
- En comparaison avec la mesure de la glycémie capillaire, aucune amélioration des taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) n'est observée dans les essais cliniques randomisés (ECR).
- Les études disponibles ne permettent pas d'évaluer l'effet sur l'incidence des épisodes d'hypoglycémie grave, les effets à long terme sur la prévention des complications du diabète et sur l'utilisation des ressources du système de santé.
- L'effet du SFSG sur la qualité de vie globale des patients reste à être démontré.
- Le SFSG présente un profil d'innocuité jugé acceptable. Néanmoins, la fréquence des réactions cutanées au site du capteur a été soulignée et constitue une préoccupation.
- Compte tenu des limites de la preuve scientifique disponible, la valeur thérapeutique incrémentale du SFSG par rapport à la mesure de la glycémie capillaire n'a pas été reconnue. Une démonstration plus robuste de la preuve scientifique est jugée nécessaire.
- Les membres reconnaissent cependant que le SFSG, à l'instar de la mesure de la glycémie capillaire, pourrait favoriser l'autonomie des patients dans la gestion de leur maladie.

- En l’absence de reconnaissance d’une valeur thérapeutique incrémentale par rapport à la mesure de la glycémie capillaire et compte tenu de son coût plus élevé, le SFSG n’est pas jugé efficient.
- Cependant, pour certains patients traités par thérapie insulinique intensive dont le diabète est difficilement contrôlable, aux prises avec des problèmes d’hypoglycémie fréquente ou grave nécessitant des mesures de la glycémie au moins 8 fois par jour, le coût différentiel pourrait être acceptable.
- L’impact budgétaire est très important.

9 RECOMMANDATION DE L'INESSS

Inscription – Avec condition

Recommandation

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire FreeStyle Libre[MC] sur la Liste des médicaments du régime général d'assurance médicament (RGAM) pour l'autosurveillance de la glycémie chez les patients traités par insulinothérapie, si la condition suivante est respectée.

Condition

Atténuation du fardeau économique

À défaut d'une réduction du fardeau économique, l'INESSS recommande d'inscrire FreeStyle Libre[MC] à la section des médicaments d'exception, selon l'indication reconnue pour le paiement proposé.

Indication reconnue pour le paiement

- Personnes âgées de 18 ans et plus qui disposent d'au moins 2 années d'expérience dans l'autogestion de leur diabète et qui satisfont aux 3 critères suivants :
    - thérapie insulinique intensive;
    - problèmes d'hypoglycémie fréquente ou grave;
    - nécessité d'une autosurveillance glycémique au moins 8 fois par jour.

La demande initiale est autorisée pour une période de 3 mois pour évaluer la capacité des patients à utiliser le FreeStyle Libre[MC] et à porter le capteur.

Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une période maximale de 12 mois si la personne montre une utilisation optimale du FreeStyle Libre[MC], soit au moins 70 % du temps.

Considération spécifique liée à la mise en place

Formation des patients leur permettant de maîtriser l'application du capteur et d'apprendre à interpréter et à utiliser les informations transmises.

RÉFÉRENCES

Aberer F, Hajnsek M, Rumpler M, Zenz S, Baumann PM, Elsayed H, et al. Evaluation of subcutaneous glucose monitoring systems under routine envrionmental conditions in patients with type 1 diabetes. Diabetes Obes Metab 2017;19(7):1051-5.

Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Le diabète au Canada : perspective de santé publique sur les faits et chiffres. Ottawa, ON : ASPC; 2011. Disponible à : https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/migration/phac-aspc/cd-mc/publications/diabetes-diabete/facts-figures-faits-chiffres-2011/pdf/facts-figures-faits-chiffres-fra.pdf.

Alvarez-Guisasola F, Yin DD, Nocea G, Qiu Y, Mavros P. Association of hypoglycemic symptoms with patients' rating of their health-related quality of life state: A cross sectional study. Health Qual Life Outcomes 2010;8:86.

American Diabetes Association (ADA). 6. Glycemic targets: Standards of medical care in diabetes-2018. Diabetes Care 2018a;41(Suppl 1):S55-S64.

American Diabetes Association (ADA). 8. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetes-2018. Diabetes Care 2018b;41(Suppl 1):S73-S85.

American Diabetes Association (ADA). 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2018. Diabetes Care 2018c;41(Suppl 1):S13-S27.

American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes—2017. Diabetes Care 2017;40(Suppl 1):S1-S135.

Aronson R, Goldenberg R, Boras D, Skovgaard R, Bajaj H. The Canadian hypoglycemia assessment tool program: Insights into rates and implications of hypoglycemia from an observational study. Can J Diabetes 2018;42(1):11-7.

Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, Klaff LJ, Alva S. The performance and usability of a factory-calibrated Flash glucose monitoring system. Diabetes Technol Ther 2015;17(11):787-94.

Berard LD, Siemens R, Woo V. Monitoring glycemic control. Can J Diabetes 2018;42(Suppl 1):S47-S53.

Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kroger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: A multicentre, non-masked, randomised controlled trial. Lancet 2016;388(10057):2254-63.

Boscari F, Galasso S, Facchinetti A, Marescotti MC, Vallone V, Amato AM, et al. FreeStyle Libre and Dexcom G4 Platinum sensors: Accuracy comparisons during two weeks of home use and use during experimentally induced glucose excursions. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2018;28(2):180-6.

Charleer S, Mathieu C, Nobels F, Gillard P. Accuracy and precision of flash glucose monitoring sensors inserted into the abdomen and upper thigh compared with the upper arm. Diabetes Obes Metab 2018;20(6):1503-7.

Consensus Committee. Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement: The American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation. Diabetes Care 2007;30(9):2399-400.

Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2009;94(3):709-28.

Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, Ellis JD, Donnan PT, Durrant R, et al. Frequency and predictors of hypoglycemia in type 1 and insuline-treated type 2: A population-based study. Diabet Med 2005;22(6):749-55.

Dover AR, Stimson RH, Zammitt NN, Gibb FW. Flash glucose monitoring improves outcomes in a type 1 diabetes clinic. J Diabetes Sci Technol 2016;11(2):442-3.

Dungan K et Verma N. Monitoring technologies – Continuous glucose monitoring, mobile technology, biomarkers of glycemic control. Dans : De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al., réd. Endotext [Internet]. South Dartmouth, MA : MDText.com, Inc.; 2018. Disponible à : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25905275.

Dunn TC, Xu Y, Hayter G, Ajjan RA. Real-world flash glucose monitoring patterns and associations between self monitoring frequency and glycaemic measures: A European analysis of over 60 million glucose tests Diabetes Res Clin Pract 2018;137:37-46.

Elliott L, Fidler C, Ditchfield A, Stissing T. Hypoglycemia event rates: A comparison between real-world data and randomized controlled trial populations in insulin-treated diabetes. Diabetes Ther 2016;7(1):45-60.

Etienne B. Perception des patients diabétiques de type 1 sur le capteur FreeStyle Libre, une enquête qualitative [thèse]. Grenoble, France : UFR de Pharmacie de Grenoble, Université Grenoble Alpes; 2017. Disponible à : https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01629992/document.

Fokkert MJ, van Dijk PR, Edens MA, Abbes S, de Jong D, Slingerland RJ, Bilo HJ. Performance of the FreeStyle Libre Flash glucose monitoring system in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus. BMJ Open Diabetes Res Care 2017;5(1):e000320.

Frier BM. Hypoglycaemia in diabetes mellitus: Epidemiology and clinical implications. Nat Rev Endocrinol 2014;10(12):711-22.

Graveling AJ et Frier BM. Impaired awareness of hypoglycaemia: A review. Diabetes Metab 2010;36(Suppl 3):S64-74.

Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Use of flash glucose-sensing technology for 12 months as a replacement for blood glucose monitoring in insulin-treated type 2 diabetes. Diabetes Ther 2017a;8(3):573-86.

Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Flash glucose-sensing technology as a replacement for blood glucose monitoring for the management of insulin-treated type 2 diabetes: A multicenter, open-label randomized controlled trial. Diabetes Ther 2017b;8(1):55-73.

Health Quality Ontario (HQO). Continuous monitoring of glucose for type 1 diabetes: OHTAC recommandation. Toronto, ON : HQO; 2017. Disponible à : http://www.hqontario.ca/Portals/0/Documents/evidence/reports/recommendation-continuous-monitoring-of-glucose-for-type-1-diabetes-en.pdf.

Herman A, Aerts O, Baeck M, Bruze M, De Block C, Goossens A, et al. Allergic contact dermatitis caused by isobornyl acrylate in FreeStyle® Libre, a newly introduced glucose sensor. Contact Dermatitis 2017;77(6):367-73.

Higgins JP, Savovic J, Page MJ, Sterne JA. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2). Londres, Angleterre : MRC Network of Hubs for Trials Methodology Research; 2018. Disponible à : https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2.

Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: Effects of treatment modalities and their duration. Diabetologia 2007;50(6):1140-7.

Imran SA, Agarwal G, Bajaj HS, Ross R. Targets for glycemic control. Can J Diabetes 2018;42(Suppl 1):S42-S46.

Ish-Shalom M, Wainstein J, Raz I, Mosenzon O. Improvement in glucose control in difficult-to-control people with diabetes using a novel flash glucose monitoring device. J Diabetes Sci Technol 2016;10(6):1412-3.

Ji L, Guo X, Guo L, Ren Q, Yu N, Zhang J. A multicenter evaluation of the performance and usabillity of a novel glucose monitoring system in Chinese adults with diabetes. J Diabetes Sci Technol 2017;11(2):290-5.

Lipscombe L, Booth G, Butalia S, Dasgupta K, Eurich DT, Goldenberg R, et al. Pharmacologic glycemic management of type 2 diabetes in adults. Can J Diabetes 2018;42(Suppl 1):S88-S103.

McCoy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY, Shah ND, Wermers RA, Smith SA. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. Diabetes Care 2012;35(9):1897-901.

McGibbon A, Adams L, Ingersoll K, Kader T, Tugwell B. Glycemic management in adults with type 1 diabetes. Can J Diabetes 2018;42(Suppl 1):S80-S87.

McKnight JA et Gibb FW. Flash glucose monitoring is associated with improved glycaemic control but use is largely limited to more affluent people in a UK diabetes center. Diabet Med 2017;34(5):732.

Miller KM, Beck RW, Bergenstal RM, Goland RS, Haller MJ, McGill JB, et al. Evidence of a strong association between frequency of self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A1c in T1D exchange clinic registry participants. Diabetes Care 2013;36(7):2009-14.

Mitsuishi S, Nishimura R, Harashima S, Kawamura T, Tsujino D, Koide K, et al. The effect of novel glucose monitoring system (flash glucose monitoring) on mental well-being and treatment satisfaction in Japanese people with diabetes. Adv Ther 2018;35(1):72-80.

Morales J et Schneider D. Hypoglycemia. Am J Med 2014;127(10 Suppl):S17-24.

Moreno-Fernandez J, Pazos-Couselo M, Gonzalez-Rodriguez M, Rozas P, Delgado M, Aguirre M, Garcia-Lopez JM. Clinical value of Flash glucose monitoring in patients with type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion. Endocrinol Diabetes Nutr 2018 [Epub ahead of print].

Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329(14):977-86.

Olafsdottir AF, Attvall S, Sandgren U, Dahlqvist S, Pivodic A, Skrtic S, et al. A clinical trial of the accuracy and treatment experience of the flash glucose monitor FreeStyle Libre in adults with type 1 diabetes. Diabetes Technol Ther 2017;19(3):164-72.

Organisation internationale de normalisation (ISO). Systèmes d'essais de diagnostic in vitro — Exigences relatives aux systèmes d'autosurveillance de la glycémie destinés à la prise en charge du diabète sucré. ISO 15197:2013(fr). Genève, Suisse : ISO; 2013. Disponible à : https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:15197:ed-2:v1:fr.

Oskarsson P, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R, Bolinder J. Impact of flash glucose monitoring on hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes managed with multiple daily injection therapy: A pre-specified subgroup analysis of the IMPACT randomised controlled trial. Diabetologia 2018;61(3):539-50.

Parkes JL, Slatin SL, Pardo S, Ginsberg BH. A new consensus error grid to evaluate the clinical significance of inaccuracies in the measurement of blood glucose. Diabetes Care 2000;23(8):1143-8.

Patton SR. Adherence to glycemic monitoring in diabetes. J Diabetes Sci Technol 2015;9(3):668-75.

Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P. Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome. Can J Diabetes 2018;42(Suppl 1):S10-S15.

Rankin D, Cooke DD, Heller S, Elliott J, Amiel S, Lawton J. Experiences of using blood glucose targets when following an intensive insulin regimen: A qualitative longitudinal investigation involving patients with type 1 diabetes. Diabet Med 2012;29(8):1079-84.

Reddy M, Jugnee N, El Laboudi A, Spanudakis E, Anantharaja S, Oliver N. A randomized controlled pilot study of continuous glucose monitoring and flash glucose monitoring in people with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia. Diabet Med 2018;35(4):483-90.

Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: A report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. Diabetes Care 2013;36(5):1384-95.

Sheppard P, Bending JJ, Huber JW. Pre-and post prandial capillary glucose self-monitoring achieves better glycaemic control than pre-prandial only monitoring. Pract Diab Int 2005;22(1):15-22.

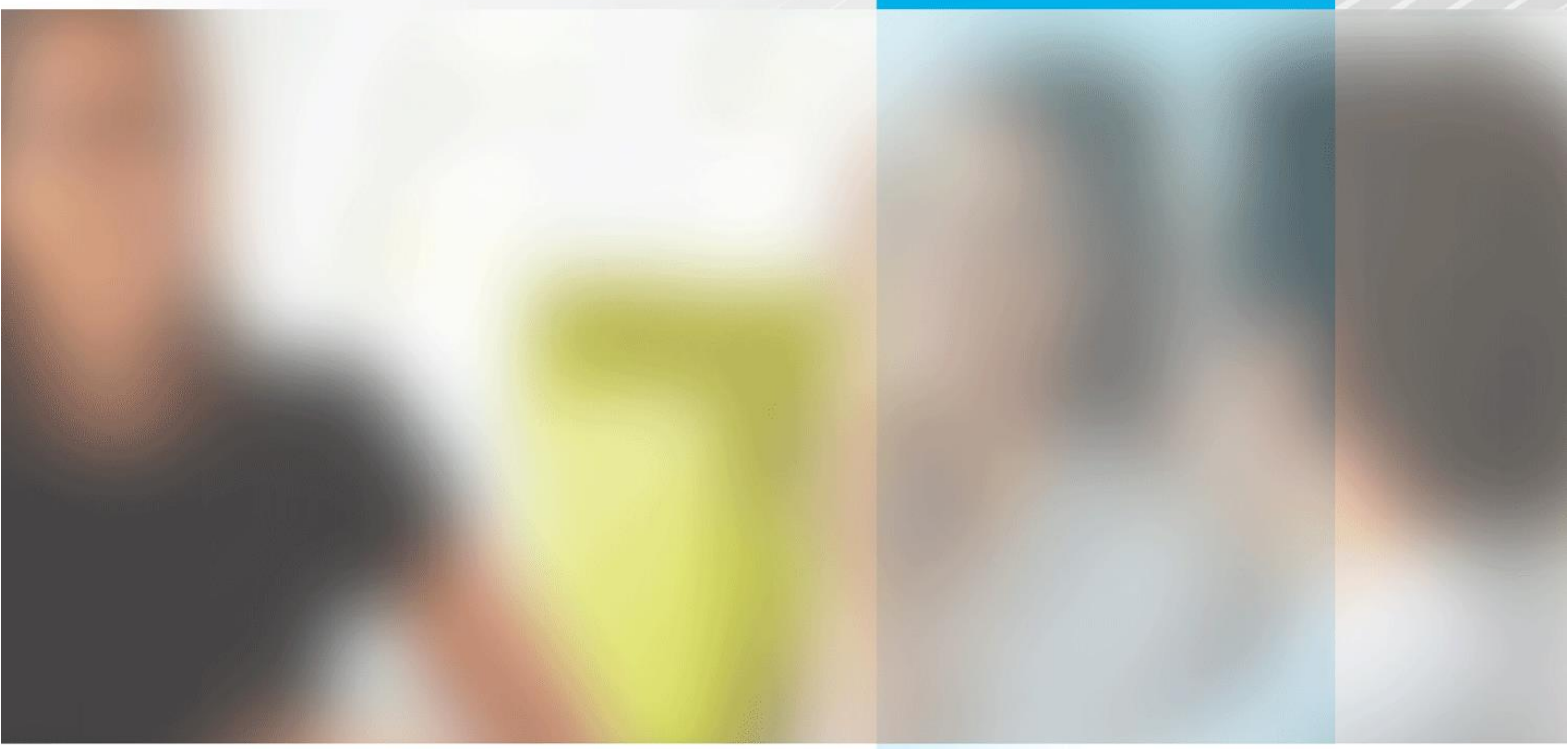
Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. BMJ 2000;321(7258):405-12.

Sutton L et Chapman-Novakofski K. Hypoglycemia education needs. Qual Health Res 2011;21(9):1220-8.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. Lancet 1998;352(9131):854-65.

Vanstone M, Rewegan A, Brundisini F, Dejean D, Giacomini M. Patient perspectives on quality of life with uncontrolled type 1 diabetes mellitus: A systematic review and qualitative meta-analysis. Ont Health Technol Assess Ser 2015;15(17):1-29.

Yale JF, Paty B, Senior PA. Hypoglycemia. Can J Diabetes 2018;42(Suppl 1):S104-S108.



Siège social

2535, boulevard Laurier, 5e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
Québec