

AVIS

Système de mesure du glucose en continu (Dexcom G6^{MC}, Dexcom)

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



Système de mesure du glucose en continu (Dexcom G6^{MC}, Dexcom)

Rédigé par
Nathalie Jobin
Sylvie Arbour
Julie Nieminen

Sous la direction de
Michèle de Guise

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.
Julie Nieminen, Ph. D.

Collaborateurs à l'interne

Richard Bisailon, Ph. D.
Joël Brabant, M. Sc.
Rania Saidi, M. Sc.
Léon Nshimyumukiza, Ph. D.

Adjoint à la direction

Yannick Auclair, Ph. D.

Directrice

Michèle de Guise, M.D., FRCPC

Repérage d'information scientifique

Julien Chevrier, M.S.I.
Mathieu Plamondon, M.S.I.

Gestion de l'information

Mike Benigeri
Malick Ndao El Hadji

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

Littera Plus, révision linguistique
Mark Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2020

Bibliothèque et Archives Canada, 2020

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) ISBN 978-2-550-85981-9 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2020

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 de mesure du glucose en continu (Dexcom G6^{MC}, Dexcom). Rapport rédigé par Sylvie Arbour, Nathalie Jobin et Julie Nieminen. Québec, Qc : INESSS; 2020. 76 p.

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

Comité consultatif

Le comité consultatif suivant a été constitué pour collecter les données expérientielles et contextuelles pertinentes et contribuer à valider des aspects spécifiques de ce produit de connaissance.

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, B. Pharm., M. Sc., pharmacienne, CHU de Québec – 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} Catherine Goulet-Delorme, infirmière, CIUSSS de l'Estrie – CHU de Sherbrooke (CHUS), site Hôtel-Dieu, cliniques spécialisées en maladies chroniques

D^r Jean-Marie Boutin, M.D., Ph. D., endocrinologue, chef adjoint du service d'endocrinologie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

D^r Louis Geoffroy, M.D., pédiatre, chef de la section diabète, CHU Sainte-Justine

M. Roch Magnan, patient

M. Jérôme Schlossman, patient

Comité permanent INESSS

Le Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) apprécie les données, délibère et fait des recommandations au président-directeur général de l'INESSS au regard de la mise à jour des listes des médicaments. Il élabore ses recommandations en se prononçant sur les aspects prévus à la loi.

Président

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

Vice-présidente

D^{re} Sylviane Forget, M.D., M. Sc., FRCPC, CAGF, gastroentérologue pédiatre, Hôpital de Montréal pour enfants, Centre universitaire de santé McGill

Membres

D^r David Bloom, psychiatre, Institut universitaire en santé mentale Douglas, CIUSSS de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal, professeur adjoint, Faculté de médecine, Université McGill

D^r Jacques Bouchard, M.D., CCMF, médecin de famille, CIUSSS de la Capitale-Nationale, professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université Laval

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

M. Kristian Filion, Ph. D., FAHA, professeur adjoint, Département de médecine et Département d'épidémiologie, de biostatistique et de santé au travail, Université McGill

D^r 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^{me} Geneviève Giroux, pharmacienne en établissement de santé et pharmacienne communautaire

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

M^e Thérèse Leroux, B. Sc., Ph. D. LL. B., professeure titulaire, Centre de recherche en droit public, Faculté de droit, Université de Montréal

D^r Jacques Morin, M.D., M. Sc., FRCPC, gériatre, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus)

M. Luc Poirier, B. Pharm., M. Sc., pharmacien en établissement de santé, CHU de Québec – Université Laval

D^r Daniel Reinharz, M.D., Ph. D., professeur, Département de médecine sociale et préventive, Université Laval

D^r 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

D^{re} Geneviève Soucy, M.D., FRCPC, microbiologiste médicale et infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (hôpitaux de l'Enfant-Jésus et du Saint-Sacrement)

Membre citoyen

M. Claude Roy

Déclaration de conflits 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 :

M^{me} Geneviève Dubé : formatrice en matière de pompe à insuline et de capteurs de lecteurs de glycémie en continu.

M^{me} Sarah Blunden : formatrice en matière de pompe à insuline et de capteurs de lecteurs de glycémie en continu. Versement d'honoraires comme conférencière pour Ascensia, Roche, Medtronic, Dexcom et Abbott.

M^{me} Catherine Goulet-Delorme : versement d'honoraires comme conférencière.

D^r Jean-Marie Boutin : membre du conseil consultatif pour Dexcom sur le G6 (septembre 2018)

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
RÉSUMÉ DES DÉLIBÉRATIONS	V
SUMMARY.....	VII
SUMMARY OF DELIBERATIONS.....	XI
SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	XIII
1. MANDAT.....	1
1.1 Description de la technologie à l'étude.....	1
2. MÉTHODOLOGIES.....	2
2.1 Démarche de l'évaluation	2
2.2 Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts.....	2
3. BESOIN DE SANTÉ	4
3.1 Gravité de la maladie.....	4
3.2 Prise en charge de la maladie	4
3.3 Taille de la population.....	8
3.4 Innovations pour le traitement du diabète	8
3.5 Dispositifs pour la surveillance du glucose.....	9
3.6 Contexte québécois.....	12
3.7 Besoins de santé non comblés.....	13
4. PRÉSENTATION DE LA TECHNOLOGIE.....	18
4.1 MGC de la compagnie Dexcom.....	18
5. RÉSULTATS – EFFICACITÉ, INNOCUITÉ ET QUALITÉ DE VIE.....	22
5.1 Données comparatives avec les mesures de glycémie capillaire tirées de la littérature scientifique.....	22
5.2 Données cliniques comparatives avec les mesures de glycémie capillaire	23
5.3 Données comparatives avec le dispositif Système Flash de surveillance du glucose.....	34
5.4 Données disponibles pour la population pédiatrique	35
5.5 Données expérientielles et contextuelles	36
5.6 Recommandations des organismes d'intérêt	39
5.7 Décisions d'autres organismes réglementaires.....	40
5.8 Appréciation de la valeur thérapeutique.....	43
5.9 Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) – Délibération sur la valeur thérapeutique.....	48
6. EFFICIENCE DU DEXCOM G6	49
6.1 Revue de la littérature	49
6.2 Efficience selon l'INESSS.....	52
6.3 Résultats.....	57
7. ANALYSE D'IMPACT BUDGÉTAIRE	59

7.1	Population cible, comparateurs et parts de marché.....	59
7.2	Résultats.....	60
8.	DÉLIBÉRATION DU CSEMI.....	62
9.	RECOMMANDATION DE L'INESSS	64
	RÉFÉRENCES	65

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Caractéristiques du Dexcom G6.....	1
Tableau 2	Taux de complications microvasculaires durant l'étude du DCCT.....	7
Tableau 3	Pourcentage de la population DT1 utilisant la MGC [Foster <i>et al.</i> , 2019].....	10
Tableau 4	Systèmes de MGC : données métriques pour une pratique clinique standardisée.....	11
Tableau 5	Guide sur les cibles pour l'évaluation du contrôle glycémique [Battelino <i>et al.</i> , 2019].....	12
Tableau 6	Population DT1 atteignant la cible glycémique.....	13
Tableau 7	Événements symptomatiques d'hypoglycémie non sévère dans une population canadienne de patients DT1 [Ratzki-Leewing <i>et al.</i> , 2018].....	15
Tableau 8	Particularités du système Dexcom G6.....	20
Tableau 9	Exactitude des lectures du Dexcom G6 par taux de glucose.....	21
Tableau 10	Changement dans HbA1c (%) chez des patients DT1 traités avec MII.....	24
Tableau 11	Changement dans la variabilité glycémique chez des patients DT1 traités avec MII.....	26
Tableau 12	Changement du temps (min) dans la cible glycémique 3,9-10,0 mmol/L chez des patients DT1 traités avec MII.....	26
Tableau 13	Temps passé en hypoglycémie.....	27
Tableau 14	Nombre d'événements d'hypoglycémie.....	28
Tableau 15	Temps passé en hyperglycémie.....	28
Tableau 16	Événements d'hypoglycémie grave.....	30
Tableau 17	Événements indésirables (EI).....	31
Tableau 18	Comparaison du Dexcom G5 avec le dispositif Système Flash de surveillance du glucose.....	35
Tableau 19	Position des organismes d'intérêt.....	39
Tableau 20	Décisions d'autres organismes réglementaires concernant les systèmes de mesure du glucose en continu.....	42
Tableau 21	Répartition des patients en fonction des traitements selon le scénario statu quo et le nouveau scénario avec l'ajout du système Dexcom G6 de surveillance du glucose en continu.....	60
Tableau 22	Impact net d'un remboursement public du système Dexcom G6.....	61

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Dexcom. Le système est composé d'un capteur (1) inséré sous la peau, d'un émetteur (2) fixé sur le capteur et d'un récepteur (3).....	19
Figure 2	RCUI en fonction du maintien dans le temps des bénéfiques cliniques.....	57
Figure 3	Courbe d'acceptabilité MGC vs SGGC.....	58

RÉSUMÉ

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a reçu le mandat du Bureau de l'innovation de produire un avis sur la pertinence d'un remboursement public de la technologie de mesure du glucose en continu (MGC), Système Dexcom G6^{MC} Mobile (G6), pour les personnes atteintes de diabète de type 1 âgées de deux ans ou plus.

Démarche d'évaluation

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. Un comité consultatif composé de cliniciens et de patients a été constitué en vue de recueillir des données expérientielles et contextuelles pour mettre en lumière les avantages potentiels, les inconvénients et les préoccupations associés à l'utilisation du G6. L'évaluation de l'efficience a été effectuée à partir d'un modèle développé à l'INESSS et inspiré de celui élaboré par Health Quality Ontario (HQO). Une analyse d'impact budgétaire a également été réalisée. 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) en vue de l'élaboration des recommandations.

Besoin de santé

On estime qu'environ 70 % des diabétiques de type 1 (DT1) n'atteindraient pas la cible d'HbA1c (hémoglobine glyquée) recommandée. Les épisodes d'hypoglycémie nocturne ou grave constituent également un problème important chez ces patients : les adultes DT1 peuvent éprouver en moyenne environ 1 épisode d'hypoglycémie symptomatique (nocturne ou diurne) par semaine et de 0,2 à 3,2 épisodes d'hypoglycémie grave par année parmi lesquels 11 % résulteraient en des complications. Enfin, environ 20 % de la population DT1 souffrirait de non-perception des hypoglycémies. Parmi les besoins non comblés spécifiques à la population pédiatrique, notons que les jeunes enfants sont jugés davantage à risque d'hypoglycémie grave, que la principale cause de mortalité et de morbidité chez les enfants et les adolescents avec un DT1 est liée à la fréquence élevée d'acidocétose diabétique et que l'hyperglycémie a des effets potentiels sur le développement cognitif.

Description de la technologie à l'étude

Le Dexcom G6^{MC} est un système de mesure du glucose interstitiel en continu. Au Canada, son indication est homologuée pour la prise en charge du diabète chez les personnes âgées d'au moins deux ans. L'homologation est accordée pour prendre des décisions de traitement en remplacement des tests de glycémie capillaire.

Le Dexcom G6^{MC} constitue une modification des dispositifs précédents proposés par la compagnie Dexcom (G4 et G5). Le G6 permet la mesure du glucose en continu, en

temps réel et sans piqûre, à l'aide d'un capteur inséré sous la peau du ventre (ou le haut des fesses pour les 2 à 17 ans) et qui demeure en place pendant 10 jours. Le G6 ne nécessite aucun calibrage. Un émetteur réutilisable envoie les données sur l'appareil de lecture une fois toutes les 5 minutes. L'appareil de lecture permet le suivi des tendances de la glycémie.

En présence d'écarts glycémiques, des alertes paramétrables et une alarme intégrée avertissent le patient. Le G6 est également muni d'une alerte *Urgence bas imminent* qui est activée lorsqu'une valeur de $\leq 3,1$ mmol/L est prévue par l'appareil dans les 20 prochaines minutes. Le G6 est jugé fiable sur la base de la déviation relative absolue moyenne (MARD; *Mean absolute relative difference*) d'environ 9,6 %.

Résultats

La preuve scientifique repose sur sept publications issues de trois ECR, soit DIAMOND [Beck *et al.*, 2017a], GOLD [Lind *et al.*, 2017] et HypoDE [Heinemann *et al.*, 2018]. Étant donné l'évolution rapide des technologies, avec un cycle de vie d'environ trois ans, la majorité des données cliniques pour l'évaluation du G6 ont été obtenues avec les générations antérieures de Dexcom (G4 et G5). La durée des interventions a été de six mois pour les trois ECR. Ces études ont comparé l'efficacité et l'innocuité des appareils Dexcom à la mesure de la glycémie capillaire chez des patients DT1 qui recevaient un traitement insulinaire intensif (multi-injections d'insuline, MII). L'étude pivot DIAMOND, qui a été financée par le fabricant, a inclus 158 patients DT1 de 25 ans et plus chez qui le contrôle glycémique était sous-optimal. L'ECR croisé GOLD [Lind *et al.*, 2017] a été mené auprès de 161 patients adultes DT1 ayant une HbA1c $\geq 7,5$ %. La durée totale de cette étude indépendante du fabricant était de 69 semaines (2 x 26 semaines intercalées par un sevrage de 17 semaines). L'étude HypoDE [Heinemann *et al.*, 2018], financée par le fabricant, a été menée auprès de 149 patients DT1 qui présentaient des risques élevés d'hypoglycémie grave. Un risque de biais doit être considéré en raison des limites méthodologiques de ces études.

Hémoglobine glyquée (HbA1c)

L'utilisation du Dexcom, comparativement au monitoring usuel, a diminué significativement l'HbA1c des individus DT1 qui présentaient une gestion sous-optimale de leur glycémie (de - 0,47 % à - 0,6 %; niveau de preuve modéré) [Beck *et al.*, 2017a; Lind *et al.*, 2017] et qui ont utilisé l'appareil pendant plus de 70 % du temps [Lind *et al.*, 2017]. L'ampleur de la diminution de l'HbA1c dans l'étude DIAMOND était proportionnelle à sa valeur initiale [Billings *et al.*, 2018]. Aucun effet sur l'HbA1c n'a été observé chez les DT1 dont le diabète était bien contrôlé et à risque élevé d'hypoglycémie grave.

Les professionnels de la santé consultés estiment que le Dexcom est efficace pour améliorer la gestion du diabète chez les patients qui n'ont pas un contrôle optimal de leur maladie. Selon ces professionnels, toute amélioration des niveaux de l'HbA1c serait bénéfique pour les patients. Une diminution de l'HbA1c, même modeste, qui s'accompagnerait d'une réduction du nombre des événements d'hypoglycémie et de la variabilité glycémique, est considérée par les cliniciens consultés comme une

amélioration clinique importante qui présenterait des bénéfices à long terme pour le patient. Les experts consultés sont sans équivoque à propos du lien existant entre l'efficacité clinique des dispositifs de mesure du glucose en continu et le degré d'utilisation de l'appareil de même que sur la nécessité d'une formation préalable à l'utilisation de ces mesures.

Événements d'hypoglycémie

Les études cliniques montrent une diminution significative des événements d'hypoglycémie non grave diurne et nocturne chez les DT1 qui ont utilisé le Dexcom, et ce, peu importe leur statut initial de contrôle de la glycémie (niveau de preuve faible) [Heinemann *et al.*, 2018; Olafsdottir *et al.*, 2018; Riddlesworth *et al.*, 2017]. Seuls les patients à risque d'hypoglycémie grave ou qui présentaient une incapacité à détecter les hypoglycémies ont bénéficié de la technologie pour diminuer le nombre d'événements graves [Heinemann *et al.*, 2018]. Toutefois dans cette étude, seuls les événements graves ne nécessitant pas d'aide médicale se sont avérés significatifs.

Les avantages du Dexcom sont perçus par les cliniciens et les patients consultés notamment pour ses effets sur la durée et la sévérité des événements d'hypoglycémie. L'appareil permettrait, selon eux, de diminuer l'intensité des événements d'hypoglycémie sans toutefois basculer en état d'hyperglycémie. Au cours d'un épisode d'hypoglycémie, les utilisateurs du Dexcom G5 auraient la possibilité de réagir plus rapidement et seraient en mesure de réduire la durée de cet épisode. Des utilisateurs notent également un effet bénéfique sur la fréquence des événements nocturnes, grâce aux alertes et à l'alarme, et sur la possibilité de repérer la présence d'événements nocturnes non décelés auparavant. Des cliniciens ont également souligné que les données fournies par les appareils de MGC leur permettaient une meilleure compréhension du profil glycémique de leurs patients et ainsi favorisaient un ajustement du traitement plus proactif.

Innocuité

De rares événements indésirables de faible intensité qui consistaient en de faibles irritations cutanées, de l'érythème ou de l'œdème au site d'adhésion du capteur ont été observés. Aucun événement indésirable sévère ou aucun cas d'acidocétose n'ont été recensés dans les études.

Satisfaction à l'égard du traitement et qualité de vie

Les ECR retenus montrent, de façon générale, une satisfaction à la suite de l'utilisation du Dexcom. Toutefois, aucun effet sur l'état de santé mesuré par le questionnaire EQ-5D n'a été observé. Par ailleurs, dans les trois ECR, aucun effet significatif de l'utilisation du Dexcom n'a été démontré relativement à la peur associée aux épisodes d'hypoglycémie, tel que mesuré par l'*Hypoglycemia Fear Survey* (HFS).

Les utilisateurs du Dexcom consultés ont rapporté une amélioration de leur qualité de vie, notamment en ce qui concerne la diminution du niveau de stress et l'amélioration de la qualité de leur sommeil. Des enjeux d'appropriation possibles ont été soulevés pour la population adolescente. Les principales raisons de l'abandon sont liées à la fatigue

associée aux alertes, à la sensation d'inconfort causée par le capteur et à des problèmes d'insertion/adhésion du capteur.

Population pédiatrique

L'utilisation du Dexcom pour la population pédiatrique a été homologuée sur la base de données de fiabilité. Aucune étude effectuée auprès d'une clientèle pédiatrique n'a été répertoriée. Malgré cette lacune, les cliniciens consultés, spécialisés en diabète, sont d'avis que les résultats obtenus avec ce dispositif auprès des populations DT1 adultes peuvent être extrapolés aux enfants. Néanmoins, la démonstration d'un gain clinique auprès de la clientèle pédiatrique repose sur des preuves très limitées.

Efficiences

Pour évaluer l'efficacité du système Dexcom G6^{MC} en comparaison avec la surveillance du glucose par glycémie capillaire, l'INESSS a développé un modèle de Markov semi-partitionné. Les technologies pour la mesure du glucose en continu visent une meilleure gestion du diabète par l'individu et permettent par conséquent de générer des bénéfices cliniques en termes de diminution du niveau d'HbA1c et des événements d'hypoglycémie grave et non grave. Toutefois, étant donné la courte durée de suivi des études, une grande incertitude règne quant au maintien dans le temps des bénéfices observés. Dans le but de quantifier cette incertitude, une gamme d'estimations de ratios coût-utilité possibles a été produite en fonction de la durée de ce maintien.

Dans un scénario où les bénéfices sont maintenus sur un horizon temporel à vie, le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du Dexcom G6^{MC} par rapport à la glycémie capillaire serait d'environ 177 000 \$/QALY (*quality-adjusted life year* – année de vie pondérée par la qualité). Selon ce scénario, les résultats de l'analyse probabiliste du modèle d'efficacité rapportent une probabilité de 80 % que le RCUI oscille entre 130 000 \$/QALY et 229 000 \$/QALY.

L'atteinte de la valeur la plus optimiste du RCUI nécessite cependant que les bénéfices se maintiennent pendant plus de 20 ans. À l'opposé, le RCUI serait d'environ 316 000 \$/QALY si les bénéfices cliniques n'étaient pas maintenus au-delà de la première année.

Analyse d'impact budgétaire

Le remboursement du système Dexcom G6^{MC} chez les diabétiques de type 1 de moins de 18 ans pourrait engendrer des dépenses d'environ 7,6 M\$ sur trois ans pour une population d'environ 850 individus. En faisant varier les parts de marché de 15 %, les résultats de l'analyse probabiliste de l'impact budgétaire montrent qu'il existe une probabilité de 80 % que les dépenses oscillent entre 6,3 M\$ et 8,7 M\$. Chez les adultes, les dépenses seraient d'environ 61 M\$ sur trois ans pour une population d'environ 9 100 individus. L'analyse probabiliste de l'impact budgétaire montre une probabilité de 80 % que les dépenses pour les adultes DT1 oscillent entre 51 M\$ et 71 M\$.

RÉSUMÉ DES DÉLIBÉRATIONS

À l'unanimité, les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) reconnaissent une valeur thérapeutique incrémentale du dispositif Dexcom G6^{MC} **pour les personnes de plus de deux ans, atteintes du diabète de type 1** comparativement à l'autosurveillance par glycémie capillaire du taux de glucose. Cependant, le rapport entre les coûts et les bénéfices, lequel est par ailleurs assorti d'une grande incertitude, a été jugé trop élevé. Par souci d'équité, les membres du Comité sont d'avis qu'au prix soumis la couverture publique du produit Dexcom G6^{MC} ne constitue pas une option juste et raisonnable.

Motifs de la position unanime des membres

- Plus de 70 % des patients DT1 présentent un contrôle sous-optimal des taux de glucose.
- Les épisodes d'hypoglycémie non grave et grave constituent un problème important chez les patients DT1.
- La population pédiatrique est une population vulnérable à l'hypoglycémie grave et à l'hyperglycémie.
- Les membres reconnaissent sur la base des données cliniques et d'opinions d'experts une diminution cliniquement significative de l'HbA1c et des événements d'hypoglycémie grave et non grave avec l'utilisation du Dexcom G6^{MC} comparativement à l'autosurveillance par glycémie capillaire.
- Les membres sont d'avis qu'une grande proportion des patients DT1 pourrait potentiellement bénéficier de l'utilisation du Dexcom G6^{MC} pour l'autosurveillance des taux de glucose. En effet, malgré une prise en charge optimale de la maladie, certains patients DT1 présentent un équilibre glycémique insuffisant ou sont sujets à de fréquents épisodes d'hypoglycémie.
- Néanmoins, des incertitudes demeurent quant aux effets à long terme sur la prévention des complications du diabète de même qu'en ce qui concerne leur reproductibilité en contexte réel :
 - L'utilisation assidue du Dexcom G6^{MC} est nécessaire pour garantir les effets cliniques sur la gestion du diabète (plus de 70 % du temps).
 - L'utilisation du Dexcom G6^{MC} apporte des avantages pour les patients et les cliniciens, mais la technologie s'adresse à des utilisateurs prêts à s'engager activement dans la gestion de leur maladie. Une formation préalable à l'utilisation d'un Dexcom G6^{MC} et un accompagnement continu par l'équipe de diabète sont donc essentiels à l'obtention de résultats significatifs.
- Le rapport entre les coûts et les bénéfices, lequel s'avère par ailleurs hautement incertain, a été jugé inacceptable par les membres du Comité.
- L'impact budgétaire est très important.

Au prix proposé, la couverture publique du système Dexcom G6^{MC} ne constitue pas une allocation équitable des ressources du système public de soins de santé et de services sociaux.

Recommandation de l'INESSS

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux reconnaît l'importance du fardeau de la maladie chez les patients atteints de diabète de type 1 et les bénéfices que pourrait apporter le système Dexcom G6^{MC}. Le prix proposé par le fabricant ne constitue pas une option efficiente, et le remboursement ne serait pas une option juste, raisonnable et équitable.

En conséquence, l'INESSS recommande de ne pas rembourser le système Dexcom G6^{MC} dans ces conditions.

Advenant une entente avec le fabricant, l'INESSS suggère les indications de paiement suivantes pour le Dexcom G6^{MC} :

- Personnes atteintes de diabète de type 1 âgées de deux ans ou plus qui satisfont à un ou plusieurs de ces critères :
 - équilibre glycémique insuffisant en dépit d'une prise en charge optimale de la maladie;
 - épisodes fréquents d'hypoglycémie malgré l'adhésion à un plan de gestion de la glycémie;
 - inhabileté à reconnaître ou à signaler les symptômes d'hypoglycémie.

La demande initiale est autorisée pour une période de six mois pour évaluer la capacité des patients à utiliser le Dexcom G6^{MC} et à porter le capteur.

Les demandes de poursuite du traitement sont autorisées pour une période maximale de 12 mois si la personne démontre une utilisation optimale du Dexcom G6^{MC}, soit au moins 70 % du temps.

Considération spécifique liée à la mise en place

- Formation préalable à l'utilisation d'un Dexcom G6^{MC} permettant aux patients de maîtriser l'application du capteur et d'apprendre à interpréter et utiliser l'information transmise.
- Accompagnement continu par l'équipe de diabète.

SUMMARY

Continuous glucose monitoring system (Dexcom G6^{MC}, Dexcom)

The Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) was mandated by the Bureau de l'innovation to assess the relevance of public coverage of the Dexcom G6[®] Mobile System, a continuous glucose monitoring (CGM) technology, for type 1 diabetics aged 2 years or older.

Evaluation process

A systematic literature review was conducted to identify the evidence relevant to the evaluation and to supplement the information submitted by the manufacturer. An advisory committee consisting of clinicians and patients was formed to gather experiential and contextual data to shed light on the potential benefits, the drawbacks, and the concerns associated with the use of the G6. Cost-effectiveness was evaluated using a model developed at INESSS and inspired by that developed by Health Quality Ontario (HQO). A budget impact analysis was also performed. All of the data gathered and generated by the project team were submitted to the Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) for the purpose of developing recommendations.

Health need

It is estimated that approximately 70% of type 1 diabetics (T1Ds) do not achieve HbA_{1c} (glycosylated hemoglobin) targets. Episodes of nocturnal or severe hypoglycemia are also a significant problem in these patients: adult T1D patients may experience an average of approximately one episode of symptomatic hypoglycemia (nighttime or daytime) per week and 0.2 to 3.2 episodes of severe hypoglycemia per year, 11% of which reportedly result in complications. Lastly, approximately 20% of the T1D population reportedly have hypoglycemia unawareness. The unmet needs specific to the pediatric population include the fact that young children are considered to be at higher risk for severe hypoglycemia, that the leading cause of mortality and morbidity in children and adolescents with T1D is related to the high frequency of diabetic ketoacidosis, and that hyperglycemia has a potential impact on cognitive development.

Description of the technology under consideration

The Dexcom G6[®] is a continuous interstitial glucose monitoring system. In Canada, its indication is approved for use in the management of diabetes in patients 2 years of age and older. Approval is granted for making treatment decisions in place of capillary blood glucose testing.

The Dexcom G6[®] is a modification of previous glucometers offered by Dexcom (G4 and G5). The G6 permits continuous, real-time, fingerstick-free glucose monitoring using a sensor inserted under the skin of the abdomen (or upper buttocks for ages 2 to 17 years)

that remains in place for 10 days. The G6 requires no calibration. A reusable transmitter sends data to the reading device once every 5 minutes. The device enables one to track blood glucose trends.

In the event of blood glucose deviations, configurable alerts and an integrated alarm warn the patient. The G6 also has an “Urgent Low Soon” alert that is activated when a value of ≤ 3.1 mmol/L is predicted by the device within the next 20 minutes. The G6 is considered reliable on the basis of a mean absolute relative difference (MARD) of approximately 9.6%.

Results

The scientific evidence is based on seven publications from three RCTs: DIAMOND [Beck *et al.*, 2017a], GOLD [Lind *et al.*, 2017] and HypoDE [Heinemann *et al.*, 2018]. Given the rapid technological developments in this area, with a life cycle of approximately 3 years, most of the clinical data for evaluating the G6 were obtained with previous generations of Dexcom (G4 and G5). The duration of the interventions was 6 months in all three RCTs. These studies compared the efficacy and safety of Dexcom monitors with capillary blood glucose monitoring in T1D patients receiving intensive insulin therapy (multiple insulin injections, MIIs). The pivotal study DIAMOND, which was funded by the manufacturer, involved 158 T1D patients 25 years of age and older with suboptimal glycemic control. The GOLD crossover RCT [Lind *et al.*, 2017] involved 161 adult T1D patients with an $\text{HbA}_{1c} \geq 7.5\%$. The total duration of this manufacturer-independent study was 69 weeks (2 x 26 weeks separated by a 17-week washout period). The HypoDE study [Heinemann *et al.*, 2018], which was funded by the manufacturer, involved 149 T1D patients at high risk for severe hypoglycemia. The methodological limitations of these studies introduce a risk of bias that must be noted.

Glycosylated hemoglobin (HbA_{1c})

Dexcom use, compared to standard monitoring, significantly decreased HbA_{1c} in the T1D participants with suboptimal blood glucose management (-0.47% to -0.6%; moderate level of evidence) [Beck *et al.*, 2017a; Lind *et al.*, 2017] and who used the monitor more than 70% of the time [Lind *et al.* 2017]. The size of the decrease in HbA_{1c} in the DIAMOND study was proportional to its initial value [Billings *et al.*, 2018]. No effect on HbA_{1c} was observed in T1Ds with well-controlled diabetes who were at high risk for severe hypoglycemia.

The health professionals consulted believe that Dexcom is effective in improving diabetes management in patients who have not achieved optimal control of their disease. According to these professionals, any improvement in HbA_{1c} levels would benefit patients. A decrease in HbA_{1c} , even a modest one, which would be accompanied by a reduction in the number of hypoglycemic events and in glycemic variability, is considered by the clinicians consulted to be an important clinical improvement that would have long-term benefits for the patient. The experts consulted are unequivocal about the

relationship between the clinical efficacy of continuous glucose monitors and the extent to which they are used, highlighting the need for pre-use training.

Hypoglycemic events

Clinical studies show a significant reduction in daytime and nighttime non-severe hypoglycemic events in T1Ds who used the Dexcom, regardless of their initial blood glucose control status (low level of evidence) [Heinemann *et al.*, 2018; Olafsdottir *et al.*, 2018; Riddlesworth *et al.*, 2017]. Only the patients at risk for severe hypoglycemia or who were unable to detect hypoglycemia benefited from the technology by way of a reduction in the number of severe events [Heinemann *et al.*, 2018]. However, in this study, only severe events that did not require medical assistance were found to be significant.

The advantages of the Dexcom are perceived by the clinicians and patients consulted, particularly for its impact on the duration and severity of hypoglycemic events. In their opinion, the device reduces the intensity of hypoglycemic events without tipping the patient into hyperglycemia. During a hypoglycemic episode, Dexcom G5 users are able to react more quickly and are able to reduce the episode's duration. Users also note a beneficial effect on the frequency of nighttime events, thanks to the alerts and alarms, and on their ability to detect the presence of previously undetected nocturnal events. Clinicians have also commented that the data provided by CGM devices gives them a better understanding of their patients' glycemic profile, which, in turn, enables them to adjust the treatment more proactively.

Safety

Rare mild adverse events consisting of mild skin irritation, erythema or edema at the sensor adhesion site were observed. No severe adverse effects or cases of ketoacidosis were reported in the studies.

Treatment satisfaction and quality of life

In general, the selected RCTs showed satisfaction with Dexcom use. However, no effect on health status as measured by the EQ-5D questionnaire was observed. Furthermore, in all three RCTs, Dexcom use was not shown to have a significant impact on the fear associated with hypoglycemic episodes as measured by the Hypoglycemia Fear Scale (HFS).

The Dexcom users consulted reported an improvement in their quality of life, especially in terms of reduced stress levels and improved quality of sleep. Possible uptake issues were raised with regard to the adolescent population. The main reasons for discontinuation are alert fatigue, sensor discomfort and sensor insertion/adhesion problems.

Pediatric population

The use of the Dexcom for the pediatric population was approved on the basis of reliability data. No pediatric studies were identified. Nonetheless, the diabetes clinicians consulted believe that the results obtained with this device in adult T1D populations can be extrapolated to children. Nevertheless, the demonstration of a clinical gain in pediatric patients is based on very limited evidence.

Efficiency

To evaluate the efficiency of the Dexcom G6[®] System compared to capillary blood glucose monitoring, INESSS developed a semi-partitioned Markov model. Continuous glucose monitoring technologies are aimed at better diabetes management by the patient and therefore generate clinical benefits in terms of decreased HbA_{1c} levels and severe and non-severe hypoglycemic events. However, given the short duration of follow-up in the studies, there is considerable uncertainty as to whether the observed benefits are maintained over time. To quantify this uncertainty, a range of possible cost-utility ratio estimates were generated based on the duration of maintenance.

In one scenario, where the benefits are maintained over a lifetime time horizon, the incremental cost-utility ratio (ICUR) of the Dexcom G6[®] relative to capillary blood glucose monitoring is approximately \$177,000/QALY (quality-adjusted life year). In this scenario, the results of the probabilistic analysis of the efficiency model indicate an 80% probability that the ICUR would range from \$130,000/QALY to \$229,000/QALY.

However, for the most optimistic ICUR value to be achieved, the benefits would have to be maintained for more than 20 years. On the other hand, the ICUR would be approximately \$316,000/QALY if clinical benefits were not maintained beyond the first year.

Budget impact analysis

Coverage of the Dexcom G6[®] System for type 1 diabetics under 18 years of age could result in expenditures of approximately \$7.6 million over 3 years for a population of approximately 850 individuals. When the market shares are varied by 15%, the results of the probabilistic budget impact analysis show that there is an 80% probability that expenditures would range between \$6.3 million and \$8.7 million. For adults, the expenditures would be approximately \$61 million over 3 years for a population of approximately 9,100 individuals. The probabilistic budget impact analysis shows an 80% probability that the expenditures for adults with TD1 would range between \$51 million and \$71 million.

SUMMARY OF DELIBERATIONS

The members of the Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) unanimously recognize the incremental therapeutic value of the Dexcom G6[®] for type 1 diabetics over 2 years of age compared to capillary blood glucose self-monitoring. However, the cost-benefit ratio, which is subject to considerable uncertainty, was judged to be too high. In the interest of fairness, the Committee members felt that at the price submitted, public coverage of Dexcom G6[®] was not an equitable and reasonable option.

Reasons for the members' unanimous position

- More than 70% of T1D patients have suboptimal glycaemic control.
- Non-severe and severe hypoglycaemic episodes are a significant problem in T1D patients.
- The pediatric population is a population at risk for severe hypoglycemia and hyperglycemia.
- The members recognize, based on the clinical data and expert opinions, a clinically significant decrease in HbA_{1c} and both severe and non-severe hypoglycaemic events with the use of the Dexcom G6[®] compared to capillary blood glucose self-monitoring.
- The members felt that a large proportion of T1D patients could potentially benefit from the use of Dexcom G6[®] for glucose self-monitoring. Despite optimal disease management, some T1D patients have inadequate glycaemic control or are prone to frequent hypoglycaemic episodes.
- Nevertheless, uncertainties remain regarding the long-term impact on the prevention of diabetic complications and its reproducibility in real-world settings:
 - Consistent use of the Dexcom G6[®] is necessary to ensure its clinical impact on diabetes management (more than 70% of the time).
 - Dexcom G6[®] use confers benefits to patients and clinicians, but the technology is intended for users who are willing to be actively involved in the management of their disease. Therefore, pre-use training on the Dexcom G6[®] and ongoing support from the diabetes team are essential for achieving meaningful results.
- The cost-benefit ratio, which is highly uncertain, was considered unacceptable by the Committee's members.
- The budget impact would be very significant.

At the proposed price, public coverage of the Dexcom G6[®] System does not constitute an equitable allocation of the public health care and social services system's resources.

INESSS's recommendation

The Institut national d'excellence en santé et en services sociaux recognizes the significant disease burden in patients with type 1 diabetes and the potential benefits of the Dexcom G6® System. The price proposed by the manufacturer does not make for an efficient option, and coverage would not be a fair, reasonable and equitable option. Consequently, INESSS recommends that the Dexcom G6® System not be covered under these conditions.

In the event of an agreement with the manufacturer, INESSS suggests the following payment indications for the Dexcom G6®:

- Type 1 diabetics aged 2 years or older who meet one or more of the following criteria:
 - Inadequate glycemic control despite optimal management of the disease;
 - Frequent hypoglycemic episodes despite adherence to a blood glucose management plan;
 - The inability to recognize or report symptoms of hypoglycemia.

The initial request is authorized for a period of 6 months to assess the patient's ability to use the Dexcom G6® and to wear the sensor.

Requests to continue the treatment are authorized for up to 12 months if the patient demonstrates optimal use of the Dexcom G6®, i.e., at least 70% of the time.

Specific considerations regarding implementation

- Pre-use training on the Dexcom G6® to enable patients to become proficient in applying the sensor and to learn how to interpret and use the information it transmits.
- Ongoing support from the diabetes team.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

ACD	Acidocétose diabétique
CE	Conformité européenne
CSEMI	Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription
DCCT	<i>Diabetes Control and Complications Trial</i>
DDS	<i>Diabetes Distress Scale</i>
DT1	Diabète de type 1
DRG	Diagnostics regroupés pour la gestion
ECR	Essai clinique <i>randomisé</i>
EDIC	<i>Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GC	Glycémie capillaire
GLP-1	<i>Glucagon-like peptide-1</i>
HbA1c	Hémoglobine glyquée
HFS	<i>Hypoglycemia Fear Survey</i>
HQO	<i>Health Quality Ontario</i>
JRDF	<i>Juvenile Diabetes Research Foundation</i>
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
ITI	Insulinothérapie intensive
ISPAD	<i>International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes</i>
MARD	<i>Mean Absolute Relative Difference</i>
MCV	Maladie cardiovasculaire
MGC	Mesure du glucose en continu
MII	Multi-injections d'insuline
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NICE	<i>National Institute of Health and Care Excellence</i>
PSCI	Perfusion sous cutanée continu d'insuline
QALY	<i>Quality-adjusted life year</i>
QoL	Qualité de vie
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec

RCUI	Ratio coût-utilité incrémental
RGAM	Régime général d'assurance médicaments
SFSG	Système Flash de surveillance du glucose (<i>FreeStyle Libre^{MC}</i>)
SGGC	Surveillance du glucose par glycémie capillaire
SGLT-2	Sodium/glucose cotransporteur-2
WHO-5	<i>World Health Organisation- Five Well-Being Index</i>

1. MANDAT

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a reçu le mandat du Bureau de l'innovation de produire un avis sur la pertinence d'un remboursement public de la technologie de mesure du glucose en continu, Système Dexcom G6^{MC} Mobile (G6).

1.1 Description de la technologie à l'étude

Les caractéristiques de ce dispositif sont présentées au tableau 1.

Tableau 1 Caractéristiques du Dexcom G6

Fabricant	Dexcom
Marque de commerce	Dexcom G6 ^{MC} Mobile
Domaine	Diabète
Intervention	Surveillance du taux de glucose interstitiel à l'aide de la technologie du système de surveillance en continu du glucose Dexcom G6 ^{MC} Mobile (ci-après nommée mesure du glucose en continu ou MGC G6 ou G6).
Indication reconnue par Santé Canada	Le Dexcom G6 ^{MC} est indiqué pour la prise en charge du diabète chez les personnes âgées d'au moins deux ans. Homologation accordée pour remplacer le test de glycémie par prélèvement au bout du doigt et permettant de prendre des décisions de traitement.
Indication demandée à l'INESSS	Personnes atteintes de diabète de type 1 âgées de deux ans ou plus.
Comparateurs	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 Dexcom G6 représente la dernière génération de MGC offerte par le fabricant. MGC G6 est un système de surveillance en continu du taux de glucose conçu pour accompagner un programme de gestion du diabète.
Contre-indications / précautions	Le Dexcom G6 doit être retiré avant une imagerie par résonance magnétique, une tomographie ou un traitement par diathermie. Le G6 n'a pas été testé ou approuvé pour les femmes enceintes, les personnes sous dialyse ou gravement malades. L'injection d'insuline ou l'emplacement de la pompe à insuline doit être à plus de 7,5 cm du capteur. Les émetteurs et le récepteur des générations antérieures de Dexcom ne sont pas compatibles avec ceux du G6. Certains produits de soins de la peau, tels que les crèmes solaires et les insectifuges, sont susceptibles d'altérer le plastique du G6. Le contact du G6 avec ces produits doit être évité.

2. MÉTHODOLOGIES

2.1 Démarche de l'évaluation

2.1.1 Données issues de la littérature, du fabricant et des banques médico-administratives

- Recherche documentaire pour compléter l'information soumise par le fabricant, couvrant la période de janvier 2013 à janvier 2019 pour les dimensions clinique et économique, y inclus la perspective des patients (annexes A et B);
- Évaluation de la qualité des études cliniques retenues et des niveaux de preuve (annexes C et D);
- Évaluation de la qualité des données cliniques et économiques présentées par le fabricant;
- Extraction de données de facturation d'octobre 2016 à avril 2018 pour la population visée et assurée par le régime public; extraction de données sur l'utilisation et les coûts (annexe E);
- Un modèle économique a été développé à l'INESSS;
- Analyse de l'efficience visant l'évaluation coût-utilité du Dexcom G6 en comparaison avec l'autosurveillance par glycémie capillaire selon la perspective d'un système public de soins de santé et de services sociaux (annexe F);
- Une analyse d'impact budgétaire potentiel (annexe G) a également été réalisée pour évaluer les répercussions financières du financement du Dexcom G6 pendant une période de trois ans;
- Évaluation de la preuve scientifique découlant de l'analyse des données de la littérature portant sur l'efficacité, l'innocuité, la qualité de vie et l'efficience; synthèse narrative des données.

2.1.2 Données issues du processus de consultation

- Collecte de données contextuelles et expérientielles auprès des parties prenantes par l'entremise d'un comité consultatif (annexe H).

2.2 Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts

L'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a été interprété à l'aide d'une grille multicritère pour guider certains processus de consultation ainsi que le processus de délibération en vue de l'élaboration de recommandations par le CSEMI.

Afin de garantir l'intégrité de la démarche d'évaluation, tous les membres des comités ont déclaré leurs conflits d'intérêts ou de rôles; ils sont précisés dans les pages liminaires du présent avis.

Les conflits d'intérêts et de rôles déclarés par les membres du comité consultatif ont été évalués et jugés acceptables par rapport à l'objet de l'évaluation et au mandat qui leur est confié; ainsi, cela n'a pas empêché leur participation. Les intérêts et rôles indirects ont été divulgués à l'ensemble des membres du comité.

Note : La liste des membres des comités est présentée dans les pages liminaires de cet avis.

3. BESOIN DE SANTÉ

3.1 Gravité de la maladie

Le diabète de type 1 (DT1) est une maladie incurable, exigeante et grave qui peut avoir un impact significatif sur les patients et leur qualité de vie. Le DT1 est causé par une destruction auto-immune des cellules bêta du pancréas, qui mène à une absence de production endogène de l'insuline, l'hormone nécessaire à la conversion des aliments en énergie, et qui est caractérisée par une augmentation des taux de glucose sanguin.

Le diabète de type 1 est la maladie endocrinienne la plus commune et l'une des conditions chroniques les plus fréquemment observées chez les enfants. Bien que le diagnostic soit fait plus souvent chez les enfants, il ne s'agit pas d'une maladie infantile. Environ 25 % des personnes atteintes du diabète de type 1 reçoivent le diagnostic à l'âge adulte.

3.2 Prise en charge de la maladie

Le traitement actuel du diabète de type 1 consiste en une insulinothérapie intensive (ITI) dont l'objectif est de remplacer l'insuline manquante pour prévenir ou retarder les complications microvasculaires et la mortalité cardiovasculaire tout en diminuant le nombre des épisodes d'hypoglycémie [Fullerton *et al.*, 2014; Nathan, 2014].

L'insulinothérapie intensive peut-être administrée sous forme de traitement standard consistant en trois injections ou plus d'insuline par jour ou en utilisant une perfusion sous-cutanée continue d'insuline administrée à l'aide d'une pompe (PSCI ou pompe) [ADA, 2018; McGibbon *et al.*, 2018]. Les schémas de type basal-bolus constituent actuellement le traitement de référence pour l'ITI, car ils tendent à mimer la sécrétion physiologique d'insuline par le pancréas [Chiang *et al.*, 2018]. L'objectif du traitement du diabète de type 1 est d'arriver à un contrôle glycémique optimal sans avoir les effets secondaires de l'insuline.

La gestion du diabète de type 1 est toutefois un exercice complexe impliquant de multiples défis quotidiens qui incluent également, entre autres, l'ajustement des doses d'insuline, l'autosurveillance du taux de glucose, la gestion des épisodes d'hypoglycémie et le décompte des glucides ingérés [Berard *et al.*, 2018; McGibbon *et al.*, 2018].

Par ailleurs, les besoins complexes, tant physiques que développementaux et émotionnels, des enfants et de leur famille nécessitent des soins spécialisés pour assurer les meilleurs résultats à long terme [Wherrett *et al.*, 2018]. Une attention à la dynamique familiale, aux stades développementaux et aux différences physiologiques liées à la maturité sexuelle est essentielle dans le développement et l'implantation d'un plan de traitement optimal pour la population pédiatrique [Markowitz *et al.*, 2015].

Au Québec, dès le diagnostic du DT1, le patient est pris en charge par une équipe multidisciplinaire spécialisée en diabète qui a pour objectif de lui transmettre les connaissances et les compétences nécessaires à l'autogestion de sa maladie.

Les thèmes communément abordés dans les programmes d'éducation incluent : l'action de l'insuline, son administration et les doses (bolus) d'ajustement; la surveillance du glucose et la surveillance des corps cétoniques; la gestion de la glycémie au cours de maladie et la prévention de l'acidocétose diabétique; le traitement nutritionnel; l'activité physique; et la prévention, la détection et le traitement de l'hypoglycémie. Plusieurs revues systématiques ont montré que les interventions d'éducation qui mettent l'accent sur la connaissance, le soutien émotionnel et comportemental, les stratégies d'adaptation et la formation à l'autogestion de la maladie seraient associées à une amélioration du contrôle glycémique, peu importe l'âge du patient [Worswick *et al.*, 2013]. De plus, les stratégies d'éducation favorisant l'autogestion du diabète, qui incorporent l'établissement d'objectifs individuels, la collaboration, la résolution de problèmes, les stratégies d'autonomisation et une éducation personnalisée aux besoins du patient, seraient efficaces pour améliorer le contrôle glycémique et les variables d'autosoins du patient atteint de diabète [Sherifali *et al.*, 2018]. Chez les enfants et les adolescents, le plan de soins et la gestion d'un diabète de type 1 doivent intégrer plusieurs aspects à caractère unique [Barnea-Goraly *et al.*, 2014; Cameron *et al.*, 2014] :

- les changements de la sensibilité à l'insuline liés à la croissance et à la maturation sexuelle;
- la capacité du patient à se prodiguer des soins;
- la supervision dans un environnement préscolaire et scolaire;
- la vulnérabilité des jeunes enfants aux épisodes d'hypoglycémie et d'hyperglycémie;
- les possibles effets neurocognitifs délétères secondaires à l'acidocétose.

Autosurveillance de la glycémie

L'autosurveillance de la glycémie est une composante essentielle de la gestion efficace du diabète. Pour les cas de DT1, elle doit être systématique et pluriquotidienne ($\geq 4/j$) pour permettre au patient d'adapter le traitement insulinique et d'éviter les écarts glycémiques (hypo ou hyperglycémie). Pour mesurer le taux de glucose dans le sang, le traitement usuel consiste à se piquer le bout du doigt pour faire sortir une goutte de sang qui est déposée sur une bandelette et lue avec un glucomètre.

La mesure de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) permet d'évaluer l'équilibre glycémique d'un patient 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 [Nathan *et al.*, 1993]. Pour la plupart des patients DT1, un traitement intensif permettant d'atteindre une HbA1c $\leq 7\%$ est souhaitable [ADA, 2018; Imran *et al.*, 2018]. Pour la majorité des patients de 18 ans et moins, les lignes directrices canadiennes visent une HbA1c $\leq 7,5\%$ [Wherrett *et al.*, 2018].

3.2.1 Hypoglycémie

Bien que la thérapie insulinique intensive puisse diminuer significativement les risques de complications microvasculaires, en contrepartie, elle a pour conséquence d'augmenter les risques d'hypoglycémie (DCCT) [Nathan *et al.*, 1993]. Les épisodes d'hypoglycémie

peuvent survenir soudainement et ils varient en termes de sévérité; ils ont un impact sur l'état de santé, la qualité de vie et la productivité au travail [Brod *et al.*, 2013] en plus de constituer l'effet indésirable le plus commun et le plus craint des patients diabétiques traités par insuline [Morales et Schneider, 2014; Alvarez-Guisasola *et al.*, 2010].

En clinique, on distingue les épisodes d'hypoglycémie selon leur niveau de sévérité : hypoglycémie non sévère (légère ou modérée) et hypoglycémie sévère. Les cas d'hypoglycémie sévère sont définis par des épisodes qui nécessitent une aide externe, médicale ou non, pour leur traitement tandis que les cas non sévères peuvent être traités par la personne elle-même [ADA, 2018; Yale *et al.*, 2018; Seaquist *et al.*, 2013].

L'hypoglycémie sévère entraîne un risque de blessure (pour le patient ou autrui), peut mener au coma et peut même être mortelle pour le patient si elle n'est pas traitée dans les plus brefs délais [ADA, 2018; Yale *et al.*, 2018; Seaquist *et al.*, 2013; McCoy *et al.*, 2012]. En raison de la réduction de la réponse sympathosurrénale pendant le sommeil, les épisodes d'hypoglycémie sévère surviennent fréquemment pendant cette période [Schultes *et al.*, 2007; Berlin *et al.*, 2005; DCCT Research Group, 1991; Daneman *et al.*, 1989]. L'hypoglycémie nocturne asymptomatique est commune et dure souvent plus de quatre heures [Beregszaszi *et al.*, 1997; Porter *et al.*, 1996; DCCT Research Group, 1991]. D'ailleurs, une hypoglycémie sévère entraînant des convulsions est plus susceptible de se produire la nuit que le jour [Davis *et al.*, 1997]. Les principaux facteurs de risque d'une hypoglycémie sévère pour les DT1 sont [Yale *et al.*, 2018] : un épisode précédent d'hypoglycémie sévère, une HbA1c faible (< 6,0 %), la non-perception des hypoglycémies, la présence du diabète depuis plusieurs années, une neuropathie autonome, l'adolescence et l'âge préscolaire où les enfants sont incapables de traiter et/ou de reconnaître par eux-mêmes une hypoglycémie non sévère.

La capacité de percevoir et de reconnaître les symptômes d'hypoglycémie est fondamentale pour que la personne atteinte de diabète puisse réagir rapidement afin d'ajuster les taux de glucose et assurer une autogestion efficace du diabète pour éviter la progression vers l'hypoglycémie sévère. La non-perception des hypoglycémies peut entraîner de sérieuses conséquences et constitue un problème pour environ 20 % des adultes DT1 [Geddes *et al.*, 2008]. Les individus qui ont des épisodes fréquents d'hypoglycémie, ceux qui ont la maladie depuis longtemps et ceux qui ont un contrôle serré de leur glycémie sont davantage à risque d'hypoglycémie non ressentie [ADA, 2018; Yale *et al.*, 2018]. La non-perception de l'hypoglycémie et le défaut dans la contre-régulation du glucose sont tous deux potentiellement réversibles. En effet, l'évitement strict des épisodes d'hypoglycémie pendant une période de 2 jours à 3 mois a été associé à une amélioration de la reconnaissance des hypo sévères et/ou de la réponse hormonale régulatrice [Dagogo-Jack *et al.*, 1999; Fanelli *et al.*, 1994]. Pour réduire les risques d'hypoglycémie nocturne asymptomatique, il est périodiquement recommandé à ces personnes de monitorer les taux de glucose à l'heure qui correspond au pic d'action de leur insuline de soirée.

3.2.2 Complications

Le diabète est une pathologie complexe, évolutive et chronique. Les complications aiguës du diabète sont des urgences métaboliques causées par l'hyperglycémie, une acidocétose ou encore par l'hypoglycémie [Punthakee *et al.*, 2018]. À plus long terme, le DT1 est associé à une morbidité significative et une mortalité précoce compte tenu de ses complications chroniques qui peuvent être de nature microangiopathique (rétinopathie, glomérulopathie, neuropathie) ou macroangiopathique (maladie coronarienne, vasculaire cérébrale et artériopathie périphérique).

Deux études de grande envergure ont permis de mieux caractériser les risques de complications microangiopathiques pour les patients atteints de DT1 et leur lien avec le contrôle glycémique.

Résultats du DCCT et de l'EDIC

Les études du DCCT (1982-1993; *Diabetes control and complications trial*) et de l'EDIC (1994-présent; *Epidemiology of diabetes interventions and complications*) sont en cours depuis plus de 35 ans déjà. Le DCCT était une étude clinique multicentrique *randomisée* visant à comparer l'insulinothérapie intensive (≥ 3 injections/j) (ITI) à la thérapie conventionnelle (CON) de l'époque qui consistait en un nombre limité d'injections (souvent une seule). L'objectif principal de l'étude était d'associer la glycémie et d'autres facteurs de risque aux complications à long terme du diabète. Compte tenu des résultats positifs de l'ITI sur les risques de complications et la gestion de la glycémie, tous les sujets du groupe conventionnel se sont vu offrir l'ITI et l'étude s'est poursuivie en mode observationnel sous le nom d'EDIC.

Un total de 1 441 sujets âgés de 13 à 39 ans ont participé à l'étude du DCCT et ont été suivis pendant une moyenne de 6,5 ans. À la fin de l'étude, l'incidence des principales complications microangiopathiques du diabète était moins élevée chez les sujets du groupe qui prenaient l'insulinothérapie intensive que chez le groupe avec thérapie conventionnelle. Cette diminution du risque a été associée en grande partie à une diminution significative de l'HbA1c chez les patients à qui on administrait l'ITI. Par ailleurs, ceux-ci ont atteint une HbA1c de 7,2 % alors que les sujets du groupe conventionnel ont conservé leur HbA1c à un niveau stable de 9,1 %, ce qui représentait le niveau moyen pour les deux groupes au début de l'étude [Nathan *et al.*, 1993].

Tableau 2 Taux de complications microvasculaires durant l'étude du DCCT

Complications	Thérapie conventionnelle Taux d'incidence/100 pt-an	Insulinothérapie intensive Taux d'incidence/100 pt-an	Réduction du risque, %
Rétinopathie	24,6	3,5	55
Néphropathie	5,4	3,3	46,5
Neuropathie	12,9	5,0	60

À la suite de leur passage à l'ITI, l'HbA1c des sujets préalablement en thérapie conventionnelle s'est améliorée pour atteindre environ 8,0 % durant les 10 premières années de l'EDIC. L'HbA1c du groupe ITI s'est également stabilisée à ce niveau.

Toutefois, des différences dans l'incidence des complications microvasculaires étaient toujours visibles entre les deux groupes, et ce, 10 ans après l'harmonisation du traitement [DCCT/EDIC Research Group, 2002]. Ces observations ont mené à la description du phénomène de mémoire métabolique qui désigne l'effet prolongé d'un traitement par rapport aux risques de complications. Toute intervention serait donc plus efficace lorsqu'implémentée de façon précoce durant l'évolution du diabète [DCCT/EDIC Research Group, 2002]. Par ailleurs, une fois le processus de développement des complications enclenché, il deviendrait plus difficile de l'interrompre, voire de l'inverser.

Les études du DCCT comprenaient aussi une cohorte de patients adolescents et elles ont permis d'obtenir des résultats pour cette population [DCCT Research Group, 1994; Nathan *et al.*, 1993]. Ceux-ci montrent que les risques de complications micro et macrovasculaires des adolescents (13-17 ans) sont similaires à ceux observés chez les adultes [Gubitosi-Klug *et al.*, 2016; Genuth *et al.*, 2013; DCCT/EDIC Research Group, 2003; Donaghue *et al.*, 1997]. Faute de données sur les risques de complications chez les moins de 13 ans, l'International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) a pris la décision, sur la base d'opinion d'experts, d'extrapoler les résultats obtenus du DCCT chez les DT1 de moins de 13 ans pour formuler ses recommandations [DiMeglio *et al.*, 2018].

Bien que les complications vasculaires cliniquement évidentes soient rares chez les moins de 18 ans, des anomalies fonctionnelles ou structurelles peuvent apparaître quelques années après le début de la maladie [Donaghue *et al.*, 2018]. À cet égard, une étude observationnelle relate que les enfants qui ont une durée moyenne du diabète de 7,9 ans présentent des prévalences ajustées selon l'âge entre 5 et 15 % pour les différentes complications [Dabelea *et al.*, 2017]. D'autres données suggèrent qu'une hyperglycémie (chronique ou aiguë) pourrait avoir des conséquences sur les fonctions neurocognitives de même que sur le développement et la structure du cerveau des enfants et des adolescents atteints du diabète [Fox *et al.*, 2018; Barnea-Goraly *et al.*, 2014; Arbelaez *et al.*, 2013].

3.3 Taille de la population

Les personnes chez qui on a diagnostiqué un diabète de type 1, qui sont volontaires et habilitées à monitorer et contrôler elles-mêmes leur maladie, représentent la population cible de cette évaluation. Selon des données de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), en 2017-2018, le diabète touchait 661 567 Québécois. De ce nombre, la population de patients DT1 compterait pour 5 % à 10 % [ASPC, 2017]. En 2017, on comptait 9 099 patients adultes et 847 jeunes de 18 ans et moins, diabétiques de type 1, bénéficiaires du régime général d'assurance médicaments du Québec.

3.4 Innovations pour le traitement du diabète

La gestion et le traitement du diabète sont un domaine dans lequel les technologies prennent chaque jour plus de place. Les nouvelles générations de pompes à insuline qui s'approchent de plus en plus du pancréas artificiel côtoient les appareils de mesure du

glucose en continu, les algorithmes d'intelligence artificielle et les formulations modernes d'insuline. De plus, même si elles sont encore au stade expérimental, des classes de médicaments nouvellement administrés pour traiter le diabète de type 1 présentent des résultats prometteurs pour améliorer le contrôle glycémique de ces patients : inhibiteurs du SGLT2 (sodium/glucose cotransporteur 2), agonistes du GLP-1 (glucagon-like peptide-1).

L'innovation technologique rapide et l'introduction en continu de nouveaux dispositifs pour le traitement du diabète risquent de modifier de façon draconienne sa gestion quotidienne au cours de la prochaine décennie. En contrepartie, la cadence rapide de l'évolution vers de nouvelles générations de technologies exigera une adaptation rapide de tous les acteurs du système de santé. À titre d'exemple, le cycle de vie d'une génération de capteur Dexcom est de trois ans.

3.5 Dispositifs pour la surveillance du glucose

Depuis quelques années, des dispositifs permettant de mesurer les taux de glucose en continu ont fait leur entrée sur le marché et constituent de nouvelles options pour la population diabétique. Les dispositifs de mesure du glucose en continu affichent en temps réel à intervalles de cinq minutes les taux du glucose présent dans le liquide interstitiel du patient. Ces systèmes, qui sont munis d'un capteur inséré sous la peau, d'un transmetteur fixé sur le capteur et d'un récepteur (ou appareil de lecture), visent à remplacer, partiellement ou totalement, l'utilisation des tests de glycémie capillaire pour la surveillance du glucose. Les appareils de MGC peuvent signaler les hausses et les baisses de la glycémie au moyen d'alertes. Ainsi, ils permettent au patient de voir la tendance complète de son profil glycémique, de détecter les variabilités glycémiques et la vitesse de changement des taux de glucose dans le temps et de déterminer le temps passé dans une journée en zone d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie. L'utilisation concomitante des valeurs de glucose et des flèches de tendance du glucose constitue un avantage des dispositifs de MGC pour la prise de décision relative au traitement. L'enregistrement des lectures de glucose par les appareils de MGC (profil ambulatoire du glucose) permet également une analyse rétrospective de la gestion du glucose (incidence des doses d'insuline, des repas, des exercices, du stress, etc.).

Il existe également une autre catégorie de dispositifs de surveillance du glucose interstitiel appelée Système Flash de surveillance du glucose (SFSG). À ce jour, seul le FreeStyle Libre de la compagnie Abbott occupe une place dans cette catégorie. Contrairement à la MGC qui garde automatiquement en mémoire les valeurs de la glycémie, le capteur du SFSG doit être balayé manuellement par le lecteur pour afficher les données actuelles et obtenir celles des huit dernières heures. Le SFSG est calibré en usine et il se distingue par la durée de vie plus longue de son capteur (14 jours vs 5-10 jours). Toutefois, contrairement aux autres technologies de MGC, le SFSG ne possède pas d'alarme en cas d'excursion glycémique, et la réalisation d'un test par glycémie capillaire demeure nécessaire dans certaines situations, notamment dans le but de confirmer une hyperglycémie ou une hypoglycémie imminente signalée par les messages du système ou en cas de non-concordance des symptômes avec les résultats

donnés par le système. De plus, la vitamine C, l'aspirine et les médicaments qui contiennent de l'acide salicylique peuvent nuire à l'exactitude des résultats du FreeStyle Libre.

Le développement des technologies destinées à la surveillance du glucose chez les personnes atteintes du diabète est un domaine effervescent, et plusieurs nouvelles technologies homologuées par d'autres organismes réglementaires sont possiblement à prévoir au Canada au cours des prochains mois ou années. On trouve notamment des systèmes avec capteur implantable (jusqu'à 180 jours)¹ et des systèmes sans aiguille qui extraient le glucose interstitiel à travers la peau sur un morceau d'hydrogel².

Le tableau 3 présente l'évolution, au fil des ans, de l'utilisation des dispositifs de lecture du glucose en continu, issue de la cohorte américaine *T1D Exchange*. En 2010-2012, environ 7 % de la population interrogée utilisait un dispositif de MGC. En 2016-2018, ce chiffre atteignait 30 % des individus de la cohorte.

Tableau 3 Pourcentage de la population DT1 utilisant la MGC [Foster et al., 2019]

	< 6 ans	6- < 13 ans	13 - < 18 ans	18 - < 26 ans	26 - < 50 ans	≥ 50 ans
2010-2012	4 %	3 %	3 %	4 %	15 %	15 %
2016-2018	51 %	37 %	24 %	22 %	37 %	34 %

3.5.1 Paramètres d'évaluation du profil glycémique

Plusieurs publications récentes prônent l'intégration et la reconnaissance de nouveaux paramètres de performance pour la gestion du diabète et appuient une approche systématique pour évaluer les données procurées par les appareils de MGC [Agiostatidou et al., 2017; Danne et al., 2017; Petrie et al., 2017]. Toutefois, pour modifier les soins cliniques en employant les nouvelles données métriques, il sera important de démontrer que ces données sont reliées et prédisent les variables cliniques. À cet effet, des études à long terme associant le temps passé dans différentes cibles glycémiques aux complications du diabète et autres variables sont nécessaires.

En 2019, un groupe d'experts a sélectionné dix données métriques issues des MGC dans l'objectif de standardiser la pratique clinique [Battelino et al., 2019] (voir tableau 4). Les trois principales données métriques fournies par les dispositifs de MGC incluent le temps dans la cible, le temps en zone hypoglycémique et le temps dans la zone hyperglycémique, exprimés en pourcentage ou en nombre de minutes/heure. Le temps dans la cible a d'ailleurs été reconnu par ce panel d'experts comme étant une variable du contrôle glycémique qui procurerait davantage d'information exploitable que l'HbA1c [Battelino et al., 2019]. Des cibles à atteindre pour ces trois variables ont été définies par ce même consensus d'experts (voir tableau 5). En pratique clinique, l'utilisation de ces mesures fournies par les appareils de MGC pourrait s'avérer plus parlante et plus motivante pour les patients pour le contrôle de la glycémie (par exemple, diminuer le temps passé en zone hypoglycémique à moins d'une heure par jour, etc.).

1. Senseonics Inc. Eversense CGM system [site Web]. Disponible à : <https://eversensediabete.com/>.

2. SugarBEAT®. Daily non-invasive CGM [site Web]. Disponible à : <http://sugarbeat.com/>.

Tableau 4 Systèmes de MGC : données métriques pour une pratique clinique standardisée

Paramètres	
1.	Nombre de jours de port du lecteur (recommandation = 14 jours)
2.	Pourcentage de temps avec une utilisation active de la MGC (recommandation = 70 % des 14 jours)
3.	Taux moyen du glucose
4.	Indicateur de gestion du glucose
5.	Variabilité glycémique, cible ≤ 36 %
6.	Temps au-dessus de la cible glycémique : % des lectures et temps $> 13,9$ mmol/L
7.	Temps au-dessus de la cible glycémique : % des lectures et temps 10,1-13,9 mmol/L
8.	Temps dans la cible : % des lectures et temps 3,9-10 mmol/L
9.	Temps en dessous de la cible : % des lectures et temps 3,0-3,8 mmol/L
10.	Temps en dessous de la cible : % des lectures et temps $< 3,0$ mmol/L

Des résultats provenant de quelques études récentes suggèrent des corrélations entre le temps dans la cible glycémique (3,9-10,0 mmol/L) et les complications du diabète [Beck *et al.*, 2019c; Lu *et al.*, 2018] de même que la relation entre le temps passé dans la cible glycémique et l'HbA1c [Beck *et al.*, 2019a; Vigersky et McMahon, 2019]. Une étude qui a employé les données du DCCT pour valider l'utilisation du temps passé dans la cible comme mesure clinique indique que le taux de risque de progression de la rétinopathie augmentait de 64 % pour chaque réduction de 10 % du temps passé dans la cible [Beck *et al.*, 2019c]. De façon similaire, le taux de risque du développement de la microalbuminurie augmenterait de 40 % pour chaque réduction de 10 % du temps passé dans la cible. Une analyse post hoc de ces mêmes données du DCCT suggère également un lien entre des taux de glucose dans les zones d'hypoglycémie et le risque augmenté d'épisodes d'hypoglycémie sévère [Beck *et al.*, 2019b]. Des données suggèrent également qu'un temps dans la cible (3,9-10,0 mmol/L) entre 50 % et 70 % correspondrait approximativement à une HbA1c de 8 % et 7 %, respectivement. Une augmentation du temps dans la cible glycémique de 10 % (environ 2,4 h/j) correspondrait à une diminution de l'HbA1c d'environ 0,5 % [Beck *et al.*, 2019a; Vigersky et McMahon, 2019].

Enfin, la variabilité glycémique est caractérisée par l'amplitude, la fréquence et la durée des fluctuations des taux de glucose [Monnier *et al.*, 2017; Kovatchev *et al.*, 2014]. L'importance de la variabilité glycémique comme cible clinique est sujette à controverse, mais des données suggèrent que le degré de la variabilité glycémique serait associé à la fréquence, la durée et la sévérité des épisodes d'hypoglycémie [Chehregosha *et al.*, 2019] de même qu'au développement de complications microvasculaires [Hirsch, 2015; Smith-Palmer *et al.*, 2014]. De plus, le degré de variabilité glycémique procurerait une approche plus personnalisée du traitement du diabète tout en contribuant à résoudre les limites de l'HbA1c.

Tableau 5 Guide sur les cibles pour l'évaluation du contrôle glycémique [Battelino *et al.*, 2019]

	Temps dans la cible		Temps en zone hypoglycémique		Temps en zone hyperglycémique	
	% de lectures; temps/jour	Cible visée	% de lectures; temps/jour	Cible visée	% de lectures; temps/jour	Cible visée
DT1*/DT2	> 70 %; > 16 h 48 min	70-180 mg/dL (3,9-10,0 mmol/L)	< 4 %; < 1 h < 1 %; < 15 min	< 70 mg/dL (< 3,9 mmol/L) < 54 mg/dL (< 3,0 mmol/L)	< 25 %; < 6 h < 5 %; < 1 h 12 min	> 180 mg/dL (> 10,0 mmol/L) > 250 mg/dL (> 13,9 mmol/L)

*pour les < 25 ans, si HbA1c cible = 7,5 %, le temps dans la cible visé est de 60 %. Chaque augmentation incrémentale de 5 % du temps dans la cible est associée à des bénéfices cliniques significatifs pour les individus DT1 et DT2 [Beck *et al.*, 2019a; Vigersky et McMahon, 2019].

3.6 Contexte québécois

Au Québec, les patients atteints de diabète de type 1 ont accès à des programmes éducatifs sur la gestion optimale de la glycémie, qui sont offerts par les centres d'enseignement sur le diabète et les associations affiliées à Diabète Québec³.

Les bandelettes, nécessaires à la mesure du taux de glucose par glycémie capillaire, sont remboursées par la RAMQ en fonction du risque d'hypoglycémie des personnes atteintes de diabète. Ainsi, les personnes traitées à l'insuline ont accès à un maximum de 3 000 bandelettes par période de 365 jours.

Les personnes atteintes de diabète de type 1 âgées de 18 ans et moins qui satisfont à des critères cliniques précis peuvent se voir rembourser l'achat d'une pompe à insuline par le Programme québécois d'accès aux pompes à insuline qui est en vigueur depuis 2011⁴. L'admissibilité des adhérents au programme est réévaluée chaque année et les personnes admises peuvent continuer d'en bénéficier après l'âge de 18 ans si elles répondent toujours aux critères cliniques exigés.

Depuis le 9 juillet 2019, le dispositif Système Flash de surveillance du glucose, le FreeStyle Libre^{MC} (Abbott), qui a fait l'objet d'un avis de l'INESSS [2018] publié en octobre 2018, est inscrit sur la Liste du régime général d'assurance médicaments (RGAM) à la section des médicaments d'exception. L'indication reconnue pour le paiement est la suivante :

³. Diabète Québec. Formation aux personnes diabétiques et leurs proches [site Web]. Disponible à : <https://www.diabete.qc.ca/fr/diabete-quebec/formations/formation-aux-personnes-diabetiques>.

⁴. Services Québec. Programme québécois d'accès aux pompes à insuline [site Web]. Disponible à : <https://www.quebec.ca/sante/problemes-de-sante/a-z/diabete/programme-d-acces-aux-pompes-a-insuline/#c2316>

Personnes âgées de 18 ans et plus qui disposent d'au moins deux ans d'expérience dans l'autogestion de leur diabète et qui satisfont aux trois critères suivants :

- *thérapie insulinique intensive*
- *problèmes d'hypoglycémie fréquents ou graves*
- *nécessité d'une autosurveillance glycémique de 8 fois par jour et plus*

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 du 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.

3.7 Besoins de santé non comblés

Dans un rapport d'HQO, des patients DT1 et leur entourage rapportent le stress et le fardeau quotidiens associés à la gestion de cette maladie : des décisions doivent être prises et des calculs de quantité d'insuline doivent être faits plusieurs fois par jour, tous les jours, et ce, année après année [HQO, 2018]. Les participants indiquent également que, même si les calculs et les injections s'intègrent en fin de compte dans une routine, ces gestes ont une portée médicale vitale et des erreurs peuvent avoir des conséquences importantes à court et à long terme. Le test de glycémie capillaire est souvent perçu comme douloureux et inconfortable par les patients en plus d'être une contrainte dans plusieurs sphères de la vie quotidienne [Vanstone *et al.*, 2015]. Par conséquent, une autosurveillance sous-optimale est rapportée comme un problème fréquent par les patients [Patton, 2015]. Selon des données américaines, plus de 70 % des patients DT1 n'atteindraient pas les cibles glycémiques recommandées, ce qui les expose ainsi à un risque accru de complications chroniques [Miller *et al.*, 2015]. De plus, la mesure du taux de glucose par glycémie capillaire ne fournit qu'un portrait instantané de la glycémie. Même pratiqué plusieurs fois par jour, le test de glycémie capillaire ne donne pas d'information sur les changements rapides et les fluctuations du taux de glucose nécessaires pour la prévention des épisodes d'hypoglycémie et d'hyperglycémie [ADA, 2018; Floyd *et al.*, 2012].

Tableau 6 Population DT1 atteignant la cible glycémique

Groupes d'âge	% atteignant la cible HbA1c < 7,5 %
Enfants	
≤ 12 ans	23 %
13-17 ans	17 %
Groupes d'âge Adultes	% atteignant la cible HbA1c < 7 %
18-25 ans	14 %
26-49 ans	30 %
> 50 ans	29 %

Source : Miller *et al.*, 2015.

De manière similaire, la mesure de l'HbA1c ne reflète pas les variations à court terme du glucose sanguin ou encore l'exposition du patient à l'hypoglycémie ou à l'hyperglycémie [Bergental, 2018; Danne *et al.*, 2017]. En effet, pour une HbA1c donnée, il existe une large plage de valeurs de concentration moyenne de glucose, et pour une valeur moyenne de glucose donnée, une large gamme de valeurs de l'HbA1c. Bien que l'HbA1c se soit révélée extrêmement précieuse pour la gestion de l'état des patients et même si elle constitue un indicateur validé de la glycation en tant que facteur de risque de complications, elle n'est pas aussi utile pour la gestion personnalisée du diabète [Danne *et al.*, 2017].

L'hypoglycémie non sévère représente également un fardeau important pour les personnes atteintes de DT1. Même s'ils sont qualifiés de non sévères, ces événements peuvent entraîner des symptômes tels que la sudation excessive, la faim, l'anxiété, la confusion, des palpitations cardiaques, des difficultés à parler ou encore une perte de concentration. Une étude canadienne [Ratzki-Leewing *et al.*, 2018] a d'ailleurs compilé les données de 94 sujets atteints de DT1, à l'aide d'un sondage en ligne, pour déterminer la fréquence des événements d'hypoglycémie (tableau 7). Toutefois, comme les événements sont rapportés au moyen de questionnaires, ceux-ci ne couvrent donc que les situations pour lesquelles les sujets ont perçu des symptômes apparents. Par ailleurs, puisque la perception de ces symptômes varie d'un individu à l'autre et progresse avec la maladie, un certain nombre de cas d'hypoglycémie non sévère et non symptomatique ne sont pas compilés par cette méthodologie. Or, il en est autrement avec la technologie de la MGC puisque tous les événements, qu'ils soient symptomatiques ou non, sont répertoriés. Des publications [Agesen *et al.*, 2018; Henriksen *et al.*, 2018] ont déterminé qu'environ 70 % des événements d'hypoglycémie non sévère (taux de glucose sanguin inférieur à 3,0 mmol/litre) recensés par les dispositifs de MGC seraient asymptomatiques. Ces événements, bien qu'asymptomatiques dans l'immédiat, contribueraient toutefois à la progression du diabète en augmentant notamment les risques d'hypoglycémie sévère et ils auraient des impacts cognitifs à long terme.

Tableau 7 Événements symptomatiques d'hypoglycémie non sévère dans une population canadienne de patients DT1 [Ratzki-Leewing *et al.*, 2018]

Paramètre	Événements par personne-année (n = 94)
	Médiane (IC 95 %)
Hypoglycémie non sévère symptomatique	
Total	55,7 (54,2-57,2)
Diurne	41,8 (40,5-43,1)
Nocturne	13,9 (13,2-14,7)
Hypoglycémie sévère	
Total	2,4 (2,1-2,8)
Diurne	1,6 (1,4-1,9)
Nocturne	0,8 (0,6-1,0)

Les patients adultes DT1 peuvent éprouver environ 1 épisode d'hypoglycémie symptomatique par semaine [Ratzki-Leewing *et al.*, 2018] et de 0,2 [Donnelly *et al.*, 2005] à 3,2 épisodes d'hypoglycémie grave par année [Ratzki-Leewing *et al.*, 2018; Elliott *et al.*, 2016; Frier, 2014; Cryer *et al.*, 2009; UK Hypoglycaemia Study Group, 2007]. Toutefois, dans ces études, ce ne sont pas tous les participants qui ont rapporté des épisodes d'hypoglycémie sévère au cours de la dernière année. Une incidence d'hypoglycémie sévère de 54 % est rapportée par une étude canadienne [Ratzki-Leewing *et al.*, 2018]. Par ailleurs, dans une étude de Pedersen-Bjergaard effectuée auprès de 1 076 patients DT1, les auteurs notent que 5 % des sujets sont associés à 54 % de tous les épisodes d'hypoglycémie sévère [Pedersen-Bjergaard *et al.*, 2004].

Une étude observationnelle rapporte que 11 % des épisodes d'hypoglycémie grave observés chez les DT1 résulteraient en des complications aiguës qui peuvent se traduire par une perte de la perception de l'hypoglycémie, une visite aux urgences hospitalières, une hospitalisation, une fracture ou un trauma [Cariou *et al.*, 2015]. De plus, la peur de souffrir d'une hypoglycémie grave peut amener les patients ou leur entourage à avoir délibérément une gestion du diabète plus souple (ou moins rigoureuse), ce qui peut nuire à l'atteinte des cibles glycémiques [Vigersky, 2015].

Une fréquence élevée d'épisodes d'hypoglycémie pourrait mener à la non-perception de l'hypoglycémie qui, à son tour, augmente de 3 à 9 fois les risques d'hypoglycémie grave chez les patients DT1 [Hendrieckx *et al.*, 2017; Choudhary *et al.*, 2010; Gold *et al.*, 1994]. Les épisodes d'hypoglycémie nocturne sont d'autant plus un problème chez les DT1 que les symptômes sont, la plupart du temps, non ressentis. La non-perception de l'hypoglycémie touche environ 20 % de la population DT1 [Geddes *et al.*, 2008].

3.7.1 Particularités associées à la population pédiatrique

Étant donné que les besoins en insuline sont proportionnels au poids corporel, de petits changements dans les doses d'insuline peuvent avoir des conséquences importantes sur le contrôle glycémique des enfants. De plus, les plus petits d'entre eux peuvent éprouver des difficultés à communiquer ou même à ressentir les symptômes d'une hypoglycémie, ce qui requiert une vigilance constante de la part de l'entourage. Par conséquent, les jeunes enfants sont jugés davantage à risque d'hypoglycémie grave compte tenu de leur capacité réduite à communiquer leurs besoins [ADA, 2018].

La présence d'un DT1 durant l'enfance ou l'adolescence pourrait être associée à des effets néfastes sur le développement et les fonctions du cerveau [Cameron, 2015; Cameron *et al.*, 2014; Ryan, 2006]. De plus, la transition de l'adolescence vers l'âge adulte représente souvent un défi qui peut mener à une réduction du comportement de prise de médicaments et à des difficultés à atteindre les cibles glycémiques [Chiang *et al.*, 2018; Weissberg-Benchell *et al.*, 2007]. Selon les données de 2015 du registre américain *T1D Exchange*, plus de 75 % des jeunes DT1 traités par des endocrinologues n'atteignaient pas la cible glycémique recommandée (section 3.5). De tous les groupes d'âge, les adolescents constituent celui qui atteignait le moins souvent la cible visée.

Avec une fréquence de 1 à 10 épisodes/100 patients année, l'acidocétose diabétique (ACD) constitue la principale cause de morbidité et de mortalité chez les enfants et les adolescents avec un DT1 établi [Rewers *et al.*, 2008; Lévy-Marchal *et al.*, 2001; Rosilio *et al.*, 1998; Smith *et al.*, 1998]. L'omission de l'insuline, délibérée ou non, représente la cause de l'ACD dans la plupart des cas.

Les taux d'hypoglycémie grave estimés chez les individus de moins de 18 ans qui ont un DT1 depuis au moins 2 ans varient de 3,3 à 7,1 par 100 patients-année [Haynes *et al.*, 2017; Weissberg-Benchell *et al.*, 2007].

3.7.2 Perspective des experts (cliniciens et patients)

Certains experts rencontrés soulignent que la variabilité glycémique représente un enjeu majeur pour la gestion quotidienne du DT1. Selon eux, la variabilité glycémique serait la source de bien des maux et pourrait être à l'origine de la majorité des complications observées à court, moyen et long terme. D'ailleurs, certains professionnels de la santé voient une relation directe entre la variabilité glycémique ou le temps passé dans la cible glycémique et la morbidité associée au DT1.

Même si les objectifs de traitement actuels visent une HbA1c de 7 % pour les adultes et de 7,5 % pour les enfants, les professionnels de la santé confirment que peu d'entre eux y parviennent. Diverses particularités liées entre autres aux différents groupes d'âge, comme la difficulté pour les parents d'effectuer un contrôle adéquat pour leur enfant d'âge scolaire, ainsi que la problématique de l'adhésion au traitement à l'adolescence ont été mentionnées par certains membres du comité.

Bien qu'il s'avère difficile pour certains cliniciens de déterminer des priorités en termes de complications à éviter, les épisodes d'hypoglycémie nocturne ou grave et la non-perception des hypoglycémies ont été reconnus comme étant importants par d'autres

professionnels de la santé. La problématique de l'hypoglycémie nocturne est d'autant plus importante selon eux puisqu'elle pourrait mener à moyen et long terme à des événements d'hypoglycémie grave plus fréquents. Certains cliniciens notent également que la crainte ou la peur de l'hypoglycémie représente un facteur important de contrôle sous-optimal de la glycémie chez plusieurs patients. Pour ces derniers, la variabilité glycémique au jour le jour constitue la source du problème, et c'est sur cette variable qu'ils peuvent avoir une influence pour éviter les complications à court ou à long terme.

Des besoins de santé particuliers non comblés ont été reconnus, notamment pour la population pédiatrique. D'une part, étant donné ses effets potentiels sur le développement cognitif des enfants DT1, la prévention des épisodes d'hyperglycémie aiguë est rapportée comme un enjeu plus important pour cette population que la prévalence des épisodes d'hypoglycémie, qui est plus faible comparativement aux adultes. D'autre part, le programme d'accès aux pompes à insuline pour les enfants du Québec met en évidence la nécessité d'obtenir des valeurs de glycémie fréquentes et nombreuses pour profiter au maximum des bénéfices attendus des nouvelles générations de pompes. Enfin, chez les adolescents en particulier, des cliniciens mentionnent qu'il n'est pas rare d'observer des pics d'HbA1c à 9,5 % et des cas d'acidocétose causés par des doses délibérément manquées d'insuline.

- Le stress et le fardeau quotidien associés à la gestion du diabète sont très élevés.
- Plus de 70 % des patients n'atteindraient pas les cibles glycémiques.
- L'HbA1c ne reflète pas les variations à court terme du glucose sanguin.
- Les patients DT1 peuvent éprouver environ 1 épisode. d'hypoglycémie symptomatique par semaine et de 0,2 à 3,2 épisodes d'hypoglycémie grave par année.
- La non-perception de l'hypoglycémie touche environ 20 % de la population DT1.

4. PRÉSENTATION DE LA TECHNOLOGIE

4.1 MGC de la compagnie Dexcom

L'évolution des appareils de MGC de la compagnie Dexcom s'est effectuée de façon itérative en ajoutant des fonctionnalités et en perfectionnant les modèles précédents. Par conséquent, le G6 constitue une modification des dispositifs G4 et G5. Les principaux modèles de la série G mis sur le marché aux États-Unis et en Europe sont le G4 Platinum, le G5 (ou le G4 avec logiciel 505) et le G6. Le G6 représente la dernière génération de MGC mise sur le marché par le fabricant.

4.1.1 Avis des agences réglementaires sur les MGC Dexcom (annexe I)

Dans le cas des versions G4 et G5, l'approbation réglementaire des différentes versions de ces appareils s'appuie sur les données probantes des versions précédentes auxquelles des améliorations ont été apportées. L'approbation a été reçue en phases, débutant habituellement avec la population adulte pour être ensuite étendue à la population pédiatrique âgée de deux ans ou plus. Le G5 est le premier appareil à pouvoir être utilisé en remplacement des bandelettes lors de la prise de décision de traitement. En mars 2018, le G6 a été le premier système de MGC à recevoir la classification *de novo* du département américain Food and Drug Administration (FDA). Cette nouvelle classification permet au G6 d'être utilisé en tant que système indépendant de surveillance en continu du glucose ou comme dispositif intégré à une pompe à insuline, notamment la T:slim X2^{MC} avec Basal IQ de Tandem Diabetes Care. Le G6 a reçu la marque CE (conformité européenne) en juin 2018.

4.1.2 Caractéristiques techniques

Le Dexcom G6 est composé de ce qui suit :

Un capteur à usage unique qui comprend un câble fin et flexible inséré sous la peau du ventre (le haut des fesses constitue également une option pour les personnes âgées de 2 à 17 ans) et qui permet la mesure du glucose interstitiel. Le capteur est maintenu sur la peau à l'aide d'un timbre cutané adhésif. Après l'insertion du capteur, une période d'initialisation (réchauffement) de deux heures est nécessaire avant que celui-ci ne puisse afficher les valeurs de glucose. Le capteur demeure en place jusqu'à son remplacement par un nouveau.

- Un émetteur réutilisable qui envoie à distance les données sur l'appareil de lecture une fois toutes les 5 minutes. Celui-ci est résistant à l'eau, et la portée de la communication des données du transmetteur avec l'appareil de lecture est de 6 mètres. Sa durée de vie est de 3 mois et l'autonomie de la pile est de 3 jours.
- Un récepteur ou un appareil de lecture (récepteur rechargeable Dexcom G6 Mobile ou un appareil intelligent compatible⁵ sur lequel est installée l'application Dexcom G6 Mobile) qui permet un suivi des tendances de la glycémie des 1-3-6-12 et 24 dernières heures. Le récepteur n'est pas résistant à l'eau et peut-être endommagé

⁵. Dexcom G6 App [site Web], disponible à : <http://www.dexcom.com/dexcom-international-compatibility>.

par l'humidité. Il permet un stockage en mémoire de 30 jours de données relatives à la glycémie.

Figure 1 Dexcom. Le système est composé d'un capteur (1) inséré sous la peau, d'un émetteur (2) fixé sur le capteur et d'un récepteur (3).




Selon le manuel d'utilisation du fabricant, l'interprétation des lectures des données doit s'appuyer sur les tendances de glycémie et plusieurs valeurs successives échelonnées dans le temps (trois valeurs de glycémie consécutives mesurées pendant les 15 dernières minutes). Les décisions de traitement du diabète doivent être basées sur la combinaison de la valeur de glycémie indiquée par le capteur, la flèche de tendance, la courbe de tendance et/ou les alertes générées par le système. Pour la prise de décision en matière de traitement, la réalisation d'un test par prélèvement sur le doigt à l'aide d'un lecteur de glycémie capillaire demeure nécessaire dans certaines situations, notamment :

- si le système fournit des valeurs contradictoires;
- en cas de non-concordance des symptômes avec les résultats donnés par le système;
- dans le cas d'une interruption de la mesure du taux de glucose;
- pendant la période d'initialisation du capteur.

Des avertissements sous forme d'alertes ou d'alarme, qui consistent en un ensemble de sonneries, de vibrations et d'écrans, sont possibles pour avertir lorsqu'il y a des écarts glycémiques. Des options de personnalisation des alertes sont disponibles. Toutefois, il n'existe qu'une seule alarme, l'alarme de glycémie extrêmement basse qui est réglée à 3,1 mmol/L. Cette alarme est intégrée dans l'appareil et elle est non modifiable et ne peut être désactivée.

L'application Dexcom G5/G6 Follow permet de partager à distance, avec un maximum de cinq personnes, les données fournies depuis un téléphone intelligent ou une tablette. Des options de personnalisation permettent de choisir les éléments à partager avec l'entourage (alertes, tendances, messages, etc.).

Tableau 8 Particularités du système Dexcom G6

	Dexcom G6^{MC} 
Durée de vie du capteur	10 jours
Étalonnage	Aucun
Émetteur	28 % plus mince que le G5
Alertes et alarme	Oui, paramétrables
Alerte <i>Urgence bas imminent</i>	Oui L'alerte est activée lorsqu'une valeur de $\leq 3,1$ mmol/L (par défaut) est prévue par l'appareil au cours des 20 prochaines minutes.
Interférence avec le paracétamol ou l'acétaminophène	Non (avec des doses ≤ 1 g/6 h)
Application	Dexcom G6 mobile Comprenant une nouvelle fonction qui permet de créer un programme nocturne offrant la possibilité de n'entendre que les alertes/alarme du G6, sans les autres notifications que peut recevoir le téléphone
Partage de données	Oui (max. de 5 personnes)
Particularités	Autoapplicateur du capteur

4.1.3 Exactitude du Dexcom G6

L'approbation réglementaire délivrée aux MGC G5 et G6 fait suite à l'évaluation de plusieurs critères, notamment la précision et l'innocuité. Les données présentées par le fabricant devaient donc démontrer que l'appareil est sécuritaire et qu'il fournit au patient des données de glycémie sanguine fiables. L'exactitude de l'appareil de MGC a donc été évaluée en comparant la valeur obtenue par le dispositif à celle observée en laboratoire (appareil YSI) à la suite d'un prélèvement veineux. Le paramètre le plus souvent employé pour effectuer cette comparaison est la déviation relative absolue moyenne (MARD; *Mean absolute relative difference*) qui présente l'erreur absolue entre la valeur obtenue par la MGC et la valeur obtenue par l'appareil de référence. L'analyse des résultats a permis de déterminer que la MARD est en moyenne de 9,9 % chez les adultes pour le G6. Elle est de 9,6 % pour le SCG G6 chez les enfants de 6 à 17 ans et de 9,9 % chez les jeunes enfants. Ces valeurs ont toutes été jugées acceptables par les agences réglementaires et, même s'il n'existe pas de consensus à propos du niveau d'erreur acceptable, lorsqu'une MARD de 10 % est atteinte, des réductions supplémentaires n'entraîneraient pas de bénéfices additionnels [Danne *et al.*, 2017]. Le tableau 9 présente l'exactitude des lectures du Dexcom G6 en fonction des différentes plages de taux de glucose.

Tableau 9 Exactitude des lectures du Dexcom G6 par taux de glucose

Âge	Taux de glucose – valeurs du Dexcom	Paires de données		MARD (%)		
Adultes	< 3,0 mmol/L	383		13,8 %		
	3,0 - 3,9 mmol/L	1 537		11,5 %		
	3,9 - 10,0 mmol/L	9 453		10,9 %		
	10,0 - 13,9 mmol/L	4 093		9,3 %		
	> 13,9 mmol/L	3 863		7,1 %		
6 – 17 ans		Abdomen – Fesses		Abdomen – Fesses		
		< 3,0 mmol/L	28	19	11,3 %	12,6 %
		3,0 - 3,9 mmol/L	201	101	12,8 %	15,2 %
		3,9 - 10,0 mmol/L	1 904	1 195	10,2 %	9,3 %
		10,0 - 13,9 mmol/L	761	640	9,1 %	8,8 %
		> 13,9 mmol/L	602	314	8,1 %	7,8 %

Source : rapport des réviseurs de Santé Canada et CSR

4.1.4 Place du Dexcom G6 dans l'arsenal thérapeutique/diagnostique disponible

Les Dexcom G5 et G6 sont actuellement les seuls appareils de MGC au Canada dont l'exactitude a été homologuée pour permettre aux utilisateurs de prendre des décisions thérapeutiques sans validation par une mesure de glycémie obtenue par une autre modalité. Le G6 se distingue des autres appareils de MGC par sa calibration en usine, par la durée de vie prolongée de son capteur, par sa résistance aux interférences avec le paracétamol ou l'acétaminophène et par son alerte signalant la baisse de glycémie. Tout comme le G5, le système G6 est homologué pour les diabétiques de 2 ans et plus et il permet une lecture automatique des taux de glucose aux 5 minutes. Le G6 peut être utilisé seul ou être jumelé à la pompe à insuline t :slim X2^{MC} de Tandem Diabetes Care (homologuée au Canada en octobre 2018). Toutefois, le jumelage avec le G6 exige que la pompe soit munie de la dernière mise à jour du logiciel, la technologie *Basal IQ*. (homologation 100992 : Tandem Device Updater. 2019-03-13).

Dexcom G6

Système de mesure du glucose interstitiel en continu, indiqué pour la prise en charge du diabète chez les personnes âgées d'au moins deux ans

Le G6 permet la mesure du glucose en continu, en temps réel et sans piqûre, à l'aide d'un capteur inséré sous la peau du ventre (ou le haut des fesses pour les 2 à 17 ans) et qui demeure en place pendant 10 jours.

Le G6 n'a besoin d'aucun calibrage; l'exactitude des lectures est jugée acceptable par les agences réglementaires. Un émetteur réutilisable envoie les données sur l'appareil de lecture une fois toutes les 5 minutes.

L'appareil de lecture permet un suivi des tendances de la glycémie.

Depuis 2017, les Canadiens atteints de diabète âgés de 18 ans et plus qui disposent d'au moins 2 années d'expérience dans l'autogestion de leur diabète ont accès au FreeStyle Libre^{MC}. Aucun jumelage avec une pompe n'est toutefois possible avec le FreeStyle Libre^{MC}.

5. RÉSULTATS – EFFICACITÉ, INNOCUITÉ ET QUALITÉ DE VIE

5.1 Données comparatives avec les mesures de glycémie capillaire tirées de la littérature scientifique

5.1.1 Description des études repérées

a. Études comparant le Dexcom à la mesure de glycémie capillaire

Pour la période de 2014 à 2019, plusieurs études ont été repérées dont 7 publications issues de 3 ECR, soit DIAMOND [Beck *et al.*, 2017a], GOLD [Lind *et al.*, 2017] et HypoDE [Heinemann *et al.*, 2018], qui ont été retenues pour l'analyse de la valeur thérapeutique (efficacité, innocuité et qualité de vie) associée au Dexcom. Ces ECR ont été effectués avec des versions antérieures du Dexcom G6, soit le G4 ou le G5. Aucun ECR utilisant le G6 n'a été répertorié. Étant donné que le G6 possède une efficacité et une innocuité jugées équivalentes à celles de ses prédécesseurs [Welsh *et al.*, 2019; Shah *et al.*, 2018; Laffel, 2016], les données cliniques de ceux-ci ont été considérées dans la présente évaluation.

L'étude pivot DIAMOND a porté sur le Dexcom G5 (G4 avec logiciel 505) et elle a été menée auprès de 158 patients DT1 de 25 ans et plus, avec multi-injections d'insuline (≥ 3 injections par jour) et chez qui le contrôle glycémique était sous-optimal; elle a été financée par le fabricant et a mené à quatre publications [Billings *et al.*, 2018; Beck *et al.*, 2017a; Polonsky *et al.*, 2017; Riddlesworth *et al.*, 2017]. La durée de l'intervention était de 6 mois et elle s'est déroulée dans différents centres américains; les données ont été collectées avec l'appareil de MGC en mode masqué pendant les 14 jours précédant le début de l'étude et ensuite, pour le groupe témoin, aux semaines 11 et 23; les groupes « intervention » et « témoin » étaient suivis en parallèle.

L'ECR croisé GOLD a mené à 2 publications indépendantes du fabricant [Olafsdottir *et al.*, 2018; Lind *et al.*, 2017] et a été effectué en Suède auprès de 161 patients adultes DT1 traités avec de multi-injections d'insuline et ayant une HbA1c $\geq 7,5$ %. La durée totale de l'étude était de 69 semaines : 2 périodes de 26 semaines intercalées par une période de sevrage de 17 semaines; le Dexcom G4 a été utilisé en mode masqué pendant 14 jours avant le début de l'intervention (tous) et à la fin de chacune des périodes d'intervention (témoins) et de sevrage (tous); pendant la période de sevrage, les participants ont tous utilisé le monitoring par glycémie capillaire.

L'étude HypoDE [Heinemann *et al.*, 2018], financée par le fabricant, a été menée en Allemagne pendant 26 semaines auprès de 149 adultes DT1 qui présentaient des risques élevés d'hypoglycémie grave; tous les patients ont porté le Dexcom G5 (G4 avec logiciel 505) en mode masqué pendant 4 semaines avant la répartition aléatoire (*randomisation*), et les participants témoins l'ont porté à nouveau pendant les 4 dernières semaines de l'étude (sem. 22 à 26).

Les trois essais cliniques ont prodigué une formation spécifique à l'utilisation et à l'interprétation des données générées par le Dexcom aux individus sélectionnés aléatoirement dans les groupes d'intervention. De plus, lors des visites médicales de suivi, les professionnels étaient invités à analyser rétrospectivement les rapports du Dexcom des patients dans le but de faire, si pertinent, les modifications nécessaires au traitement.

L'utilisation du Dexcom chez la population pédiatrique a été homologuée sur la base de données de fiabilité. Aucune étude effectuée auprès d'une clientèle pédiatrique utilisant le Dexcom n'a été répertoriée. Les résultats des études sont présentés à l'annexe J.

5.1.2 Qualité des études répertoriées (annexes C et D)

Deux professionnelles de l'équipe ont évalué les risques de biais des études à l'aide de l'outil RoB 2.0⁶. Le choix du comparateur, les mesures de glycémie par prélèvement capillaire, est adéquat. Dans tous les cas, les caractéristiques de base des participants sont similaires et détaillées dans les études. Les résultats d'évaluation des risques de biais sont présentés à l'annexe C. Le principal biais de ces études réside dans le fait que l'intervention n'était pas masquée pour les participants, les intervenants ou le personnel de recherche. Ce biais suscite notamment un questionnement quant à la validité des mesures subjectives impliquant un jugement de la part de l'observateur telles que la qualité de vie et la satisfaction par rapport au traitement. Il est par conséquent possible que l'effet de ces variables ait été surestimé chez les participants du groupe intervention. La dépendance par rapport à l'appareil à l'étude pour l'obtention des données servant à son évaluation et le financement par le fabricant de deux études sur trois constituent des limites importantes. Enfin, la courte durée du suivi des études, qui limite la prise en considération de la fatigue potentielle associée à l'utilisation du dispositif, constitue une importante limite.

5.2 Données cliniques comparatives avec les mesures de glycémie capillaire

5.2.1 Hémoglobine glyquée

Résultats des ECR retenus

Les changements observés dans les taux d'HbA1c entre le début et la fin des études sont résumés dans le tableau 10.

Les études effectuées auprès de patients DT1 traités par MII et qui présentaient une HbA1c initiale sous-optimale (moyenne d'environ 8,5 %) ont révélé un effet significatif du Dexcom pour diminuer cette variable au cours de la période d'étude comparativement au monitoring usuel [Beck *et al.*, 2017a; Lind *et al.*, 2017]. Dans ces études, les changements dans l'HbA1c allaient de - 0,47 à - 0,6 % sur une durée de 6 mois. L'étude de Beck [2017a] rapporte que 18 % des participants qui ont utilisé la MGC ont vu à la fin de l'étude leur

⁶. Medical Research Council (MRC). A revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2) [site Web]. Disponible à : <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool>.

HbA1c abaissée à des niveaux $\leq 7\%$ tandis que seulement 4 % des participants du groupe témoin ont atteint ce niveau. Les résultats de Billings [2018] montrent que l'ampleur de la diminution de l'HbA1c avec la MGC était proportionnelle à la valeur initiale de cette variable. Dans l'étude de Lind [2017], l'HbA1c était réduite de 0,46 % chez les patients qui avaient utilisé la MGC pendant plus de 70 % du temps. Aucun effet sur l'HbA1c n'a été observé chez ceux qui l'utilisaient moins de 70 % du temps.

En contrepartie, chez des individus avec une glycémie bien contrôlée, mais à risque élevé d'hypoglycémie grave, l'utilisation du Dexcom pendant six mois n'a pas affecté l'HbA1c [Heinemann *et al.*, 2018]. D'ailleurs, dans cette étude, le changement dans l'HbA1c ne constituait pas une donnée primaire.

Tableau 10 Changement dans HbA1c (%) chez des patients DT1 traités avec MII

Étude (auteur, année)	Changement moyen du groupe intervention (DS ou 95 % IC) N = patients analysés	Changement moyen du groupe témoin (DS ou 95 % IC) N = patients analysés	Différence (ajustée)	Valeur de P
DIAMOND [Beck <i>et al.</i> , 2017a]	- 1 (0,8) N = 105	- 0,4 (0,7) N = 53	- 0,6 (- 0,8 à - 0,3)	< 0,001
GOLD [Lind <i>et al.</i> , 2017]	- 0,57 N = 142	- 0,1 N = 142	- 0,46 (- 0,53 à - 0,41)	< 0,001
HypoDE [Heinemann <i>et al.</i> , 2018]	- 0,2* N = 75	- 0,1* N = 66	0,03	0,66

*Estimation (aucun changement moyen n'est rapporté).

Autres études

Les participants de l'étude originale DIAMOND [Beck *et al.*, 2017a] ont poursuivi l'utilisation de la MGC pendant une période additionnelle de 26 semaines, ce qui a permis de démontrer que la baisse de l'HbA1c qui a été observée avec l'utilisation de la MGC dans l'étude originale DIAMOND se maintenait à 52 semaines [Beck *et al.*, 2017b].

Parmi les études cliniques prospectives non *randomisées* menées en contexte réel, l'étude COMISAIR de Soupal [2016] montre que les groupes de patients DT1 chez qui le contrôle glycémique était non optimal et qui ont utilisé le Dexcom G4 (avec ou sans pompe à insuline) pendant 52 semaines ont vu leur HbA1c diminuer comparativement au groupe traité par multi-injections d'insuline avec test de glycémie capillaire. Les résultats de COMISAIR-2 [Soupal *et al.*, 2020] montrent qu'après 3 ans d'utilisation de la MGC la diminution de l'HbA1c était toujours soutenue et significativement plus grande que chez les groupes utilisant le test de glycémie capillaire (HbA1c 7 % vs 7,9 %). Une étude belge [Charleer *et al.*, 2018] aussi effectuée en contexte réel (*real world study*) a observé pendant 12 mois une diminution de l'HbA1c chez 515 adultes DT1 dotés d'une pompe à insuline et qui ont été admis à un programme de remboursement public d'un appareil de MGC. Les individus qui présentaient initialement un contrôle glycémique insuffisant ont vu leur HbA1c diminuée davantage après 12 mois tandis que ceux qui ont utilisé la MGC en raison de leur hypoglycémie ont vu leur HbA1c réduite de façon moins marquée.

Même si, au cours des dernières années, une utilisation accrue de la technologie de MGC a été rapportée par les résultats du registre américain *T1D Exchange*, le taux d'HbA1c a augmenté entre les périodes 2010-2012 et 2016-2018 [Foster *et al.*, 2018]. De plus, bien que l'HbA1c soit globalement inférieure chez les utilisateurs de MGC lorsqu'on les compare aux non-utilisateurs, on observe tout de même une augmentation de cet indicateur du contrôle glycémique dans les 2 groupes au cours de ces 6 années. Selon les données du plus récent registre, seulement 17 % des DT1 de moins de 18 ans et 21 % des DT1 adultes atteignaient l'HbA1c cible [Foster *et al.*, 2019].

En 2014, les données du même registre américain suggéraient que l'utilisation de la MGC, bien que non répandue, était associée à une diminution significative de l'HbA1c dans certains groupes d'âge (< 13 ans et ≥ 26 ans) spécifiquement lorsque le dispositif était utilisé fréquemment [Wong *et al.*, 2014]. Notons que, parmi les participants-utilisateurs du Dexcom (version G4) au début de l'étude, 41 % en ont cessé l'utilisation au cours de l'année.

Diminution de l'HbA1c de 0,47 % à 0,6 % après 6 mois d'utilisation
chez les sujets dont la gestion glycémique était sous-optimale

Niveau de preuve modéré

5.2.2 Valeurs de glucose

Résultats des ECR retenus

Variabilité glycémique

Les résultats de trois études qui ont mesuré la variabilité glycémique (% calculé à partir du coefficient de variation) sont présentés dans le tableau 11. Les trois publications sont en faveur du Dexcom pour cette variable comparativement à la glycémie capillaire. En effet, pour les patients DT1 traités par MII, on constate une diminution de la variabilité glycémique à la suite de l'utilisation de ce dispositif pendant 6 mois, et ce, indépendamment du statut initial de gestion du diabète de ces patients ([Heinemann *et al.*, 2018; Olafsdottir *et al.*, 2018; Beck *et al.*, 2017a]).

Tableau 11 Changement dans la variabilité glycémique chez des patients DT1 traités avec MII

Étude (auteur, année)	Changement moyen du groupe intervention (DS ou 95% IC) N = patients analysés	Changement moyen du groupe témoin (DS ou 95 % IC) N = patients analysés	Différence (ajustée)	Valeur de P
DIAMOND [Beck <i>et al.</i> , 2017a]	- 4 %* N = 103	0 %* N = 53	- 4 %	0,001
HypoDE [Heinemann <i>et al.</i> , 2018]	- 5,2 %* N = 75	0,6 %* N = 66	- 6,2 %	< 0,0001
GOLD [Olafsdottir <i>et al.</i> , 2018]	n.d. N = 123	n.d. N = 123	- 4 %† (jour) - 4 %† (nuit)	< 0,001

*Estimation (aucun changement moyen n'est rapporté dans l'étude); † % calculé à partir du coefficient de variation; n.d. : non disponible.

Temps dans la cible glycémique (3,9-10,0 mmol/L)

Les résultats des études qui ont mesuré le temps passé dans la zone euglycémique sont présentés dans le tableau 12.

Les patients qui n'arrivent pas à un contrôle non optimal de leur glycémie semblent bénéficier de l'utilisation du Dexcom pour augmenter de manière significative le temps passé dans la cible glycémique [Beck *et al.*, 2017a]. Par contre, chez des patients DT1 qui sont à risque d'hypoglycémie grave ou qui présentent une incapacité à percevoir l'hypoglycémie, le Dexcom n'a pas d'effet sur cette variable [Heinemann *et al.*, 2018].

Tableau 12 Changement du temps (min) dans la cible glycémique 3,9-10,0 mmol/L chez des patients DT1 traités avec MII

Étude (auteur, année)	Changement moyen du groupe intervention (DS ou 95 % IC) N = patients analysés	Changement moyen du groupe témoin (DS ou 95 % IC) N = patients analysés	Différence (ajustée)	Valeur de P
DIAMOND [Beck <i>et al.</i> , 2017a]	+ 76 N = 103	0 N = 53	77	0,005
HypoDE [Heinemann <i>et al.</i> , 2018]	+ 11 N = 75	- 36,8 N = 66	44,9	0,0513

*Estimation (aucune différence n'est rapportée).

Temps dans la zone hypoglycémique

Le tableau 13 résume les résultats portant sur le temps passé dans la zone hypoglycémique.

Tous les résultats obtenus chez les DT1 favorisent l'utilisation du système de MGC, comparativement à la mesure de glycémie capillaire, pour diminuer significativement le temps passé en zone hypoglycémique pendant une journée [Heinemann *et al.*, 2018;

Beck *et al.*, 2017a; Lind *et al.*, 2017]. L'effet bénéfique de la technologie est également perçu pendant la nuit pour diminuer le temps passé avec un taux de glucose < 3,9 mmol/L [Olafsdottir *et al.*, 2018; Beck *et al.*, 2017a].

Tableau 13 Temps passé en hypoglycémie

Étude (auteur, année)	Variabiles	Intervention à 24 sem. N = patients analysés	Groupe témoin à 24 sem. N = patients analysés	Différence (ajustée)	Valeur de p
DIAMOND [Beck <i>et al.</i> , 2017a]	Temps médian < 3,9 mmol/L, min/j	43 N = 103	80 N = 53	n.d.	0,002
	% temps nocturne < 3,9 mmol/L (8 h)	1,8 %	5,2 %	n.d.	0,003
	Temps médian < 3,3 mmol/L, min/j	20	40	n.d.	0,002
	Temps médian < 2,8 mmol/L, min/j	6	20	n.d.	0,001
HypoDE [Heinemann <i>et al.</i> , 2018]	Temps médian < 3,9 mmol/L, min/j	23,9 N = 75	92,2 N = 66	n.d.	< 0,0001
	Temps médian < 3,0 mmol/L, min/j	3,8	32,9	n.d.	< 0,0001
	% temps < 3,9 mmol/L	1,6 %	6,4 %	n.d.	< 0,0001
	% temps < 3,0 mmol/L	0,3 %	2,5 %	n.d.	< 0,0001
GOLD [Olafsdottir <i>et al.</i> , 2018; Lind <i>et al.</i> , 2017]	% temps jour < 3,9 mmol/L (16 h)	2,81 N = 123	4,77 N = 123	- 1,93	< 0,001
	% temps nocturne < 3,9 mmol/L (8 h)	2,63	4,74	- 2,11	< 0,001
	% temps jour < 3,0 mmol/L (16 h)	0,77	1,77	- 1,00	< 0,001
	% temps nocturne < 3,0 mmol/L (8 h)	0,80	2,08	- 1,29	< 0,001

Nombre d'événements d'hypoglycémie

Un événement d'hypoglycémie non grave est constitué d'une série d'au moins deux valeurs de glucose $\leq 3,9$ mmol/L lues par le capteur et qui persiste pendant un minimum de 20 minutes. De façon similaire au temps passé avec un taux de glucose inférieur à 3,9 mmol/L, le nombre total d'événements d'hypoglycémie (symptomatique et non symptomatique) est diminué chez les participants qui ont utilisé le Dexcom pour la surveillance du glucose, et ce, tant pendant la journée [Heinemann *et al.*, 2018; Olafsdottir *et al.*, 2018; Riddlesworth *et al.*, 2017] que pendant la nuit [Heinemann *et al.*, 2018; Olafsdottir *et al.*, 2018].

Tableau 14 Nombre d'événements d'hypoglycémie

Étude (auteur, année)	Variables	Intervention à 24 sem. N = patients analysés	Groupe-témoin à 24 sem. N = patients analysés	Différence (ajustée)	Valeur de p
HypoDE [Heinemann <i>et al.</i> , 2018]	Événements/28 jours ≤ 3,0 mmol/L	3,5 N = 75	13,7 N = 66	0,28 [£]	< 0,0001
	Événements nocturnes/28 jours ≤ 3,0 mmol/L	1,0 N = 75	2,7 N = 66	0,35 [£]	< 0,0001
DIAMOND [Riddlesworth <i>et al.</i> , 2017]	Événements/24 h	0,16 N = 103	0,30 N = 53	- 0,08	P = 0,03
GOLD [Olafsdottir <i>et al.</i> , 2018]	Événements diurnes (16 h)/14 jours	3,25 N = 123	5,17 N = 123	- 1,90	< 0,001
	Événements nocturnes (8 h)/14 jours	1,33 N = 123	2,14 N = 123	- 0,83	P = 0,001

[£]rapport de taux d'incidence ajusté selon le temps 0

Temps dans la zone hyperglycémique

Les études qui ont mesuré le temps passé en hyperglycémie rapportent une diminution significative chez les patients DT1 avec un équilibre glycémique « préalable » insuffisant (HbA1c ~ 8,6 mmol/L) [Beck *et al.*, 2017a]. Toutefois, aucun effet n'est observé chez les patients DT1 avec une glycémie bien équilibrée, mais à risque d'hypoglycémie grave [Heinemann *et al.*, 2018].

Tableau 15 Temps passé en hyperglycémie

Étude (auteur, année)	Variables	Intervention à 24 sem. N = patients analysés	Groupe témoin à 24 sem. N = patients analysés	Différence (ajustée)	Valeur de p
DIAMOND [Beck <i>et al.</i> , 2017a]	Temps > 10,0 mmol/L (min/j)	638 N = 103	740 N = 53	n.d.	0,03
HypoDE [Heinemann <i>et al.</i> , 2018]	Temps > 10,0 mmol/L (min/j)	558,6 N = 75	509,1 N = 66	n.d.	0,4744

Autres études

Des résultats obtenus en condition de vie réelle montrent une diminution du temps passé en zone hypoglycémique après l'utilisation d'une MGC pendant 12 mois. Cette diminution était indépendante de l'HbA1c initiale des individus, de la fréquence des épisodes d'hypoglycémie ou de leur contrôle glycémique [Charleer *et al.*, 2018]. La variabilité glycémique a diminué de 0,8 % après 12 mois ($p = 0,02$).

Dans une autre étude menée en condition de vie réelle, les valeurs de glucose de 1 424 patients diabétiques qui ont fait la transition du Dexcom G5 vers le G6 ont été analysées sur une période de 30 jours [Puhr *et al.*, 2019]. La transition vers le G6 était

associée à une diminution significative du temps passé en hypo ou en hyperglycémie. Le temps dans la cible glycémique s'est également amélioré chez les utilisateurs du G6 qui ont fixé leurs paramètres d'alerte à 3,9 mmol/L.

Des améliorations ont été observées à la suite de l'utilisation de l'appareil pour les paramètres de variabilité glycémique, de temps passé dans la cible glycémique et de temps passé dans la zone d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie. Il s'agit toutefois de nouveaux paramètres pour lesquels la portée des résultats devra être confirmée.

Niveau de preuve de très faible (zone hyperglycémique) à modéré

Une diminution du nombre d'événements d'hypoglycémie non grave détectés par l'appareil a été observée. Ce nombre comprend les événements non ressentis par le sujet.

Niveau de preuve faible

5.2.3 Événements d'hypoglycémie grave

Seulement deux études rapportent des événements graves dans le contexte de l'efficacité clinique des appareils de glycémie Dexcom. Les événements ont été observés auprès de populations différentes de patients : contrôle glycémique non optimal et à risque d'hypoglycémie grave [Heinemann *et al.*, 2018; Beck *et al.*, 2017a]. Seuls les patients à risque d'hypoglycémie grave ou qui présentaient une incapacité à détecter l'hypoglycémie ont bénéficié de la technologie pour diminuer le nombre d'événements graves [Heinemann *et al.*, 2018]. Toutefois, dans cette étude, seuls les événements graves ne nécessitant pas d'aide médicale se sont avérés significatifs. Une troisième étude rapporte le nombre d'événements d'hypoglycémie grave, mais elle présente ceux-ci comme étant des événements indésirables [Olafsdottir *et al.*, 2018]. Les statistiques liées à ces résultats et les interprétations possibles sont donc limitées.

Tableau 16 Événements d'hypoglycémie grave

Étude (auteur, année)	Variables	Intervention à 24 sem. N = patients analysés	Groupe témoin à 24 sem. N = patients analysés	Différence (ajustée)	Valeur de p
DIAMOND [Beck <i>et al.</i> , 2017a]	N ^{bre} événements hypoglycémie grave	2 N = 103	2 N = 53	0	n.d.
HypoDE [Heinemann <i>et al.</i> , 2018]	Événements hypoglycémie grave (taux/an)	0,64	1,18	n.d.	0,0247
	n/N	24/75	39/66		
	Événements hypoglycémie grave, avec aide médicale (taux/an)	0,13	0,09	n.d.	0,5879
	n/N	5/75	3/66		
	Événements hypoglycémie grave, sans aide médicale (taux/an)	0,51	1,09	n.d.	0,0071
	n/N	19/75	36/66		
Étude (auteur, année)	Variables	Intervention à 26 sem. N = patients analysés	Groupe témoin à 26 sem. N = patients analysés	Différence (ajustée)	Valeur de p
GOLD [Olafsdottir <i>et al.</i> , 2018]	N ^{bre} événements hypoglycémie grave	1 N = 123	5 N = 123	4	n.d.

Autres études

Dans une étude en condition de vie réelle menée en Belgique [Charleer *et al.*, 2018], le nombre d'individus admis à l'hôpital ou à l'urgence en raison d'une hypoglycémie grave et/ou d'une acidocétose a diminué significativement pendant l'année d'application du programme. Le nombre moyen des admissions à l'hôpital a été significativement réduit, avec les plus grands bénéfices observés pour les admissions liées à l'hypoglycémie. Des résultats similaires ont été obtenus dans une étude américaine portant sur 74 patients DT1. Les participants qui ont utilisé le dispositif presque tous les jours pendant un an ont rapporté une réduction de 86 % de l'incidence d'événements urgents nécessitant des soins médicaux [Chamberlain *et al.*, 2015].

À l'opposé, aucun effet sur les événements d'hypoglycémie grave n'a été observé dans l'étude de Wong menée auprès de DT1 utilisateurs de MGC enregistrés au registre de T1D *Exchange clinic registry* [Wong *et al.*, 2014]. Le même constat a été observé dans l'étude observationnelle croisée de Lin menée auprès de 135 utilisateurs de Dexcom, G5, G6 ou Guardian Sensor [Lin *et al.*, 2019]. En effet, malgré l'utilisation d'une MGC, 24,5 % des patients ont rapporté avoir eu au moins un événement d'hypoglycémie grave au cours des 6 mois précédents.

Une réduction du nombre d'événements d'hypoglycémie grave a été observée seulement chez les patients à risque d'hypoglycémie grave ou qui ne ressentaient pas les symptômes de l'hypoglycémie.

Niveau de preuve faible

5.2.4 Innocuité

Résultats des ECR retenus

Outre les résultats d'hypoglycémie grave rapportés précédemment, les données sur l'innocuité rapportées pour les appareils Dexcom de la série G (G4, G4 logiciel 505 et G5) concernaient la fréquence des événements d'acidocétose ainsi que tout autre événement indésirable rapporté au cours des études. Aucun événement d'acidocétose n'est survenu durant les deux études qui ont évalué ce paramètre, qui ont porté sur 261 sujets dans le groupe MGC et 204 dans le groupe d'autosurveillance du glucose sanguin (ASGC) [Beck *et al.*, 2017a; Lind *et al.*, 2017]. Par ailleurs, des événements indésirables de faible intensité ont rarement été observés; ils consistaient en de faibles irritations cutanées, en érythème ou en œdème au site d'adhésion du capteur.

Tableau 17 Événements indésirables (EI)

Études ECR	Acidocétose, n		EI graves, événements/patients	
	MGC	ASGC	MGC	ASGC
Dexcom G4				
Lind <i>et al.</i> , 2017	0 N = 142	0 N = 142	9/7	9/3
Olafsdottir <i>et al.</i> , 2018	n.d.	n.d.	Aucune différence entre les groupes	
Dexcom G4 + logiciel 505 (G5)				
Beck <i>et al.</i> , 2017a	0 N = 105	0 N = 52	3*/2	0/0
Dexcom G5				
Heinemann <i>et al.</i> , 2018	n.d. N = 66	n.d. N = 55	6*/n.d.	5*/n.d.

*Non lié au traitement

Sigles : ASGS : autosurveillance du glucose sanguin; MGC : mesure du glucose en continu; EI : événement indésirable; n.d.: non disponible.

Autres études

En plus des études avec un devis *randomisé*, cinq études observationnelles rapportent des résultats sur l'innocuité des appareils Dexcom de la série G (G4, G4 avec logiciel 505 et G6). Le nombre de cas d'acidocétose et d'EI graves rapporté est limité.

Des événements indésirables de faible intensité ont été rapportés (irritations cutanées, érythème ou œdème au site d'adhésion du capteur), mais ce, rarement

Niveau de preuve très faible

5.2.5 Satisfaction, détresse face à la maladie/hypoglycémie et qualité de vie

Résultats des ECR retenus

5.2.5.1 Satisfaction à l'égard de la technologie

La satisfaction ou la convenance liée à l'expérience d'utilisation du Dexcom, mesurée par le questionnaire DTSQ (*Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*) ou par le CGM-SAT survey (*Continuous Glucose Monitoring-Satisfaction Survey*) qui évalue les bénéfices et les tracas associés au port d'un système de surveillance MGC, était élevée selon les participants des trois ECR [Beck *et al.*, 2017a; Lind *et al.*, 2017; Heinemann *et al.*, 2015].

Cette satisfaction à l'égard de la technologie se traduit par une utilisation fréquente et continue de la MGC chez les sujets des études. En effet, parmi les 102 participants du groupe Dexcom qui ont complété l'étude DIAMOND [Beck *et al.*, 2017a], l'utilisation médiane du dispositif était de 7,0 jours/semaine à 4, 12 et 24 semaines; 2 participants (2 %) ont cessé l'utilisation de la MGC avant la visite de la semaine 24. Durant le 6^e mois (semaines 21 à 24), l'utilisation du Dexcom était de 6 jours et plus pour 93 % des participants. Le temps d'utilisation du Dexcom était de 87,8 % pendant l'étude GOLD [Lind *et al.*, 2017]. L'étude HypoDE montre un taux d'utilisation du capteur de 90,7 % au cours des jours évalués (4 semaines avant la répartition aléatoire, 30 jours avant les visites de la 12^e et 26^e semaines).

5.2.5.2 Détresse associée au diabète

L'échelle de détresse liée au diabète (*Diabetes Distress Scale*; DDS) fait référence au stress émotionnel et cognitif causé par la gestion quotidienne du diabète. Celle-ci, mesurée dans les études DIAMOND et HypoDE avec l'échelle DDS, suggère une diminution statistiquement significative de ce paramètre avec l'utilisation de la MGC selon l'étude DIAMOND seulement (DDS totale pour Dexcom à 24 sem. = 1,61 ± 0,48 et 1,78 ± 0,65 pour le groupe témoin, p = 0,03). Toutefois, dans un contexte clinique, des résultats moyens totaux < 2 obtenus sur cette échelle suggèrent que peu ou pas de détresse n'est associée au diabète [Fisher *et al.*, 2012].

La peur associée à l'hypoglycémie indiquée par l'*Hypoglycemia Fear Survey* (HFS) a quant à elle été mesurée dans les trois ECR, et aucun effet significatif de l'utilisation du Dexcom n'a été démontré comparativement à la méthode usuelle de surveillance du glucose.

5.2.5.3 Qualité de vie

Les bénéfices observés relativement à la satisfaction par rapport au traitement et la détresse liée au diabète ne se sont pas traduits par un effet significatif sur la qualité de vie des patients qui ont porté le dispositif, tel que mesuré avec le questionnaire EQ-5D. En effet, les résultats de l'EQ-5D ne diffèrent pas entre les groupes des études GOLD (Dexcom : 0,89 vs témoin : 0,88) et HypoDE (Dexcom : 1,00 vs témoin : 1,00). Dans la publication de Polonsky [2017], les auteurs tentent de relier la satisfaction associée à l'utilisation du Dexcom mesurée par le CGM-SAT à plusieurs indices génériques de la qualité de vie (WHO-5, EQ-5D, DDS, HFS) et à différents paramètres glycémiques. Cependant, l'opacité de la méthodologie appliquée limite l'interprétation de ces résultats.

Le bien-être mental évalué par l'échelle psychométrique WHO-5 (*World Health Organisation-Five Well-Being Index*) a été mesuré chez les participants des études GOLD et DIAMOND. Seule l'étude GOLD a montré un effet bénéfique du Dexcom sur le bien-être mental de ses utilisateurs comparativement au groupe témoin.

Autres études

L'étude de Wong [2014] montre un taux élevé d'abandon après un an d'utilisation de la MGC (41 %), principalement en raison de problèmes ou de la sensation d'inconfort associés au port du capteur, de problèmes techniques ou d'un souci lié à la fiabilité de l'appareil (pour 25 % des individus). Toutefois, les systèmes de MGC utilisés dans cette étude sont de générations antérieures. Par conséquent, les difficultés rapportées pourraient être de moindre importance avec les nouvelles générations de MGC.

L'étude en conditions de vie réelles de Charleer [2018] rapporte, parallèlement au déclin de la peur de l'hypoglycémie, une diminution de l'absentéisme au travail et une augmentation de la QoL (qualité de vie) avec le remboursement de la MGC.

Les expériences rapportées par les utilisateurs de la MGC et leur entourage sont globalement très positives. Les patients perçoivent que les dispositifs de MGC procurent d'importants bénéfices sur les plans social, émotionnel et médical dans le traitement du diabète de type 1, et de façon plus spécifique pour les enfants [HQO, 2018].

Les principales raisons de l'abandon de la MGC sont : la fatigue liée aux alertes/alarme, la sensation d'inconfort causée par le port du capteur, les problèmes d'insertion/adhésion du capteur, le mal fonctionnement de l'appareil, les préoccupations au sujet de la fiabilité de l'appareil, l'interférence avec les activités et des réactions cutanées [Rodbard, 2016; Wong *et al.*, 2014].

Le taux de satisfaction à l'égard de l'appareil est élevé

- L'amélioration, associée à l'appareil, des scores de détresse liés au diabète va de négligeable à modeste
 - Aucun effet sur la peur de l'hypoglycémie
- L'utilisation de l'appareil n'a pas permis d'améliorer les scores de qualité de vie tels qu'évalués par le questionnaire EQ-5D

Niveau de preuve très faible

5.3 Données comparatives avec le dispositif **Système Flash de surveillance du glucose**

Le FreeStyle Libre^{MC} (Abbott) est inscrit sur la Liste du régime général d'assurance médicaments (RGAM) à la section des médicaments d'exception depuis juillet 2019. Compte tenu de la reconnaissance par l'INESSS, en octobre 2018, de la non-supériorité du FreeStyle Libre^{MC} comparativement aux tests de glycémie capillaire [INESSS, 2018], nous présentons ici, à titre informatif, les résultats comparatifs obtenus entre le FreeStyle Libre^{MC} et le Dexcom G5^{MC}.

Un ECR et sa prolongation effectués auprès d'adultes DT1 ont été répertoriés [Reddy *et al.*, 2018a; Reddy *et al.*, 2018b]. Au début de la première étude, 40 patients à haut risque d'hypoglycémie grave ont été répartis aléatoirement en 2 groupes (Dexcom G4 avec logiciel 505 et FreeStyle) après une période de 2 semaines d'utilisation en aveugle du Dexcom et ils ont ensuite été suivis pendant 8 semaines. L'objectif principal était de mesurer la différence de traitement dans le temps passé en hypoglycémie (< 3,3 mmol/L). Après la première étude, les participants ont été invités à poursuivre avec le Dexcom pour 8 autres semaines, indépendamment du dispositif avec lequel ils avaient été antérieurement répartis. Pour cette phase d'extension, 4 participants du groupe initial attribué au Dexcom ont abandonné l'étude. Tous les patients qui avaient été assignés au FreeStyle ont poursuivi l'étude avec le Dexcom (Groupe Dexcom = 16 patients et groupe FreeStyle-Dexcom = 20 patients). L'objectif de cette deuxième étude était d'évaluer les conséquences sur les variables glycémiques du passage du FreeStyle au Dexcom ou encore de juger de l'incidence d'une utilisation étendue du Dexcom (pendant 16 semaines). Les deux études ont été financées par Dexcom.

Les résultats de l'ECR montrent qu'après 8 semaines le temps passé avec un taux de glucose inférieur à 3,3 mmol/L était significativement moindre avec le Dexcom alors qu'il est passé de 4,5 % à 2,4 % vs 6,7 % à 6,8 % avec le FreeStyle, $p = 0,006$ [Reddy *et al.*, 2018b]. Le port du Dexcom a eu des effets similaires pour les épisodes d'hypoglycémie nocturne : le temps médian passé en hypoglycémie nocturne est passé de 6,1 % à 1,4 % vs de 8,3 % à 8,8 % avec le FreeStyle. À la fin de l'étude, les participants du groupe Dexcom ont aussi vu augmenter davantage le temps passé dans la cible glycémique comparativement à ceux qui avaient utilisé le FreeStyle (50,2 % à 65,9 % vs 54,1 % vs 60,0 %, respectivement, $p = 0,05$). Aucun des deux dispositifs n'a eu d'effet sur l'HbA1c de ces participants ni sur les résultats du test GOLD. Toutefois, la peur de l'hypoglycémie a

été réduite avec l'utilisation du Dexcom comparativement au FreeStyle ($p = 0,02$). Aucun épisode d'hypoglycémie grave n'a été rapporté pendant la durée de l'étude.

Les résultats de la phase de prolongation suggèrent que la transition du Système Flash vers le Dexcom a eu des effets significatifs sur les variables glycémiques (temps dans la cible et temps en zone hypoglycémique). L'utilisation du Dexcom pendant une période de 16 semaines a maintenu les effets bénéfiques observés chez cette population à risque [Reddy *et al.*, 2018a].

Tableau 18 Comparaison du Dexcom G5 avec le dispositif Système Flash de surveillance du glucose

Paramètre	Résultats [Reddy <i>et al.</i> , 2018b]				Résultats [Reddy <i>et al.</i> , 2018a]		Valeur p
	Temps 0		Temps 8 sem.		Temps 16 sem.		
	Dexcom G5 ^{MC} N = 20	FreeStyle Libre ^{MC} N = 20	Dexcom G5 ^{MC} N = 20	FreeStyle Libre ^{MC} N = 20	Dexcom /Dexcom N = 16	FreeStyle/ Dexcom N = 20	
HbA1c (%)							
Phase initiale	7,4	7,2	7,1	6,8			0,91
Phase extension			7,1	6,8	6,9	6,9	0,49
% Temps médian dans la cible de glycémie (3,9-10 mmol/L)							
Phase initiale	50,2	54,1	65,9	60,0			0,05
Phase extension			65,9	60,0	64,9	67,4	0,04
% Temps médian en hypoglycémie (< 3,3 mmol/L par 24 h)							
Phase initiale	4,5	6,7	2,4	6,8			0,006
Phase extension			2,3	6,8	2,1	1,5	< 0,001
% Temps médian en hypoglycémie (< 2,8 mmol/L par 24 h)							
Phase initiale	2,3	4,1	0,9	3,8			0,003
Phase extension			0,8	3,8	0,9	0,5	< 0,001 [†]
% Temps médian en hypoglycémie nocturne (< 3,3 mmol/L par 8 h)							
Phase initiale	6,1	8,3	1,4	8,8			< 0,001
% Temps médian en hypoglycémie nocturne (< 2,8 mmol/L par 8 h)							
Phase initiale	4,1	5,1	0,5	6,1			0,001
Qualité de vie - Hypoglycemia Fear Score							
Phase initiale	59,5	42,5	49,5	42,0			0,02
Phase extension			54,0	42,0	47,0	38,0	0,94 [†]
Hypoglycémie grave - Événements							
Phase initiale	0	0	0	0			

5.4 Données disponibles pour la population pédiatrique

Compte tenu de l'absence de données spécifiques au Dexcom pour la population pédiatrique, les études portant sur l'utilisation d'un appareil de MGC qui ont été menées auprès d'une population de moins de 18 ans ont été recensées et sont présentées ici pour fins de discussion. Par conséquent, la qualité de la preuve des résultats indiqués dans cette section est très faible. De plus, les dispositifs utilisés dans ces études sont des générations antérieures de MGC.

Une méta-analyse comprenant 11 ECR a été conduite en 2015. Ces ECR portaient sur des patients DT1 (adultes et enfants) et ils ont comparé l'utilisation de la MGC à un groupe témoin (généralement, la MGC en mode aveugle). Les résultats ne montrent aucun effet de l'utilisation de la MGC tant sur l'HbA1c que sur le temps passé en hypoglycémie et sur le nombre d'événements d'hypoglycémie des jeunes DT1 de moins de 15 ans [Benkhadra *et al.*, 2017]. Toutefois, il est important de mentionner que les épisodes d'hypoglycémie constituaient des variables secondaires pour plusieurs des études incluses dans cette méta-analyse.

Une analyse secondaire des résultats de la cohorte observée dans l'étude effectuée par la Fondation pour la recherche sur le diabète juvénile [JDRF, 2009] (incluse dans la méta-analyse de Benkhadra) montre que, bien que l'utilisation quasi journalière d'un système de MGC soit plus fréquente chez les adultes que chez les enfants ou les adolescents, des effets bénéfiques sur l'HbA1c ont été démontrés pour tous les groupes d'âge lorsque les capteurs étaient utilisés ≥ 6 jours/sem. [Beck *et al.*, 2009]. Cette association entre un haut taux d'utilisation des capteurs et l'HbA1c est également observée dans d'autres études [Battelino *et al.*, 2011; JDRF, 2010].

Une récente étude longitudinale, menée pendant une période de 2,5 ans auprès de 396 patients pour qui le diagnostic de DT1 était récent, parmi lesquels se trouvaient une majorité de jeunes de moins de 18 ans, montre que l'initiation à l'utilisation d'un dispositif de MGC au cours de l'année qui suivait le diagnostic était associée à un meilleur contrôle glycémique (7,7 % vs 9,2 %, MII + MGC vs MII seulement) et à moins de visites aux urgences liées au diabète ($p = 0,003$) [Mulinacci *et al.*, 2019] comparativement aux non-utilisateurs de la MGC.

Une étude en condition de vie réelle d'une durée de 12 mois menée auprès de 149 DT1 d'un âge moyen de 12 ans n'a observé aucun effet de l'utilisation de la MGC sur les différents paramètres glycémiques [Rachmiel *et al.*, 2015]. Cette étude montre également que le temps d'utilisation des capteurs a diminué au cours des 12 mois avec seulement 38 % des participants qui l'ont utilisé plus de 75 % du temps, et ce, malgré le contexte de remboursement public de ces dispositifs. Dans cette étude, une baisse de l'HbA1c de 0,27 % a été observée chez les utilisateurs assidus de la MGC tandis que les utilisateurs intermittents ont présenté une augmentation de 0,21 % de leur HbA1c ($p = 0,013$). Les utilisateurs assidus de cette étude étaient plus jeunes et présentaient, à la base, une plus grande fréquence d'utilisation du test de glycémie capillaire ($p = 0,011$).

Enfin, il existe peu de preuves cliniques concernant les jeunes de moins de 9 ans. Malgré une utilisation soutenue des dispositifs et la grande satisfaction parentale vis-à-vis du traitement, aucune amélioration du contrôle glycémique n'a été démontrée [Mauras *et al.*, 2012; Tsalikian *et al.*, 2012].

5.5 Données expérientielles et contextuelles

Des données qualitatives révèlent que les flèches de tendance du taux de glucose fourni par les appareils de MGC constituent les renseignements les plus appréciés des utilisateurs interrogés. Le téléchargement des données et leur analyse rétrospective avec

les intervenants cliniques pourraient favoriser le dialogue autour des enjeux de traitement. Enfin, il est rapporté que l'utilisation d'un dispositif de MGC faciliterait le rappel de l'administration de l'insuline et favoriserait un meilleur calcul de ses doses tout en améliorant la connaissance que le patient acquiert de lui-même et de sa maladie [Sorgard *et al.*, 2019; HQO, 2018; Lawton *et al.*, 2018]. Cependant, les résultats issus de la littérature et l'expérience des experts consultés sont sans équivoque à propos du lien existant entre l'efficacité clinique des MGC et le degré d'utilisation de l'appareil.

Des outils d'analyse des données de glycémie compilées par les appareils de MGC ont été développés par les fabricants et ils sont disponibles en ligne pour les patients et leur entourage. Ces outils offrent des interfaces conviviales pour faciliter le traitement des données, mais ils soulèvent des enjeux quant à la propriété des données biométriques partagées par les patients. En effet, ces renseignements, bien qu'anonymes, constituent une banque de données d'une valeur inestimable pour les fabricants. Il devient alors important de s'assurer que le patient est en mesure d'accorder un consentement libre et éclairé au partage de l'information qui le concerne lorsqu'il utilise les plateformes des fabricants.

Dans le but de réduire l'impact des différents désavantages de la MGC perçus par les patients et de maximiser l'efficacité de ces dispositifs, une éducation adéquate préalable à leur utilisation est jugée nécessaire. À cet effet, la collaboration de la famille du patient, de l'équipe traitante et des professionnels en milieu scolaire (professeurs, infirmières, éducatrices, etc.) est également souhaitable pour que l'entourage soit en mesure d'offrir son soutien. En outre, il est important de reconnaître les besoins psychosociaux des patients DT1 et ceux de leur famille. Cette technologie n'est pas adaptée à toutes les réalités. En effet, les appareils MGC demandent un engagement accru du patient et de son entourage dans le traitement pour en retirer le maximum de bénéfices. Il est également primordial d'établir des attentes réalistes pour les potentiels utilisateurs de la MGC et leur famille. Certains patients pourraient devoir être dirigés vers des ressources supplémentaires si on observe des barrières qui pourraient nuire à une utilisation optimale de ces dispositifs.

5.5.1 Perspectives des experts (cliniciens et patients)

Certains experts consultés étaient eux-mêmes des utilisateurs de la version G5 du Dexcom. Ils ont rapporté les bénéfices importants que l'appareil a eus quant à leur qualité de vie. Ils mentionnent notamment une diminution du niveau de stress et une amélioration de la qualité de leur sommeil. En effet, la présence d'une alarme permettrait au patient de dormir sans interruption en sachant qu'en cas d'événements d'hypoglycémie l'appareil les alertera. Certains professionnels de la santé mentionnent toutefois que les nombreuses alertes et l'alarme pourraient être un frein à l'utilisation du dispositif pour certains individus, notamment la population pédiatrique. Cependant, la possibilité, avec le G6, de personnaliser ou même de désactiver les alertes permettrait de limiter ces inconvénients.

Les avantages du Dexcom sont perçus notamment pour ses effets sur la durée et la sévérité des événements d'hypoglycémie. D'après les experts consultés, dont quelques

utilisateurs du G5, l'appareil permettrait de diminuer l'intensité des épisodes d'hypoglycémie sans toutefois basculer en état d'hyperglycémie. En présence d'une hypoglycémie, les utilisateurs du G5 ont la possibilité de réagir plus rapidement et ils seraient en mesure de réduire la durée des épisodes. D'après leur expérience personnelle, certains utilisateurs notent également que le Dexcom G5 permet de diminuer la fréquence des événements d'hypoglycémie nocturne grâce notamment aux alertes et à l'alarme. Pour certains, l'utilisation d'un appareil Dexcom a permis de déceler la présence d'événements d'hypoglycémie nocturne non repérés auparavant.

Lors de la consultation avec des experts, l'efficacité du Dexcom pour l'amélioration de la gestion du diabète chez des patients qui n'avaient pas un contrôle optimal de leur maladie a été reconnue. En effet, selon les cliniciens rencontrés, toute amélioration de l'HbA1c est bénéfique pour les patients, bien que ceux dont l'HbA1c est plus élevée perçoivent plus de bénéfices. Par ailleurs, pour les patients dont l'HbA1c est élevée, mais stable depuis longtemps, une légère diminution peut, selon eux, avoir des bénéfices importants. De plus, une diminution de l'HbA1c, même modeste, qui s'accompagnerait d'une réduction du nombre des événements d'hyperglycémie et de la variabilité glycémique, est considérée par les professionnels de la santé consultés comme une amélioration clinique importante qui aurait des bénéfices à long terme pour le patient.

Toutefois, les cliniciens rencontrés ont exprimé des réserves quant à l'utilisation de l'HbA1c comme indicateur d'un contrôle adéquat de la glycémie. D'autres personnes de la communauté scientifique sont également d'avis que la mesure de l'HbA1c ne reflète pas adéquatement la variabilité glycémique, notamment à court terme, ni l'exposition aux épisodes d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie [Bergental, 2018; Danne *et al.*, 2017]. Les données relatives au temps dans la cible glycémique, les mesures des événements d'hypoglycémie et la variabilité glycémique seraient des variables plus utiles pour évaluer et ajuster le traitement des patients dans le but d'assurer une gestion personnalisée du diabète. La compilation de ces données en contexte de vie réelle n'est toutefois possible que depuis l'avènement des technologies de MGC. Par ailleurs, comme la disponibilité de ces appareils est relativement récente, il manque des études permettant de relier les paramètres de variabilité glycémique et d'exposition à l'hypoglycémie et à l'hyperglycémie à des bénéfices à plus long terme comme la réduction des complications. Par conséquent, il est difficile de statuer sur la validité clinique de ces paramètres. Les avis partagés par la communauté scientifique soutiennent toutefois qu'une baisse de la variabilité glycémique, telle qu'observée auprès des deux populations de patients, ainsi qu'une exposition réduite aux épisodes d'hypoglycémie (surtout nocturne et grave) et d'hyperglycémie auront des retombées positives sur les personnes atteintes de DT1.

Des cliniciens ont également souligné que les données fournies par les appareils de MGC leur permettent une meilleure compréhension du profil glycémique de leurs patients et ainsi favorisent un ajustement plus proactif de leur traitement. Le partage des données avec des personnes de l'entourage pourrait, pour certains types de patients, constituer un élément incitatif pour améliorer le contrôle glycémique tandis que d'autres patients pourraient percevoir cette surveillance comme une intrusion et avoir l'impression d'être

épiés en permanence. La MGC présente également quelques enjeux pour la population adolescente. Notamment, certains adolescents préfèrent ne pas porter de capteur par peur que celui-ci ne soit visible et entraîne un jugement des pairs. D'autres patients ont rapporté des problèmes de perception de soi avec l'accumulation d'appareils à porter en permanence (pompe et MGC).

La prolongation de l'utilisation du capteur (2 à 3 semaines au lieu de 7 jours pour le capteur G5) est une méthode, semble-t-il, fréquemment employée et rapportée dans les échanges entre utilisateurs de Dexcom, qui pourrait comporter des enjeux de sécurité.

5.6 Recommandations des organismes d'intérêt

La majorité des organismes d'intérêt qui ont formulé des recommandations portant sur l'utilisation des MGC en reconnaissent les bénéfices pour certains patients et sous certaines conditions (tableau 19).

Tableau 19 Position des organismes d'intérêt

Population	Recommandation	
Association américaine du diabète - 2018 (traduction libre)		Niveau de preuve scientifique
Population pédiatrique DT1 [Chiang <i>et al.</i> , 2018]	L'utilisation d'un appareil de MGC devrait être considérée pour tous les enfants et les adolescents atteints du diabète de type 1, qu'ils soient utilisateurs d'une pompe à insuline ou non (multi-injections), comme outil additionnel pour aider à améliorer le contrôle glycémique. Les bénéfices d'une MGC corrélerent avec l'adhésion à une utilisation continue du dispositif.	B
Population adulte DT1 [ADA, 2018]	Lorsqu'utilisée de façon adéquate, la surveillance du glucose en continu en conjonction avec un traitement insulinique intensif est un outil utile pour diminuer l'HbA1c des adultes DT1 qui n'atteignent pas leurs cibles glycémiques. Les individus qui ont utilisé avec succès la MGC devraient pouvoir y avoir accès après l'âge de 65 ans.	A E
Généralités	Compte tenu de l'adhésion variable à l'utilisation de la MGC, il faudrait évaluer l'état de préparation individuel à l'utilisation continue de ce dispositif avant de le prescrire.	E
	Lors de la prescription, une éducation, une formation et un soutien solides en matière de diabète sont nécessaires pour une mise en œuvre optimale et une utilisation continue de la MGC.	E
Diabète Canada - 2018 (traduction libre)		Niveau de preuve scientifique
Population pédiatrique DT1 [Wherrett <i>et al.</i> , 2018]	-	
Population adulte DT1 [McGibbon <i>et al.</i> , 2018]	Chez les individus traités par multi-injections d'insuline qui n'atteignent pas leurs cibles glycémiques, la pompe à insuline, jumelée ou non avec un appareil de MGC, peut être utilisée pour améliorer l'HbA1c.	B, niveau 2 avec ou sans CGM
	La pompe à insuline jumelée à une MGC peut être utilisée en remplacement des multi-injections d'insuline ou de la pompe avec des prises de glycémie capillaire pour améliorer la qualité de vie, la satisfaction par rapport au traitement ou d'autres variables liées à la qualité de vie.	B, niveau 2
	Chez les individus qui ont une HbA1c à la limite ou au-dessus de la cible, indépendamment de la méthode d'administration d'insuline employée,	B, niveau 2

Population	Recommandation	
	l'utilisation de la MGC de manière soutenue peut contribuer à maintenir ou à améliorer l'HbA1c, sans augmenter les épisodes d'hypoglycémie.	C, niveau 3
Endocrine Society Clinical Practice Guideline – 2018 (traduction libre)		Force de la recommandation/ Qualité de la preuve
Population adulte [Peters <i>et al.</i> , 2016]	La MGC est recommandée pour les adultes atteints du diabète de type 1 qui ont une HbA1c supérieure à la cible et qui sont volontaires et aptes à utiliser ces dispositifs sur une base quasi quotidienne.	Forte/élevée
	La MGC est recommandée pour les adultes DT1 dont la maladie est bien contrôlée, qui sont volontaires et aptes à utiliser ces dispositifs sur une base quasi quotidienne.	Forte/élevée
NICE – 2015 (traduction libre)		
Population adulte [NICE, 2015]	Ne pas offrir de routine un dispositif de MGC aux adultes DT1.	
	Envisager une surveillance glycémique continue en temps réel pour les adultes atteints de DT1 qui sont prêts à s'engager à l'utiliser au moins 70 % du temps et à le calibrer au besoin, et qui présentent l'un des symptômes suivants malgré l'utilisation optimisée de l'insulinothérapie et des modalités conventionnelles de surveillance de la glycémie : <ul style="list-style-type: none"> • Plus d'un épisode d'hypoglycémie grave par an sans cause de précipitation évitable • Perte complète de la perception de l'hypoglycémie • Hypoglycémie asymptomatique fréquente (≥ 2/sem.) ayant des répercussions sur les activités quotidiennes • Peur extrême de l'hypoglycémie • Hyperglycémie persistante (HbA1c ≥ 9 %) malgré une surveillance glycémique capillaire au moins 10 fois par jour. Poursuivre la MGC seulement si l'HbA1c peut être maintenue ≤ 7 % et/ou s'il y a une diminution de l'HbA1c de ≥ 2,5 %. 	
	La MGC devrait être fournie par des centres possédant une expertise concernant ces dispositifs.	
International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) Guidelines – 2018 (traduction libre)		Niveau de preuve scientifique
Population pédiatrique et jeunes adultes ≤ 25 ans	Les données d'une MGC en temps réel peuvent être bénéfiques pour les patients qui ne peuvent pas signaler les symptômes d'une hypoglycémie ou d'une hyperglycémie et ceux qui ne perçoivent pas leur état d'hypoglycémie.	A
	La MGC peut être utilisée efficacement pour diminuer l'HbA1c, atteindre l'HbA1c cible, réduire la variabilité glycémique (des utilisateurs de pompes ou de MII) et augmenter le temps passé dans la cible glycémique pour la population pédiatrique DT1.	A
	La MGC en temps réel peut être utilisée efficacement pour réduire les épisodes d'hypoglycémie légère ou modérée et diminuer le temps passé dans la zone hypoglycémique chez les patients pédiatriques DT1.	B
	L'efficacité de la MGC chez les enfants et les adolescents avec DT1 est significativement liée au temps d'utilisation des capteurs.	A

5.7 Décisions d'autres organismes réglementaires

Plusieurs organismes réglementaires ont évalué les bénéfices potentiels des appareils de mesure du glucose en continu pour déterminer si ceux-ci devaient faire l'objet d'un remboursement public. Dans la majorité des rapports repérés, l'évaluation ne se limitait pas à un appareil en particulier, mais elle concernait plutôt l'ensemble de la gamme de produits disponible sur le marché au moment de l'évaluation. Étant donné la rapidité de l'évolution technologique dans ce domaine, aucun de ces rapports ne concernait le Dexcom G6. Toutefois, il est possible de dégager certains des éléments présentés dans

le but d'extrapoler des conclusions applicables aux nouvelles générations d'appareils. En effet, un consensus se dégage quant à la supériorité des appareils de mesure du glucose en continu par rapport à l'autosurveillance du glucose sanguin en termes de diminution de l'HbA1c. Les diminutions observées sont toutefois limitées à 0,5 % et moins et elles sont souvent transitoires. L'adhésion au traitement est également soulignée comme un enjeu déterminant pour l'efficacité de ces appareils. La capacité des appareils de mesure du glucose en continu à réduire le nombre d'événements d'hypoglycémie grave est difficilement démontrable, puisque ceux-ci sont relativement rares et que peu de rapports notent une amélioration de ce paramètre. Toutefois, la diminution du temps passé en état d'hypoglycémie pour les patients qui ont recours à la technologie a été notée dans plusieurs rapports. L'efficacité de cette technologie pour la population pédiatrique et adolescente est difficile à démontrer étant donné le peu d'études disponibles. Cela ne limite cependant pas la couverture de ces populations par la majorité des organismes réglementaires qui ont recommandé le remboursement public.

Les conclusions générales des rapports et les décisions, le cas échéant, sont présentées au tableau 20.

Tableau 20 Décisions d'autres organismes réglementaires concernant les systèmes de mesure du glucose en continu

PRINCIPALES CONCLUSIONS	DÉCISION
Health Quality Ontario, 2018 Mesure du glucose en continu pour le diabète de type 1*	
<p><u>Efficacité</u> : Assurance modérée que la mesure du glucose en continu est plus efficace que traitement usuel / auto-surveillance du glucose sanguin pour le temps passé dans la cible glycémique. Assurance faible que la mesure du glucose en continu peut contribuer à réduire le nombre d'événements d'hypoglycémie sévère</p> <p><u>Innocuité</u> : Aucune évaluation effectuée, toutefois une variété de technologies sont utilisées pour prévenir les attaques immunitaires envers le capteur.</p> <p><u>Efficience</u> : Un grand niveau d'incertitudes a été relevé quant aux ratios coût-utilité incrémentale associés à la technologie. Comparativement à l'auto-surveillance du glucose sanguin, la mesure du glucose en continu a été associée avec une légère augmentation des bénéfices santé et à des coûts supérieurs.</p>	<p>HQO et OHTAC recommandent le financement public pour les patients atteints de DT1 qui rencontrent un ou plusieurs de ces critères :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hypoglycémie sévère sans facteur précipitant, malgré une utilisation optimisée de la thérapie à l'insuline et la gestion du glucose sanguin conventionnelle ▪ Inhabilité à reconnaître ou communiquer les symptômes d'hypoglycémie
Washington State Health Care Authority 2017[†] Mesure du glucose en continu (mise à jour)	
<p><u>Efficacité</u> : Enfants DT1</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diminution de l'HbA1c à 3 mois mais aucune différence marquée à 6 et 12 mois ▪ Les études n'avaient probablement pas la puissance requise pour détecter des différences dans le nombre d'événements d'hypoglycémie sévère ▪ Aucune différence pour le temps passé en hypoglycémie ▪ Aucune différence dans les scores de qualité de vie <p>Adultes DT1</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diminution de l'HbA1c à 3 mois et à 6 mois, différence moins importante à 12 mois ▪ Les études n'avaient probablement pas la puissance requise pour détecter des différences dans le nombre d'événements d'hypoglycémie sévère ▪ Légère diminution du temps passé en hypoglycémie à 3 mois seulement ▪ Résultat hétérogène pour les scores de qualité de vie <p><u>Innocuité</u> : Peu d'événements indésirables graves rapportés</p> <p><u>Efficience</u> : La majorité des études prétendent que les CGM pourraient être coût-efficace (intervalle très large de \$/QALY)</p>	<p>Le comité recommande le remboursement pour les enfants, les adolescents de <19 ans et les adultes DT1 et DT2 qui :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ sont incapables d'atteindre les cibles d'HbA1c malgré l'adhésion à un plan de gestion de la glycémie, ou; ▪ qui font face à un ou plusieurs épisodes d'hypoglycémie sévère malgré l'adhésion à un plan de gestion de la glycémie, ou; ▪ qui sont incapables de reconnaître ou de communiquer les symptômes d'hypoglycémie.
Centers for Medicare & Medicaid Services 2017 Appareils de mesure du glucose en continu	
<p>Aucune évaluation de l'efficacité, de l'innocuité ou de l'efficience. Décision administrative concernant la reconnaissance des appareils de mesure du glucose en continu comme des équipements médicaux durables afin d'en assurer la couverture par l'assurance médicale supplémentaire Medicare (partie B).</p>	<p>Les CGM rencontrent la définition d'équipements médicaux durables si :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ils sont approuvés par la FDA en remplacement des moniteurs de glucose sanguin pour prendre des décisions de traitement; ▪ en général ne sont pas utiles pour l'individu en l'absence d'une maladie ou d'une blessure; ▪ sont appropriés pour une utilisation à la maison; et ▪ comprennent une composante durable (≥ 3 ans) qui peut afficher la

PRINCIPALES CONCLUSIONS	DÉCISION
	tendance des mesures de glucose en continu
HAS 2015 Dexcom G4 Platinum	
<p>Efficacité :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Précision au moins similaire aux autres CGM; Possibilité d'extrapoler les données cliniques des autres CGM ▪ Diminution de la durée des hypoglycémies qui pourrait préserver des hypoglycémies sévères <p>Innocuité : Peu d'événements indésirables rapportés</p> <p>Le service attendu est considéré suffisant en raison de :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ L'intérêt potentiel du Dexcom G4 Platinum pour l'amélioration de l'équilibre glycémique et pour la prévention des hypoglycémies, chez les patients ayant un diabète de type 1 ▪ L'intérêt de santé publique attendu, en raison de la réduction escomptée de survenue des complications à long terme du diabète et des hypoglycémies sévères notamment chez l'enfant. 	<p>Le CNEDiMTS recommande la prise en charge du Dexcom G4 Platinum pour les patients diabétiques de type 1 de plus de 2 ans qui :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ont un équilibre glycémique insuffisant en dépit d'une insulinothérapie intensifiée bien conduite et d'une auto-surveillance glycémiq ue pluriquotidienne, ou; ▪ Ont présenté des hypoglycémies sévères ayant conduit à des interventions médicales en urgence, dans les 12 mois précédents. <p>De plus, l'appareil est réservé aux patients ayant reçu une éducation thérapeutique ainsi qu'une formation spécifique à l'utilisation du système de mesure en continu du glucose.</p>

*Dexcom G4, MiniMed Paradigm, MiniMed Guardian, MiniMed REAL-Time, Paradigm Veo,

†Dexcom G4 platinum, Dexcom G5, Dexcom G6, FreeStyle Navigator II, Guardian Connect, Eversense, Eversense XL, FreeStyle Libre

‡MiniMed Gold, Dexcom G4, MiniMed Paradigm, FreeStyle Navigator, FreeStyle Libre, Guardian Connect, Gardian REAL-Time, MinMed †Minilink, Dexcom Seven, Paradigm Veo.

Résultats présentés pour les CGM chez les patients DT1 seulement (Minimed paradigm, Minimed Guardian, Abbott FreeStyle Navigator, Dexcom STS)

5.8 Appréciation de la valeur thérapeutique

Selon des données américaines, une majorité de diabétiques de type 1 (adultes et enfants/adolescents) n'atteindraient pas la cible d'HbA1c recommandée pour un contrôle optimal de la maladie (environ 70 %). Les épisodes d'hypoglycémie nocturne ou grave constituent également une problématique importante : les adultes DT1 peuvent éprouver environ 1 épisode d'hypoglycémie symptomatique (nocturne ou diurne) par semaine et de 0,2 à 3,2 épisodes d'hypoglycémie grave par année parmi lesquels 11 % résulteraient en des complications. Enfin, environ 20 % de la population DT1 souffrirait de non-perception de l'hypoglycémie. Parmi les besoins non comblés spécifiques à la population pédiatrique, notons que les jeunes enfants sont jugés davantage à risque d'hypoglycémie grave, que la principale cause de mortalité et de morbidité chez les enfants et les adolescents avec un DT1 établi est liée à la fréquence élevée d'acidocétose diabétique et que l'hyperglycémie est également problématique, notamment en raison de ses effets potentiels sur le développement cognitif.

La mesure du taux de glucose par le test de glycémie capillaire ne fournit qu'un portrait instantané de la glycémie. Même en étant pratiqué plusieurs fois par jour, le test de glycémie capillaire ne donne pas d'information sur les changements rapides et les fluctuations du taux de glucose, qui est nécessaire pour la prévention des épisodes d'hypoglycémie et d'hyperglycémie. Les dispositifs de mesure du glucose en continu sont apparus sur le marché il y a un peu plus de dix ans. Leur développement visait à réduire

le fardeau associé aux tests de glycémie capillaire tout en permettant la compilation d'un plus grand nombre de valeurs de taux de glucose pour assurer une gestion optimale et réduire le nombre des épisodes d'hypoglycémie.

Les fonctions du Dexcom G6 ont augmenté avec l'amélioration incrémentale des versions précédentes, les G4 et G5. Étant donné l'évolution rapide des technologies, avec un cycle de vie d'environ trois ans, la majorité des données cliniques disponibles pour l'évaluation du G6 ont été obtenues avec les générations antérieures de Dexcom (G4 et G5). Par ailleurs, les études d'efficacité clinique recensées portant sur le Dexcom sont peu nombreuses, majoritairement financées par le fabricant et d'une durée maximale de six mois.

Les trois ECR qui ont comparé le Dexcom G5/G4 aux tests de glycémie capillaire ont évalué deux sous-populations adultes DT1 traitées par multi-injections d'insuline. Toutefois, puisque ces études ont été réalisées chez des sous-populations de patients DT1, les résultats présentés ne reflètent pas la population totale des personnes vivant avec le DT1 et ne sont donc pas directement transposables à la population totale.

Population 1 : DT1 ayant une gestion non optimale des taux de glucose (représentant près de 70 % de la population DT1 totale)

L'utilisation du Dexcom pendant six mois a significativement diminué l'HbA1c, la variabilité glycémique, le temps passé en hypoglycémie, les événements d'hypoglycémie, diurne et nocturne, et le temps passé en hyperglycémie. En contrepartie, le Dexcom n'a eu aucun effet sur l'incidence de l'hypoglycémie sévère chez cette population.

Population 2 : DT1 à risque d'hypoglycémie grave ou qui ne perçoivent pas l'hypoglycémie (représentant près de 20 % de la population DT1 totale)

Les effets du Dexcom sur les paramètres glycémiques observés sont différents : aucun effet sur l'HbA1c ni sur le temps passé dans la cible et le temps passé en hyperglycémie. Par contre, l'utilisation du Dexcom a réduit significativement la variabilité glycémique, le temps passé en hypoglycémie, le nombre d'événements d'hypoglycémie nocturne et diurne de même que l'incidence des épisodes d'hypoglycémie grave (totaux et ceux ne requérant pas d'aide médicale).

Lorsqu'on compare les effets du Dexcom G5 à ceux du FreeStyle Libre auprès d'une population similaire, le Dexcom est significativement supérieur pour diminuer le temps passé avec un taux de glucose inférieur à 3,9 mmol/L, et ce, tant pendant le jour que la nuit, et augmenter le temps passé dans la cible glycémique. Tout comme les résultats obtenus en comparant le Dexcom aux tests de glycémie capillaire, le Dexcom n'a eu aucun effet sur l'HbA1c chez cette population de DT1.

Le niveau de preuve de ces résultats est jugé de modéré à très faible et une incertitude demeure quant à l'estimation à long terme des effets observés compte tenu de la courte durée des ECR à l'étude. Théoriquement, en fonction des résultats du DCCT, une diminution de 0,5 % de l'HbA1c, telle qu'observée dans les ECR, pourrait se traduire par une réduction du risque de complication de 18,9 %, 12,5 %, 19,4 % et 11,7 % pour la rétinopathie, la néphropathie, la neuropathie et les maladies cardiovasculaires, respectivement. Mais cela repose sur la condition du maintien de la diminution de l'HbA1c pendant plusieurs années. De plus, l'importance du bénéfice conféré par la diminution du temps passé en état d'hypoglycémie et par les épisodes d'hypoglycémie non grave sur l'incidence des événements graves et leur non-perception, qui représentent un lourd fardeau pour le patient et pour la société, demeure incertaine. Par ailleurs, bien que les données en contexte de vie réelle suggèrent un maintien du taux d'utilisation de la technologie avec le temps, la courte durée des études cliniques amène une incertitude quant à la constance dans le temps d'une utilisation optimale de l'appareil par les patients. Enfin, le Dexcom G6^{MC} a des avantages sur le G5, qui pourraient modifier les résultats observés (alerte de baisse de glycémie, possibilité de personnaliser les alertes, aucun calibrage requis, durée plus longue du capteur), mais ceux-ci n'ont pas été mesurés.

Les études menées auprès de populations pédiatriques sont peu nombreuses, mais elles laissent croire à un meilleur contrôle glycémique avec une utilisation assidue des appareils de MGC (générations antérieures) ou encore avec l'introduction rapide de leur usage après le diagnostic. Bien qu'aucune étude n'ait été spécifiquement faite avec le Dexcom, les cliniciens spécialisés en diabète consultés sont d'avis que les résultats obtenus avec ce dispositif auprès des populations DT1 adultes peuvent être extrapolés aux enfants. Néanmoins, la démonstration d'un gain clinique auprès de la clientèle pédiatrique repose sur des preuves très limitées.

Certains professionnels de la santé consultés considèrent que le Dexcom est efficace pour améliorer la gestion du diabète chez des patients qui n'ont pas un contrôle optimal de leur maladie. En effet, selon eux, toute amélioration de l'HbA1c est bénéfique pour les patients. Une diminution de l'HbA1c, même modeste, qui s'accompagnerait d'une réduction du nombre des événements d'hypoglycémie et de la variabilité glycémique, est considérée par certains cliniciens consultés comme une amélioration clinique importante qui aurait des bénéfices à long terme pour le patient.

D'autres professionnels de la santé consultés ont exprimé des réserves quant à l'utilisation de l'HbA1c comme indicateur d'un contrôle adéquat de la glycémie. Opinion partagée par d'autres experts dans la communauté scientifique, qui sont d'avis que la mesure de l'HbA1c ne reflète pas adéquatement la variabilité glycémique, notamment à court terme, ni l'exposition aux épisodes d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie [Bergental, 2018; Danne *et al.*, 2017]. Les données relatives au temps dans la cible glycémique, les mesures des événements d'hypoglycémie et la variabilité glycémique seraient des variables plus utiles, selon eux, pour évaluer et ajuster le traitement des patients et ainsi assurer une gestion personnalisée. La compilation de ces données en contexte de vie réelle n'est toutefois possible que depuis l'avènement des technologies de MGC.

Par ailleurs, comme la disponibilité de ces appareils est relativement récente, on ne trouve pas d'études permettant de relier les paramètres de variabilité glycémique et d'exposition à l'hypoglycémie et à l'hyperglycémie à des bénéfices à plus long terme tels que la réduction des complications. Par conséquent, il est difficile de statuer sur la validité clinique de ces paramètres. Certains professionnels de la santé sont d'avis qu'une baisse de la variabilité glycémique telle qu'observée auprès des deux populations de patients ainsi qu'une exposition réduite à l'hypoglycémie (surtout nocturne et grave) et à l'hyperglycémie auront des retombées positives sur les personnes atteintes de DT1.

Des données qualitatives [Sorgard *et al.*, 2019; HQO, 2018; Lawton *et al.*, 2018] révèlent que les flèches de tendance du taux de glucose fournies par les appareils de MGC constituent l'information la plus appréciée des utilisateurs interrogés. Le téléchargement des données et leur analyse rétrospective avec les intervenants cliniques pourraient favoriser le dialogue autour des enjeux de traitement tout en améliorant la connaissance que le patient acquiert de lui-même et de sa maladie. Les résultats tirés de la littérature et l'expérience des cliniciens consultés sont sans équivoque à propos du lien existant entre l'efficacité clinique des MGC et le degré d'utilisation de l'appareil.

Les études incluses dans la présente évaluation ne montrent aucun bénéfice du Dexcom concernant les paramètres généraux de qualité de vie ni ceux de l'état de santé perçus par les patients et mesurés par le questionnaire EQ-5D. Des études ont permis de repérer des sources potentielles d'insatisfaction à l'égard de ces appareils [Messer *et al.*, 2018]. L'abondance d'information disponible pour le patient et l'équipe de soins peut être vue comme un élément positif qui favorise une prise en charge optimale en permettant, notamment, une meilleure compréhension de l'impact de l'alimentation et des habitudes de vie, de valider la stratégie d'intervention sélectionnée et de reconnaître des comportements à encourager ou à modifier. Toutefois, l'analyse (en temps réel ou rétrospective) de cette grande quantité d'information peut être perçue comme un fardeau supplémentaire et accablant pour le patient et même pour l'équipe de soins si les ressources nécessaires ne sont pas disponibles pour traiter l'information. Des difficultés éprouvées par le patient pour extraire de l'information pertinente à sa prise en charge à partir de l'ensemble des données peuvent être une source de découragement. Pour certains patients, la tentation de réagir à tous changements rapportés par l'appareil peut être une source d'anxiété et entraîner des surcorrections qui peuvent avoir des effets négatifs sur la gestion de la glycémie.

Des outils d'analyse des données sur la glycémie compilées par les appareils de MGC ont d'ailleurs été développés par les fabricants et ils sont disponibles en ligne pour les patients et leur entourage. Ces outils offrent des interfaces pour faciliter le traitement des données, mais ils soulèvent des enjeux quant à la propriété des données biométriques communiquées par les patients. En effet, ces renseignements, bien qu'anonymes, constituent une banque de données d'une valeur inestimable pour les fabricants. Il devient alors important de s'assurer que le patient est en mesure d'accorder un consentement libre et éclairé au partage de cette information lorsqu'il utilise les plateformes des fabricants.

Des patients rapportent une plus grande autonomie, un meilleur sommeil ainsi qu'un sentiment de sécurité face aux excursions glycémiques (hypo et hyper) grâce à l'alarme et aux alertes de ces appareils ainsi qu'aux flèches de tendance. Pour certaines personnes très actives, la gestion de la glycémie à l'occasion d'activités sportives est jugée plus facile grâce aux MGC. Toutefois, d'autres patients expriment leur mécontentement relativement aux alertes et à l'alarme trop fréquentes et qui interfèrent avec leurs activités quotidiennes. Le phénomène de fatigue à l'égard des alertes est d'ailleurs rapporté fréquemment dans la littérature. Pour d'autres, le port du capteur est une source d'inconfort et peut nuire au sommeil. Le capteur peut également être un frein aux activités sportives, principalement lorsqu'il ne tient pas en place. Toutefois, des améliorations apportées à cet égard avec le G6 pourraient mitiger ces inconvénients dans l'avenir.

Certains parents et proches aidants de patients DT1 apprécient la fonctionnalité du Dexcom qui leur permet de suivre la glycémie en temps réel et à distance [HQO, 2018; Messer *et al.*, 2018]. L'appareil permet d'accorder une plus grande autonomie à la personne dont ils ont la charge tout en diminuant son anxiété concernant les excursions glycémiques. Toutefois, certains patients peuvent percevoir cette surveillance comme une intrusion et avoir l'impression d'être épiés en permanence. La MGC présente également certains enjeux pour la population adolescente. Notamment, certains adolescents préfèrent ne pas porter de capteur par peur que celui-ci ne soit visible et entraîne un jugement de leurs pairs. D'autres patients ont rapporté des problèmes de perception de soi avec l'accumulation d'appareils à porter en permanence (pompe et MGC).

Afin de réduire l'impact des différents désavantages de la MGC perçus par les patients et de maximiser leur efficacité, la littérature et les experts consultés sont sans équivoque à propos de la nécessité d'une éducation adéquate préalable à l'utilisation de ces dispositifs. La collaboration de la famille du patient, de l'équipe traitante, des professionnels en milieu scolaire (professeurs, infirmières, éducatrices, etc.) est également souhaitable pour que l'entourage soit en mesure d'offrir son soutien. En outre, il est important de reconnaître les besoins psychosociaux des patients DT1 et ceux de leur famille. D'ailleurs, il faut rappeler que les résultats des ECR inclus dans la présente évaluation ont été obtenus chez des patients qui avaient préalablement reçu une formation spécifique à l'utilisation du Dexcom et fait l'objet d'un suivi clinique serré. Cette technologie n'est pas adaptée à toutes les réalités. Elle demande un engagement accru du patient et de son entourage pour en retirer le maximum de bénéfices. Il est également primordial d'établir des attentes réalistes pour les potentiels utilisateurs de la MGC et leur famille. Certains patients pourraient devoir être dirigés vers des ressources supplémentaires si des barrières pouvant nuire à une utilisation optimale de ces dispositifs étaient observées.

Par ailleurs, considérant que les dispositifs de MGC constituent la pierre angulaire des nouveaux modèles de pompes à insuline, l'accès à ces systèmes pourrait devenir un enjeu pour l'utilisation optimale des pompes à insuline. Enfin, le programme québécois actuel d'accès aux pompes à insuline ne prévoit que le remboursement des pompes. Les

patients désireux de combiner les effets de leur pompe à un dispositif de MGC doivent en payer les coûts, ce qui pourrait être prohibitif pour certains patients et entraîner un problème d'iniquité dans l'accès à la technologie.

Le diabète représente un fardeau social et économique important et en croissance compte tenu du vieillissement de la population et de l'augmentation du nombre d'individus qui vivent avec cette maladie. Au vu de l'effervescence de l'utilisation des technologies dans le traitement du diabète, on peut s'attendre à ce que les appareils de MGC occupent, dans un avenir rapproché, une large part de marché parmi les outils de surveillance du glucose. Certains experts sont toutefois d'avis que ces dispositifs ne conviennent pas à tous.

5.9 Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) – Délibération sur la valeur thérapeutique

À la lumière de l'information disponible, les membres du CSEMI ont reconnu une valeur thérapeutique incrémentale du dispositif Dexcom G6^{MC} pour les personnes de plus de 2 ans atteintes du diabète de type 1, comparativement aux glycémies capillaires pour l'autosurveillance du taux de glucose. Pour soutenir cette décision, les membres soulignent notamment que :

- Près de 70 % des patients DT1 présentent un contrôle sous-optimal des taux de glucose.
- Les épisodes d'hypoglycémie non grave et grave constituent une problématique importante chez les patients DT1.
- La population pédiatrique est une population vulnérable aux épisodes d'hypoglycémie grave et à l'hyperglycémie.
- Une diminution cliniquement significative de l'HbA1c et des événements d'hypoglycémie grave et non grave est observée avec l'utilisation du Dexcom comparativement aux glycémies capillaires.

Néanmoins, on soulève certaines préoccupations :

- Des incertitudes demeurent quant aux effets à long terme sur la prévention des complications du diabète et sur la constance, avec le temps, d'une utilisation optimale de l'appareil par les patients.
- L'adhésion à une utilisation assidue du Dexcom G6^{MC} est nécessaire pour garantir les effets cliniques sur la gestion du diabète.
- L'utilisation du Dexcom apporte des avantages pour les patients et les cliniciens, mais elle s'adresse à des individus prêts à participer activement à la gestion de leur maladie. Une formation préalable à l'utilisation d'un Dexcom G6 et un accompagnement continu par l'équipe de diabète sont essentiels à l'obtention de résultats significatifs.

6. EFFICIENCE DU DEXCOM G6

6.1 Revue de la littérature

Dans le présent cas, le fabricant n'a pas produit de modèle d'efficience, mais il a soumis l'article de Chaugule et ses collaborateurs [2017] qui évalue l'efficience du Dexcom G5 en comparaison avec la surveillance du glucose par glycémie capillaire (SGGC). Les résultats de l'article de Chaugule seront donc commentés. Pour cette évaluation, l'INESSS a employé son propre modèle d'efficience, adapté du modèle d'efficience d'Health Quality Ontario [2018]. Pour cette raison, les résultats du rapport d'évaluation d'HQO seront également commentés.

6.1.1 Population, comparateur, perspectives, horizon et taux d'actualisation

Health Quality Ontario (HQO) [2018] ainsi que Chaugule et ses collaborateurs [2017] ont évalué l'efficience de la mesure du glucose en continu en termes de ratio coût-utilité incrémental (RCUI), comparativement à l'autosurveillance par glycémie capillaire chez les patients adultes atteints de diabète de type 1. L'analyse de Chaugule [2017] porte sur le système Dexcom G5, tandis que celle d'HQO porte sur le Dexcom G4 et G5. Les modèles économiques d'HQO et de Chaugule ont été réalisés selon la perspective du payeur de soins de santé, sur un horizon temporel à vie. Les coûts et bénéfices ont été actualisés à un taux de 1,5 %.

6.1.2 Modèles économiques

Dans leur analyse, Chaugule et ses collaborateurs [2017] emploient le modèle économique de diabète Quintiles IMS Core (CDM; QuintilesIMS Health, Bâle, Suisse). Ce modèle a précédemment été employé dans les évaluations économiques de nouvelles technologies pour le diabète de type 1 par des agences d'évaluation des technologies de la santé telles que le National Institute of Health and Care Excellence (NICE). Il a également été validé par l'INESSS à l'occasion de travaux antérieurs ([INESSS, 2018] avis FreeStyle). IMS Core est un modèle de microsimulation dont le moteur principal est le niveau d'HbA1c. Dix-sept sous-modèles interdépendants simulent les complications à long terme du diabète. La probabilité qu'un individu développe une complication, ou passe d'une complication à une autre, dépend de la mesure initiale de l'HbA1c et est ajustée selon la progression des résultats cliniques, l'âge du patient, la durée de la maladie, la prise de médicaments concomitante ainsi que le dépistage et la prise en charge d'une autre maladie. Les sous-modèles s'exécutent simultanément selon des cycles d'un an à la suite desquels le profil clinique de la cohorte de patients est mis à jour. À la fin de chaque cycle, un coût et un bénéfice (exprimé en termes d'utilité) concernant chacune des complications sont calculés. Les données concernant les complications du diabète de type 1 proviennent essentiellement du DCCT [Nathan *et al.*, 1993], les scores d'utilité sont issus de la littérature tandis que les données sur les coûts sont tirées de bases de données et de la littérature en contexte canadien. Un module pour les événements d'hypoglycémie a été ajouté au modèle de base pour tenir compte

des bénéfices attribuables à la diminution des événements d'hypoglycémie grave et non grave.

Le modèle d'HQO [2018], quant à lui, est un modèle de Markov à 14 états de santé, adapté du modèle développé par McQueen [2011] pour les patients atteints de diabète de type 1, auquel ont notamment été ajoutés les événements d'hypoglycémie grave. À l'exemple de Chaugule, les données concernant les complications du diabète de type 1 proviennent essentiellement du DCCT [Nathan *et al.*, 1993] tandis que les scores d'utilité et les coûts sont tirés de la littérature. Selon ce modèle, la cohorte de patients se trouve initialement dans l'état « sans complication ». Ceux-ci peuvent ensuite soit y demeurer, soit passer à un des quatre états de santé initiaux liés aux complications du diabète (rétinopathie, neuropathie, néphropathie, maladie cardiovasculaire), soit décéder. À partir de la deuxième année, les patients peuvent demeurer dans le même état, migrer vers un état de santé lié à une complication sévère ou décéder. Par ailleurs, à la troisième année, les patients peuvent demeurer dans le même état, passer vers des états de santé encore plus sévères (amputation; maladie rénale en phase terminale) ou décéder. Indépendamment de leur état de santé, les individus sont à risque de subir un événement d'hypoglycémie grave. Dans son modèle, HQO [2018] a associé l'efficacité du Dexcom G4/G5 à une réduction du risque d'hypoglycémie sévère et de complications en fonction de la réduction du niveau moyen d'HbA1c. En supposant une relation log-linéaire, l'effet du dispositif Dexcom G4/G5 sur la réduction des complications du diabète a été estimé par le changement de risque relatif pour chaque réduction de 1 % de la moyenne d'HbA1c.

6.1.3 Intrants cliniques

Données cliniques

Les principaux intrants cliniques employés dans les modèles de Chaugule [2017] et d'HQO [2018] sont la réduction de l'HbA1c par rapport au niveau initial, la diminution conséquente des principales complications du diabète ainsi que celle du nombre d'événements d'hypoglycémie (uniquement grave pour HQO; grave et non grave pour Chaugule).

Dans l'étude de Chaugule et ses collaborateurs, la source de données pour le paramètre principal d'efficacité, soit la variation de l'HbA1c, était l'étude DIAMOND [Beck *et al.*, 2017a]. Les résultats pour la sous-population de sujets dont l'HbA1c était supérieure ou égale à 7,5 % en début d'étude ont été appliqués. La variation de l'HbA1c à la fin de l'étude était de - 1,0 % pour les sujets qui utilisaient la MGC et de - 0,4 % pour les patients pratiquant la SGGC. Le niveau de base de l'HbA1c qui a servi dans ce modèle était de 8,6 % comparativement à 8,8 % dans le modèle d'HQO, lequel se base sur d'autres essais cliniques [Lind *et al.*, 2017; Quiros *et al.*, 2015; Tumminia *et al.*, 2015; Bergenstal *et al.*, 2010]. Pour HQO [2018], la réduction de l'HbA1c grâce à la MGC était associée à une diminution du risque de complications liées au diabète au cours des 12 premiers mois, mais les avantages diminuaient ensuite progressivement au cours de la vie du patient.

Chaugule et ses collaborateurs ont estimé que l'étude DIAMOND [Beck *et al.*, 2017a] ne possédait pas la puissance nécessaire pour détecter les événements d'hypoglycémie grave. En effet, le nombre d'épisodes répertoriés était seulement de deux pour chacun des volets de l'étude. Les résultats proviennent donc de la littérature portant sur des générations antérieures de MGC qui incluent, mais ne s'y limitent pas, un appareil Dexcom. Une réduction de 46 % du nombre d'événements d'hypoglycémie grave a donc été rapportée. Toutefois, les auteurs ont plutôt imputé une diminution de 50 %, prétextant une efficacité supérieure des nouvelles générations de MGC. Tout comme Chaugule, HQO [2018] a choisi des valeurs d'événements d'hypoglycémie grave issues de la littérature. Son choix s'est arrêté sur l'étude de Bergenstal [2010] en raison de la qualité méthodologique et de la taille de l'échantillon. Dans cette étude, le nombre d'événements d'hypoglycémie grave était de 15,31 épisodes par 100 années-personnes dans le groupe MGC et de 17,62 épisodes par 100 années-personnes dans le groupe témoin, ce qui représente une réduction de 13 %.

L'effet du traitement sur le nombre d'événements d'hypoglycémie non grave a été considéré uniquement par Chaugule; il a été estimé à partir d'études qui portaient sur des générations antérieures de systèmes de MGC, qui ont inclus le Dexcom mais ne s'y sont pas limitées. Dans ces études, la réduction rapportée du nombre d'événements non graves était de 24 %. Toutefois, une réduction de 26 % a été employée dans le modèle, puisqu'il a été jugé que les nouvelles générations de MGC sont plus performantes. Bien qu'une amélioration de l'efficacité de la technologie puisse être attendue avec les nouvelles versions d'appareils, les auteurs ne justifient pas le gain de 2 % accordé, et ce dernier ne s'appuie sur aucune donnée clinique de la littérature. Cette hypothèse a également pour effet de favoriser la technologie au détriment de la SGGC.

6.1.4 Intrants économiques

Coûts

Dans les deux modèles, seuls les coûts directs, exprimés en dollars canadiens, liés aux interventions à l'étude ainsi qu'aux complications associées au diabète ont été considérés. Le coût de la MGC provient du fabricant, tandis que les coûts liés aux complications sont tirés de la littérature. Chaugule et ses collaborateurs [2017] estiment que les coûts directs totaux à vie s'élèvent à 339 196 \$ pour le MGC et à 225 862 \$ pour la SGGC seule. En ce qui concerne le modèle d'HQO [2018], les coûts totaux associés à la MGC sont de 229 413 \$ comparativement à 125 586 \$ pour la SGGC.

Utilité

Dans les deux modèles, les données d'utilité associées à chaque complication liée au diabète sont estimées à partir de la littérature. L'utilité associée à l'état de santé sans complication est de 0,9 dans l'étude de Chaugule [2017], et elle est basée sur l'article de Solli [2010], comparativement à 0,814 dans le modèle d'HQO [2018] qui se base sur les articles de Clarke [2002] et de Currie [2006]. Les désutilités (terme qui se réfère à une diminution de la qualité de vie) associées aux événements d'hypoglycémie du diabète ont été considérées dans les deux modèles. Le modèle de Chaugule est basé sur une

désutilité associée à une hypoglycémie grave de - 0,047. Quant au modèle d'HQO, cette même désutilité de - 0,047 est employée, à laquelle s'ajoute une désutilité de - 0,122 pour tenir compte de la peur qui y est associée. La désutilité associée à une hypoglycémie non grave a été considérée seulement dans le modèle de Chaugule soit de - 0,0142, basée sur l'article de Currie [2006].

6.1.5 Résultats de la littérature sur l'efficacité du Dexcom G5

Chaugule et ses collaborateurs [2017] estiment que le Dexcom G5 Mobile est associé à un rapport coût-utilité incrémental (RCUI) de 33 789 \$/QALY comparativement à la SGGC. Selon les résultats des analyses de sensibilité déterministes, le RCUI est tributaire de la réduction des cas d'hypoglycémie grave associée au dispositif de MGC ainsi qu'au nombre de bandelettes utilisées.

Quant à l'analyse d'HQO [2018], la MGC est associée à un ratio coût-utilité incrémental de 1 108 812 \$/QALY par rapport à l'autosurveillance de la glycémie. D'après les analyses de sensibilité déterministes, le modèle est plus sensible aux risques relatifs de neuropathie et d'hypoglycémie grave, aux coûts du traitement, aux taux d'actualisation et à la probabilité de subir une hypoglycémie grave.

Les RCUI varient grandement d'une étude à l'autre. Cette différence s'explique en grande partie par l'intégration ou non de l'incertitude, compte tenu de la courte durée des études, quant au maintien des effets cliniques dans le temps. À cet effet, HQO considère des bénéfices cliniques de la MGC uniquement pour la première année de l'horizon temporel à vie, tandis que Chaugule et ses collaborateurs maintiennent ces mêmes bénéfices pour toute la vie d'un individu. La différence des RCUI s'explique également par une diminution moins importante du nombre d'épisodes d'hypoglycémie grave (50 % versus 13 %) de même que par la durée, en jours, de l'atteinte à la qualité de vie induite par les événements d'hypoglycémie grave (5,5 jours dans le cas d'HQO et 365 jours dans le cas de Chaugule). L'ensemble de ces intrants se traduit par une augmentation de 3,35 années de vie ajustées selon la qualité de vie (QALY) pour Chaugule comparativement à une augmentation de 0,094 QALY selon HQO, pour un différentiel de coûts somme toute similaire de 113 k\$ et de 104 k\$ respectivement pour Chaugule et HQO.

6.2 Efficacité selon l'INESSS

6.2.1 Population, comparateur, perspectives, horizon et taux d'actualisation

Le CSEMI a reconnu une valeur thérapeutique incrémentale du Dexcom G6^{MC} en comparaison avec la SGGC pour l'ensemble de la population DT1. Pour les analyses d'efficacité des technologies, l'INESSS privilégie l'analyse coût-utilité lorsqu'il y a reconnaissance d'une valeur thérapeutique incrémentale par rapport aux soins usuels. Une analyse coût-utilité a donc été effectuée pour estimer l'efficacité du G6 par rapport à la SGGC. L'analyse a été menée selon la perspective d'un système public de soins de santé et de services sociaux. Les coûts et les résultats ont été actualisés sur un horizon à vie à un taux de 1,5 % annuellement.

6.2.2 Modèle d'efficience INESSS

Dans le but d'évaluer l'efficience du Dexcom G6^{MC} en comparaison avec la surveillance du glucose par glycémie capillaire, l'INESSS a développé un modèle de Markov semi-partitionné. Le modèle intègre le parcours des complications à long terme du diabète tel que modélisé par HQO [2018]. Beaucoup de modèles de la littérature, dont celui employé par le fabricant, modélisent le parcours des complications du diabète par le biais de microsimulations. Ce type de modèle requiert des données-patients provenant de l'essai clinique. Le recours aux modèles de Markov permet de pallier ce manque de données. Les données de référence doivent alors provenir de la littérature et être le plus représentatives possible de la population visée – ici la population DT1. Pour plus de détails sur le modèle employé, voir l'annexe F. Une validation des intrants et de la structure du modèle a été effectuée. De plus, une validation globale du modèle développé à l'INESSS a été réalisée en utilisant les intrants du modèle du fabricant (IMS Core). Les résultats ainsi obtenus sont très similaires à ceux du fabricant. Toutes les validations effectuées portent à croire que le degré de confiance du modèle développé à l'INESSS est élevé.

6.2.3 Intrants cliniques

Données cliniques de référence

HbA1c

Les données de référence (probabilités de transition et risques relatifs) du modèle développé à l'INESSS proviennent du DCCT [Nathan *et al.*, 1993], d'EDIC [Nathan, 2014], du rapport d'HQO [2018] et de McQueen [2011]. Tout comme dans le modèle d'HQO [2018], les bénéfices cliniques sont modélisés en supposant une relation log-linéaire d'un changement de 1 % de la moyenne d'HbA1c sur les risques relatifs associés aux complications du diabète.

Événements d'hypoglycémie grave et non grave

Les données de référence proviennent de l'étude de cohorte canadienne *InHypo-DM* [Ratzki-Leewing *et al.*, 2018]. Les valeurs rapportées par l'étude *InHypo-DM* s'accordent avec celles rapportées par d'autres auteurs [Aronson *et al.*, 2018; Schopman *et al.*, 2011; UK Hypoglycaemia Study Group, 2007].

Selon cette étude, la population DT1 subit en moyenne 2,4 événements graves annuellement. De façon plus spécifique, 54 % des sujets DT1 ont ressenti un événement d'hypoglycémie grave au cours de la dernière année (en moyenne 4,5 événements/année) et 46 % des DT1 n'ont pas ressenti d'événement d'hypoglycémie grave.

Selon la même étude de cohorte canadienne, les taux d'événements d'hypoglycémie non grave diurne et nocturne sont de 41,8 et de 13,9 par année-personne, respectivement, chez la population DT1.

Données associées aux bénéfices cliniques potentiels du Dexcom

Le CSEMI a statué que les paramètres suivants permettent de mesurer la valeur thérapeutique incrémentale du Dexcom G6 en comparaison avec la SGGC : diminution de l'HbA1c; réduction du nombre des événements d'hypoglycémie grave; et diminution des événements d'hypoglycémie non grave diurne et nocturne.

Selon les données disponibles, les bénéfices cliniques se transposent en : (1) une diminution de 0,5 % (valeur absolue de diminution) du niveau d'HbA1c; (2) une réduction de 45,8 % des événements d'hypoglycémie grave; (3) une diminution de 34,8 % des événements d'hypoglycémie non grave diurne symptomatique; et (4) une réduction de 35,5 % des événements d'hypoglycémie non grave nocturne symptomatique.

Les événements d'hypoglycémie non symptomatique ont été exclus du modèle puisque la désutilité associée aux événements d'hypoglycémie non grave a été déterminée sur la base des événements symptomatiques.

6.2.4 Intrants économiques

Coût de référence (modèle)

Les coûts des complications micro et macrovasculaires associées au diabète de type 1 ont été estimés sur la base de l'opinion d'experts, d'articles scientifiques ainsi que de publications et outils du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS).

Le tableau 9 de l'annexe F-3 présente les détails de ces coûts.

Pour chacune des complications considérées, les interventions et services médicaux nécessaires ont été identifiés et validés par l'avis d'experts engagés dans la prise en charge du diabète de type 1 au Québec. Les coûts des complications incluent les coûts des actes médicaux selon le *Manuel des médecins spécialistes* du Québec publié par la RAMQ [2019] et les coûts engendrés dans les établissements de santé et services sociaux du Québec associés. Les coûts en établissement sont basés sur les sources suivantes : la circulaire 2019-015 des tarifs interprovinciaux pour les services externes, les procédures coûteuses ainsi que les prix quotidiens pour les établissements, le coût par cas par DRG (diagnostics regroupés pour la gestion) obtenu auprès du Web explorateur APR-DGR et les coûts unitaires provenant des rapports financiers annuels (AS471) des établissements.

De plus, la proportion de patients dont l'état nécessite certains services ou certaines interventions médicales, lorsqu'applicables, provient de la littérature et a été considérée dans l'estimation des coûts [Herman *et al.*, 2018; Hudson *et al.*, 2017; Junghans *et al.*, 2015; Raza *et al.*, 2015].

Quant à eux, les coûts engendrés par les événements d'hypoglycémie grave tiennent minimalement compte de l'injection de glucagon. L'hypothèse que 25 % des patients DT1 utiliseraient une injection de glucagon au coût de 77 \$/unité a été formulée. Dans de plus rares cas, les événements d'hypoglycémie grave peuvent mener à une hospitalisation. À l'aide des données de Med-Echo et du RGAM, il a été estimé qu'au Québec, en 2017, 0,5 % des patients DT1 ont été hospitalisés en raison d'une

hypoglycémie grave (hospitalisation dont le diagnostic primaire est l'hypoglycémie grave). Toujours selon les mêmes sources, le coût moyen d'une hospitalisation pour une personne DT1 est de 5 200 \$. Dans le présent cas, les données de l'essai clinique concernant la diminution du nombre des événements d'hypoglycémie grave nécessitant des soins médicaux s'avèrent non statistiquement significatives (voir section 5.2.3). Par conséquent, seul le coût du glucagon pondéré par sa fréquence d'utilisation a été considéré.

Coûts associés au Dexcom et à la SGGC

Le coût d'un capteur Dexcom G6 est de 100 \$. Il est recommandé de changer ce capteur tous les 10 jours. En plus, un émetteur doit être utilisé et il doit être changé tous les trois mois au prix unitaire de 289 \$. Notons que les personnes qui utiliseront cette technologie devront tout de même avoir recours à des bandelettes (0,15 bandelette/jour, soit un coût annuel de près de 50 \$) pour réaliser des tests de glycémie capillaire. Ainsi, le coût annuel d'un Dexcom est estimé à 5 300 \$, en incluant le coût du dispositif, les honoraires professionnels et la marge bénéficiaire du grossiste.

Pour la population DT1 (pour plus de détails concernant la méthodologie permettant d'estimer la population DT1, voir l'annexe E), selon les statistiques de facturation de la RAMQ du 1^{er} octobre 2016 au 31 mars 2018, le coût annuel moyen pondéré de la SGGC est estimé à 930 \$ par patient.

Le différentiel de quantité d'insuline utilisée avec les deux méthodes est jugé non significatif par l'INESSS et, de ce fait, le coût de l'insuline est exclu de la présente analyse.

Utilité

HbA1c

Les données d'utilité associées au changement du niveau de l'HbA1c, soit les scores d'utilité associés aux complications micro et macrovasculaires, sont estimées à partir de données de la littérature. Pour plus de détails, voir l'annexe F-2.

Événement d'hypoglycémie grave

Les désutilités associées aux événements d'hypoglycémie ont également été considérées dans le modèle. Une recension de la littérature concernant les événements d'hypoglycémie a permis de repérer cinq études [Smith-Palmer *et al.*, 2016; Harris *et al.*, 2014; Evans *et al.*, 2013; Solli *et al.*, 2010; Currie *et al.*, 2006]. Sur la base de sa qualité méthodologique, de la taille et de la représentativité de la population DT1 ainsi que de l'inclusion de données spécifiques à l'hypoglycémie, l'étude d'Evans [2013] a été retenue. Puisque l'INESSS privilégie des données obtenues dans un contexte québécois ou canadien, le score d'utilité de l'étude de Harris [2014], un échantillon canadien de l'étude d'Evans semble le choix à privilégier pour les événements d'hypoglycémie grave. Dans cette étude, des scores de désutilité pour l'état de santé hypoglycémique grave ont été mesurés. L'état de santé fait référence non seulement à l'événement lui-même, mais

également à l'anxiété et à la peur continues de ressentir un tel événement. À cet égard, dans le questionnaire utilisé, il est demandé de considérer « le risque d'avoir une hypoglycémie lorsque vous conduisez, travaillez, faites de l'exercice, voyagez et sortez avec des amis. Vous limitez même ces activités de peur d'avoir une hypoglycémie ». On mentionne également le fait que « vous demandez aux autres de venir vous voir pendant la journée et vous vous inquiétez d'avoir à demander à d'autres de le faire... vous vous inquiétez des effets de votre diabète sur votre vie quotidienne ». Toutefois, comme mentionné à la section 5.2.5, dans le présent cas, les données sur la qualité de vie issues de l'essai clinique ne démontrent aucun changement significatif dans la qualité de vie générale des individus (EQ-5D), ni même une diminution de la peur associée aux épisodes d'hypoglycémie (*Hypoglycemia Fear Scale* - HFS) à la suite de l'utilisation de la technologie. Compte tenu de ces faits, la désutilité associée à un événement d'hypoglycémie grave ne peut être associée qu'à l'événement lui-même. À notre connaissance, les seules données issues de la littérature [Cameron et Bennett, 2009] qui traitent de l'événement sur une base journalière sont tirées de l'outil américain *Calculating the U.S. Population-based EQ-5D™ Index Score*. Un outil canadien équivalent [Bansback *et al.*, 2012] a permis d'estimer la désutilité journalière d'un événement d'hypoglycémie grave à - 0,5. De plus, Cameron et Bennett [2009] et COMPUS [2008] concluent que la diminution de la qualité de vie associée à un événement d'hypoglycémie grave a une durée de un jour. Conséquemment, la valeur de désutilité employée lors de la modélisation a été pondérée en fonction de la durée de l'événement. L'INESSS a retenu cette hypothèse. Il est toutefois possible qu'un événement d'hypoglycémie grave nécessite une hospitalisation, ce qui engendrerait une diminution de la qualité de vie pendant plus d'une journée. Comme mentionné antérieurement, les données de l'essai clinique concernant la diminution du nombre des événements d'hypoglycémie grave nécessitant des soins médicaux s'avèrent non statistiquement significatives (voir section 5.2.3). Par conséquent, la désutilité incluse au modèle est de - 0,5 pour une durée d'une journée.

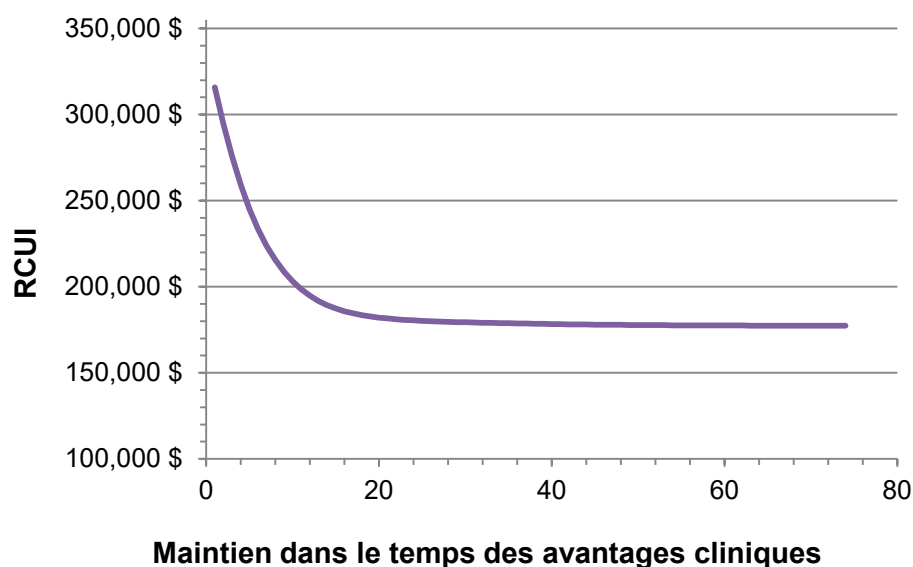
Événement d'hypoglycémie non grave

Selon les résultats de l'étude d'Evans [2013], la diminution de la qualité de vie des individus au premier événement d'hypoglycémie non grave serait plus importante que pour les événements subséquents, ce qui fait référence au concept de désutilité marginale décroissante. Tout comme dans le modèle IMS Core, les scores de désutilité sont estimés par le biais des équations de désutilité marginale décroissante issues de l'étude de Lauridsen [2014]. Les données pour estimer ces équations proviennent elles-mêmes de l'étude d'Evans et ses collaborateurs.

6.3 Résultats

Le G6 vise une meilleure gestion de son diabète par l'individu et permet par conséquent de générer des bénéfices cliniques en termes de diminution du niveau d'HbA1c et du nombre des événements d'hypoglycémie. Toutefois, étant donné la courte durée du suivi des études cliniques, une grande incertitude règne quant au maintien dans le temps des bénéfices observés. Pour quantifier cette incertitude, une gamme d'estimations de ratios coût-utilité possibles a été produite en fonction de la durée de ce maintien dans le temps (figure 2).

Figure 2 RCUI en fonction du maintien dans le temps des bénéfices cliniques



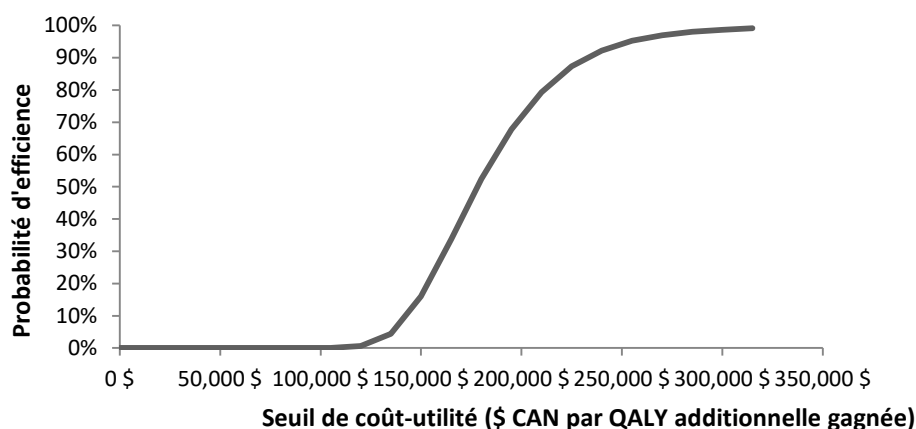
Comme mentionné antérieurement, pour tenir compte de cette incertitude, HQO [2018] a considéré des bénéfices cliniques du dispositif uniquement pour la première année de l'horizon temporel à vie. Quant à eux, Chaugule et ses collaborateurs [2017] considèrent ces mêmes bénéfices pour toute la vie d'un individu. L'INESSS a estimé que ces deux façons de faire étaient une borne minimale et maximale d'une fourchette possible d'efficacité. À cet égard, les résultats sont présentés sous la forme d'un intervalle pour lequel la borne supérieure se réfère au cas où les bénéfices cliniques ne seraient maintenus que la première année, tandis que la borne inférieure se réfère au cas où les bénéfices cliniques seraient maintenus sur un horizon temporel à vie.

Dans un scénario considérant le maintien des bénéfices sur un horizon temporel à vie, le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du Dexcom G6^{MC} par rapport à la glycémie capillaire serait d'environ 177 000 \$/QALY. Pour atteindre le RCUI le plus optimiste, il faut que les bénéfices se maintiennent pendant plus de 20 ans. Toutefois, le RCUI serait de 316 000 \$/QALY si les bénéfices cliniques n'étaient pas maintenus au-delà de la première année.

Une analyse de sensibilité probabiliste faisant varier des intrants du modèle a été effectuée (annexe F-5, tableau 11). Les résultats de cette analyse rapportent une probabilité de 80 % que le RCUI oscille entre 130 000 \$/QALY et 229 000 \$/QALY si les

bénéfices sont maintenus sur un horizon temporel à vie. La figure 3 (courbe d'acceptabilité) représente la probabilité que le produit à l'étude soit efficace par rapport à son coût en fonction des sommes maximales acceptées par les décideurs (valeurs seuils) pour gagner une unité d'efficacité (c.-à-d. une année de vie pondérée par la qualité). Par exemple, pour un seuil de 50 000 \$ par QALY, on observe une probabilité de coût-efficacité de 0 %. Pour un seuil de 150 000 \$ par QALY, la probabilité associée est de l'ordre de 20 % et de près de 100 % pour un seuil de 300 000 \$ par QALY.

Figure 3 Courbe d'acceptabilité MGC vs SGGC



Une des limites de l'approche privilégiée par l'INESSS concerne la modélisation d'une cohorte de patients dont l'âge moyen est de 27 ans. En effet, la population québécoise atteinte de diabète de type 1 et bénéficiaire du régime général d'assurance médicaments (RGAM) a un âge moyen de 49 ans. Selon une analyse déterministe par scénario, cette différence d'âge pourrait entraîner une augmentation du RCUI de l'ordre de 25 %.

Les résultats de l'analyse probabiliste du modèle d'efficience montrent qu'il existe une probabilité de 80 % que le RCUI soit entre 130 000 \$/QALY et 229 000 \$/QALY si les bénéfices sont maintenus sur un horizon temporel à vie.

7. ANALYSE D'IMPACT BUDGÉTAIRE

L'analyse d'impact budgétaire prend en considération les coûts liés au remboursement public potentiel du système de mesure du glucose en continu Dexcom G6 pour la prise en charge du diabète de type 1 chez les enfants (< 18 ans) et les adultes.

Les coûts présentés sont projetés sur un horizon temporel de trois ans selon la perspective du système de soins québécois. L'analyse repose sur des données de facturation provenant des bases de données de la RAMQ, sur des hypothèses appuyées par des experts et sur la littérature.

7.1 Population cible, comparateurs et parts de marché

À l'aide de la méthodologie développée par l'INESSS (voir annexe E) et sur la base de données du RGAM, il est anticipé que 847, 862 et 876 patients âgés de 18 ans et moins ainsi que 9 099, 9 257 et 9 415 adultes bénéficiaires du régime général d'assurance médicaments du Québec seraient atteints de diabète de type 1 au cours des trois prochaines années, respectivement.

La pratique actuelle de surveillance du taux de glucose consiste à mesurer la glycémie capillaire à l'aide de bandelettes. Comme mentionné à la section 1.1, les bandelettes, actuellement inscrites sur la *Liste des médicaments* du régime général d'assurance médicaments (RGAM), ont été considérées comme comparateur du système Dexcom G6 de surveillance du glucose en continu. Le coût annuel moyen des bandelettes utilisées par les DT1 de la population inscrite au RGAM a été extrait de la base de données. Les parts de marché des systèmes de surveillance du glucose sont basées sur une étude américaine de Foster [2019], qui rapporte les données du registre américain TID *Exchange Clinic Registry Data Collection* couvrant les années de 2010 à 2018 chez une population de 22 697 participants DT1 (de 1 à 97 ans) en provenance de 35 États américains. Les parts de marché du Dexcom G6 pour la première année ont été estimées en fonction de la moyenne du taux d'utilisation des MGC par les différents groupes d'âge rapportée dans Foster pour la période de 2016-2018. Pour les années subséquentes, la croissance annuelle moyenne par groupe d'âge indiquée par Foster a été appliquée [Foster *et al.*, 2019]. Selon ces données, les parts de marché du système G6 seraient de 37 %, 49 % et 64 % chez les adultes, pour les trois premières années, respectivement, suivant l'ajout potentiel du Dexcom G6 à la liste, et de 50 %, 66 % et 86 % chez les enfants (< 18 ans).

Le nouveau scénario, avec l'éventuel ajout du système Dexcom G6, estime que ce produit prendrait alors certaines parts de marché des bandelettes. Ainsi, selon les parts de marché déduites de la littérature, il est anticipé que 424 enfants sur 847, 564 sur 862 et 752 sur 876 pourraient bénéficier d'une surveillance du glucose en continu avec le système Dexcom G6 au cours des trois premières années, respectivement. Chez les adultes, ces patients seraient au nombre de 3 397 sur 9 099, 4 527 sur 9 257 et 6 032 sur 9 415, respectivement.

Tableau 21 Répartition des patients en fonction des traitements selon le scénario statu quo et le nouveau scénario avec l'ajout du système Dexcom G6 de surveillance du glucose en continu

		AN 1	AN 2	AN 3
		Nombre de patients		
Scénario statu quo, sans l'ajout du MGC				
SMBG	Enfants (< 18 ans)	847	862	876
	Adultes	9 099	9 257	9 415
Total		9 946	10 119	10 291
Nouveau scénario, avec l'ajout du MGC				
Dexcom G6	Enfants (< 18 ans)	424	564	752
	Adultes	3 397	4 527	6 032
SMBG	Enfants (< 18 ans)	424	297	124
	Adultes	5 702	4 730	3 383
Total		9 946	10 119	10 291

7.2 Résultats

En considérant les coûts des technologies et les parts de marché, le coût annuel de la surveillance du glucose en continu par le système Dexcom G6 est de 2,2 M\$, 3,0 M\$ et 4,0 M\$ pour les trois premières années chez les enfants et adolescents, et de 18,0 M\$, 24,0 M\$ et 32,0 M\$ chez les adultes.

Selon l'INESSS, le remboursement public du système Dexcom G6 pour la surveillance du glucose en continu chez les enfants diabétiques de type 1 pourrait engendrer une augmentation des coûts 1,8 M\$, 2,5 M\$ et 3,3 M\$ pour chacune des 3 premières années, respectivement, pour un total d'environ 7,6 M\$. Chez les adultes, l'augmentation des coûts serait de 14,8 M\$, 19,8 M\$ et 26,3 M\$ pour les 3 premières années, respectivement, pour un total de 60,9 M\$ sur 3 ans. Le détail des calculs est présenté à l'annexe G.

Étant donné l'incertitude qui entoure les parts de marché, une analyse probabiliste a été effectuée en faisant varier les parts de marché et les taux de croissance annuelle de l'utilisation des MGC selon l'étude de Foster [2019]. Cette étude a été choisie en raison de la taille de son échantillon et des données obtenues en contexte réel dans un milieu comparable au milieu canadien. Pour la population pédiatrique, en faisant varier les parts de marché de l'an 1 entre 35 % et 65 % et en appliquant un taux de croissance annuelle de 14 % à 50 % [Foster *et al.*, 2019], les résultats de l'analyse probabiliste de l'impact budgétaire montrent qu'il existe une probabilité de 80 % que les coûts oscillent entre 6,3M\$ et 8,7M\$. Chez les adultes, en faisant varier les parts de marché de l'an 1 de 26 % à 48 % [Tanenbaum *et al.*, 2017] et en appliquant un taux de croissance annuel variant de 14 % à 50 % [Foster *et al.*, 2019], les résultats de l'analyse probabiliste de l'impact budgétaire montrent qu'il existe une probabilité de 80 % que les coûts pour les adultes DT1 oscillent entre 50,8 M\$ et 71,0 M\$.

Tableau 22 Impact net d'un remboursement public du système Dexcom G6

	An 1	An 2	An 3	Total
Enfants (< 18 ans)				
Impact net	1 848 993 \$	2 464 228 \$	3 283 221 \$	7 596 442 \$
Adultes				
Impact net	14 831 060 \$	19 765 960 \$	26 335 233 \$	60 932 253 \$

Le remboursement public du système Dexcom G6, pour la surveillance du glucose en continu chez les patients diabétiques de type 1, pourrait entraîner des dépenses supplémentaires estimées à près de 7,6 M\$ et 61 M\$ pour les populations pédiatrique et adulte respectivement, pour les trois prochaines années.

8. DÉLIBÉRATION DU CSEMI

À l'unanimité, les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) reconnaissent une valeur thérapeutique incrémentale du dispositif Dexcom G6^{MC} pour les personnes de plus de deux ans atteintes de diabète de type 1 comparativement à l'autosurveillance par glycémie capillaire du taux de glucose. Cependant, le rapport entre les coûts et les bénéfices, lequel est par ailleurs assorti d'une grande incertitude, a été jugé trop élevé. Par souci d'équité, les membres du Comité sont d'avis qu'au prix soumis la couverture publique du produit Dexcom G6^{MC} ne constitue pas une option juste et raisonnable.

Motifs de la position unanime des membres

- Plus de 70 % des patients DT1 présentent un contrôle sous-optimal des taux de glucose.
- Les épisodes d'hypoglycémie non grave et grave constituent un problème important chez les patients DT1.
- La population pédiatrique est vulnérable aux épisodes d'hypoglycémie grave et à l'hyperglycémie.
- Les membres reconnaissent, sur la base des données cliniques et d'opinions d'experts, une diminution cliniquement significative de l'HbA1c et des événements d'hypoglycémie grave et non grave avec l'utilisation du Dexcom G6^{MC} comparativement à l'autosurveillance par glycémie capillaire.
- Les membres sont d'avis qu'une grande proportion des patients DT1 pourraient potentiellement bénéficier de l'utilisation du Dexcom G6^{MC} pour l'autosurveillance des taux de glucose. En effet, malgré une prise en charge optimale de la maladie, certains patients DT1 présentent un équilibre glycémique insuffisant ou sont sujets à de fréquents épisodes d'hypoglycémie.
- Néanmoins, des incertitudes demeurent quant aux effets à long terme sur la prévention des complications du diabète, de même qu'en ce qui concerne la reproductibilité des résultats en contexte réel :
 - L'utilisation assidue du Dexcom G6^{MC} est nécessaire pour garantir les effets cliniques sur la gestion du diabète (plus de 70 % du temps).
 - L'utilisation du Dexcom G6^{MC} apporte des avantages pour les patients et les cliniciens, mais la technologie s'adresse à des utilisateurs prêts à s'engager activement dans la gestion de leur maladie. Une formation préalable à l'utilisation d'un Dexcom G6^{MC} et un accompagnement continu par l'équipe de diabète sont donc essentiels à l'obtention de résultats significatifs.
- Le rapport entre les coûts et les bénéfices, lequel s'avère par ailleurs hautement incertain, a été jugé inacceptable par les membres du Comité.
- L'impact budgétaire est très important.

- Au prix proposé, la couverture publique du système Dexcom G6^{MC} ne constitue pas une allocation équitable des ressources du système public de soins de santé et de services sociaux.

9. RECOMMANDATION DE L'INESSS

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) reconnaît l'importance du fardeau de la maladie chez les patients atteints de diabète de type 1 et les bénéfices que pourrait apporter le système Dexcom G6^{MC}. Le prix proposé par le fabricant ne constitue pas une option efficiente, et le remboursement ne serait pas une option juste, raisonnable et équitable.

En conséquence, l'INESSS recommande de ne pas rembourser le système Dexcom G6^{MC} dans ces conditions.

Advenant une entente avec le fabricant, l'INESSS suggère les indications de paiement suivantes pour le Dexcom G6^{MC} :

- Personnes atteintes de diabète de type 1 âgées de 2 ans ou plus qui satisfont à un ou plusieurs de ces critères :
 - Équilibre glycémique insuffisant en dépit d'une prise en charge optimale de la maladie;
 - Épisodes fréquents d'hypoglycémie malgré l'adhésion à un plan de gestion de la glycémie;
 - Inhabileté à reconnaître ou à signaler les symptômes de l'hypoglycémie.

La demande initiale est autorisée pour une période de six mois pour évaluer la capacité des patients à utiliser le Dexcom G6^{MC} et à porter le capteur.

Les demandes de poursuite du traitement sont autorisées pour une période maximale de 12 mois si la personne montre une utilisation optimale du Dexcom G6^{MC}, soit au moins 70 % du temps.

Considération spécifique liée à la mise en place

- Formation préalable à l'utilisation d'un Dexcom G6^{MC} permettant aux patients de maîtriser l'application du capteur et d'apprendre à interpréter et utiliser l'information transmise.
- Accompagnement continu par l'équipe de diabète.

RÉFÉRENCES

- Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Le diabète au Canada. Faits saillants du système canadien de surveillance des maladies chroniques. Ottawa, ON : ASPC; 2017. Disponible à : <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/diseases-conditions/diabetes-canada-highlights-chronic-disease-surveillance-system/diabetes-in-canada-fra.pdf>.
- Agesen RM, Kristensen PL, Beck-Nielsen H, Norgaard K, Perrild H, Jensen T, et al. Effect of insulin analogs on frequency of non-severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes prone to severe hypoglycemia: Much higher rates detected by continuous glucose monitoring than by self-monitoring of blood glucose—The HypoAna trial. *Diabetes Technol Ther* 2018;20(3):247-56.
- Agiostratidou G, Anhalt H, Ball D, Blonde L, Gourgari E, Harriman KN, et al. Standardizing clinically meaningful outcome measures beyond HbA1c for type 1 diabetes: A consensus report of the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Association of Diabetes Educators, the American Diabetes Association, the Endocrine Society, JDRF International, The Leona M. and Harry B. Helmsley Charitable Trust, the Pediatric Endocrine Society, and the T1D Exchange. *Diabetes Care* 2017;40(12):1622-30.
- 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). 8. Pharmacologic approaches to glycemic treatments: Standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl 1):S73-S85.
- Arbelaez AM, Semenkovich K, Hershey T. Glycemic extremes in youth with T1DM: The structural and functional integrity of the developing brain. *Pediatr Diabetes* 2013;14(8):541-53.
- 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.
- Bansback N, Tsuchiya A, Brazier J, Anis A. Canadian valuation of EQ-5D health states: Preliminary value set and considerations for future valuation studies. *PLoS One* 2012;7(2):e31115.
- Barnea-Goraly N, Raman M, Mazaika P, Marzelli M, Hershey T, Weinzimer SA, et al. Alterations in white matter structure in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37(2):332-40.
- Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: Recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care* 2019;42(8):1593-603.
- Battelino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder J. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34(4):795-800.

- Beck RW, Bergenstal RM, Cheng P, Kollman C, Carlson AL, Johnson ML, Rodbard D. The relationships between time in range, hyperglycemia metrics, and HbA1c. *J Diabetes Sci Technol* 2019a;13(4):614-26.
- Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, Kollman C. The association of biochemical hypoglycemia with the subsequent risk of a severe hypoglycemic event: Analysis of the DCCT data set. *Diabetes Technol Ther* 2019b;21(1):1-5.
- Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, Kollman C, Li Z, Brown AS, Close KL. Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials. *Diabetes Care* 2019c;42(3):400-5.
- Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, Ahmann A, Bergenstal R, Haller S, et al. Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in adults with type 1 diabetes using insulin injections: The DIAMOND randomized clinical trial. *JAMA* 2017a;317(4):371-8.
- Beck RW, Riddlesworth TD, Ruedy KJ, Kollman C, Ahmann AJ, Bergenstal RM, et al. Effect of initiating use of an insulin pump in adults with type 1 diabetes using multiple daily insulin injections and continuous glucose monitoring (DIAMOND): A multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017b;5(9):700-8.
- Beck RW, Buckingham B, Miller K, Wolpert H, Xing D, Block JM, et al. Factors predictive of use and of benefit from continuous glucose monitoring in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(11):1947-53.
- Benkhadra K, Alahdab F, Tamhane S, Wang Z, Prokop LJ, Hirsch IB, et al. Real-time continuous glucose monitoring in type 1 diabetes: A systematic review and individual patient data meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017;86(3):354-60.
- Berard LD, Siemens R, Woo V. Monitoring glycemic control. *Can J Diabetes* 2018;42(Suppl 1):S47-S53.
- Beregszaszi M, Tubiana-Rufi N, Benali K, Noel M, Bloch J, Czernichow P. Nocturnal hypoglycemia in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Prevalence and risk factors. *J Pediatr* 1997;131(1 Pt 1):27-33.
- Bergenstal RM. Continuous glucose monitoring: Transforming diabetes management step by step. *Lancet* 2018;391(10128):1334-6.
- Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363(4):311-20.
- Berlin I, Sachon CI, Grimaldi A. Identification of factors associated with impaired hypoglycaemia awareness in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2005;31(3 Pt 1):246-51.
- Billings LK, Parkin CG, Price D. Baseline glycosylated hemoglobin values predict the magnitude of glycemic improvement in patients with type 1 and type 2 diabetes: Subgroup analyses from the DIAMOND study program. *Diabetes Technol Ther* 2018;20(8):561-5.
- Brod M, Wolden M, Christensen T, Bushnell DM. Understanding the economic burden of nonsevere nocturnal hypoglycemic events: Impact on work productivity, disease management, and resource utilization. *Value Health* 2013;16(8):1140-9.

- Cameron CG et Bennett HA. Cost-effectiveness of insulin analogues for diabetes mellitus. *CMAJ* 2009;180(4):400-7.
- Cameron FJ. The impact of diabetes on brain function in childhood and adolescence. *Pediatr Clin North Am* 2015;62(4):911-27.
- Cameron FJ, Scratch SE, Nadebaum C, Northam EA, Koves I, Jennings J, et al. Neurological consequences of diabetic ketoacidosis at initial presentation of type 1 diabetes in a prospective cohort study of children. *Diabetes Care* 2014;37(6):1554-62.
- Canadian Optimal Medication Prescribing and Utilization Service (COMPUS). An economic evaluation of insulin analogues for the treatment of patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus in Canada. Ottawa, ON : Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2008. Disponible à : https://cadth.ca/media/compus/reports/compus_Economic_IA_Report.pdf.
- Cariou B, Fontaine P, Eschwege E, Lièvre M, Gouet D, Huet D, et al. Frequency and predictors of confirmed hypoglycaemia in type 1 and insulin-treated type 2 diabetes mellitus patients in a real-life setting: Results from the DIALOG study. *Diabetes Metab* 2015;41(2):116-25.
- Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS). CMS-1682-R – Classification of therapeutic continuous glucose monitors as “durable medical equipment” under Medicare part B. Baltimore, MD : CMS; 2017. Disponible à : <https://www.cms.gov/Regulations-and-Guidance/Guidance/Rulings/Downloads/CMS1682R.pdf> (consulté le 20 juillet 2019).
- Chamberlain JJ, Dopita D, Gilgen E, Neuman A. Impact of frequent and persistent use of continuous glucose monitoring (CGM) on hypoglycemia fear, frequency of emergency medical treatment, and SMBG frequency after one year. *J Diabetes Sci Technol* 2015;10(2):383-8.
- Charleer S, Mathieu C, Nobels F, De Block C, Radermecker RP, Hermans MP, et al. Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control, acute admissions, and quality of life: A real-world study. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(3):1224-32.
- Chaugule S et Graham C. Cost-effectiveness of G5 Mobile continuous glucose monitoring device compared to self-monitoring of blood glucose alone for people with type 1 diabetes from the Canadian societal perspective. *J Med Econ* 2017;20(11):1128-35.
- Chehregosha H, Khamseh ME, Malek M, Hosseinpanah F, Ismail-Beigi F. A view beyond HbA1c: Role of continuous glucose monitoring. *Diabetes Ther* 2019;10(3):853-63.
- Chiang JL, Maahs DM, Garvey KC, Hood KK, Laffel LM, Weinzimer SA, et al. Type 1 diabetes in children and adolescents: A position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2018;41(9):2026-44.
- Choudhary P, Geddes J, Freeman JV, Emery CJ, Heller SR, Frier BM. Frequency of biochemical hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes with and without impaired awareness of hypoglycaemia: No identifiable differences using continuous glucose monitoring. *Diabet Med* 2010;27(6):666-72.
- Clarke P, Gray A, Holman R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). *Med Decis Making* 2002;22(4):340-9.

- Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, Service FJ. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(3):709-28.
- Currie CJ, Morgan CL, Poole CD, Sharplin P, Lammert M, McEwan P. Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes. *Curr Med Res Opin* 2006;22(8):1523-34.
- Dabelea D, Stafford JM, Mayer-Davis EJ, D'Agostino R Jr, Dolan L, Imperatore G, et al. Association of type 1 diabetes vs type 2 diabetes diagnosed during childhood and adolescence with complications during teenage years and young adulthood. *JAMA* 2017;317(8):825-35.
- Dagogo-Jack S, Fanelli CG, Cryer PE. Durable reversal of hypoglycemia unawareness in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22(5):866-7.
- Daneman D, Frank M, Perlman K, Tamm J, Ehrlich R. Severe hypoglycemia in children with insulin-dependent diabetes mellitus: Frequency and predisposing factors. *J Pediatr* 1989;115(5 Pt 1):681-5.
- Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2017;40(12):1631-40.
- Davis EA, Keating B, Byrne GC, Russell M, Jones TW. Hypoglycemia: Incidence and clinical predictors in a large population-based sample of children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1997;20(1):22-5.
- DCCT Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr* 1994;125(2):177-88.
- DCCT Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Med* 1991;90(4):450-9.
- DCCT/EDIC Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA* 2003;290(16):2159-67.
- DCCT/EDIC Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2002;287(19):2563-9.
- DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, Craig ME, Hofer SE, Pillay K, Maahs DM. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018;19(Suppl 27):105-14.
- Donaghue KC, Marcovecchio ML, Wadwa RP, Chew EY, Wong TY, Calliari LE, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2018;19(Suppl 27):262-74.
- Donaghue KC, Fung AT, Hing S, Fairchild J, King J, Chan A, et al. The effect of prepubertal diabetes duration on diabetes. Microvascular complications in early and late adolescence. *Diabetes Care* 1997;20(1):77-80.

- Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, Ellis JD, Donnan PT, Durrant R, et al. Frequency and predictors of hypoglycaemia in type 1 and insulin-treated type 2 diabetes: A population-based study. *Diabet Med* 2005;22(6):749-55.
- 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.
- Evans M, Khunti K, Mamdani M, Galbo-Jorgensen CB, Gundgaard J, Bogelund M, Harris S. Health-related quality of life associated with daytime and nocturnal hypoglycaemic events: A time trade-off survey in five countries. *Health Qual Life Outcomes* 2013;11:90.
- Fanelli C, Pampanelli S, Epifano L, Rambotti AM, Di Vincenzo A, Modarelli F, et al. Long-term recovery from unawareness, deficient counterregulation and lack of cognitive dysfunction during hypoglycaemia, following institution of rational, intensive insulin therapy in IDDM. *Diabetologia* 1994;37(12):1265-76.
- Fisher L, Hessler DM, Polonsky WH, Mullan J. When is diabetes distress clinically meaningful? Establishing cut points for the Diabetes Distress Scale. *Diabetes Care* 2012;35(2):259-64.
- Floyd B, Chandra P, Hall S, Phillips C, Alema-Mensah E, Strayhorn G, et al. Comparative analysis of the efficacy of continuous glucose monitoring and self-monitoring of blood glucose in type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol* 2012;6(5):1094-102.
- Foster NC, Beck RW, Miller KM, Clements MA, Rickels MR, DiMeglio LA, et al. State of type 1 diabetes management and outcomes from the T1D Exchange in 2016-2018. *Diabetes Technol Ther* 2019;21(2):66-72.
- Foster NC, Miller K, DiMeglio L, Maahs DM, Tamborlane WV, Bergenstal RM, et al. Marked increases in CGM use has not prevented increases in HbA1c in participants in the T1D Exchange (T1DX) clinic network. *Diabetes* 2018;67(Suppl 1):A451 [abstract 1689-P].
- Fox LA, Hershey T, Mauras N, Arbelaez AM, Tamborlane WV, Buckingham B, et al. Persistence of abnormalities in white matter in children with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2018;61(7):1538-47.
- Frier BM. Hypoglycaemia in diabetes mellitus: Epidemiology and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10(12):711-22.
- Fullerton B, Jeitler K, Seitz M, Horvath K, Berghold A, Siebenhofer A. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(2):CD009122.
- Geddes J, Schopman JE, Zammit NN, Frier BM. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2008;25(4):501-4.
- Genuth SM, Backlund JY, Bayless M, Bluemke DA, Cleary PA, Crandall J, et al. Effects of prior intensive versus conventional therapy and history of glycemia on cardiac function in type 1 diabetes in the DCCT/EDIC. *Diabetes* 2013;62(10):3561-9.
- Gold AE, MacLeod KM, Frier BM. Frequency of severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes Care* 1994;17(7):697-703.

- Gubitosi-Klug RA, Sun W, Cleary PA, Braffett BH, Aiello LP, Das A, et al. Effects of prior intensive insulin therapy and risk factors on patient-reported visual function outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) cohort. *JAMA Ophthalmol* 2016;134(2):137-45.
- Harris S, Mamdani M, Galbo-Jorgensen CB, Bogelund M, Gundgaard J, Groleau D. The effect of hypoglycemia on health-related quality of life: Canadian results from a multinational time trade-off survey. *Can J Diabetes* 2014;38(1):45-52.
- Haute Autorité de Santé (HAS). Dexcom G4 Platinum, Système de mesure en continu du glucose interstitiel. Avis de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS). Saint-Denis La Plaine, France : HAS; 2015. Disponible à : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-4889_DEXCOM_17_novembre_2015_\(4889\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-4889_DEXCOM_17_novembre_2015_(4889)_avis.pdf).
- Haynes A, Hermann JM, Miller KM, Hofer SE, Jones TW, Beck RW, et al. Severe hypoglycemia rates are not associated with HbA1c: A cross-sectional analysis of 3 contemporary pediatric diabetes registry databases. *Pediatr Diabetes* 2017;18(7):643-50.
- Health Quality Ontario (HQO). Continuous monitoring of glucose for type 1 diabetes: A health technology assessment. *Ont Health Technol Assess Ser* 2018;18(2):1-160.
- Heinemann L, Freckmann G, Ehrmann D, Faber-Heinemann G, Guerra S, Waldenmaier D, Hermanns N. Real-time continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes and impaired hypoglycaemia awareness or severe hypoglycaemia treated with multiple daily insulin injections (HypoDE): A multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391(10128):1367-77.
- Heinemann L, Deiss D, Hermanns N, Graham C, Kaltheuner M, Liebl A, Price D. HypoDE: Research design and methods of a randomized controlled study evaluating the impact of real-time CGM usage on the frequency of CGM glucose values <55 mg/dl in patients with type 1 diabetes and problematic hypoglycemia treated with multiple daily injections. *J Diabetes Sci Technol* 2015;9(3):651-62.
- Hendrieckx C, Hagger V, Jenkins A, Skinner TC, Pouwer F, Speight J. Severe hypoglycemia, impaired awareness of hypoglycemia, and self-monitoring in adults with type 1 diabetes: Results from Diabetes MILES-Australia. *J Diabetes Complications* 2017;31(3):577-82.
- Henriksen MM, Andersen HU, Thorsteinsson B, Pedersen-Bjergaard U. Hypoglycemic exposure and risk of asymptomatic hypoglycemia in type 1 diabetes assessed by continuous glucose monitoring. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(6):2329-35.
- Herman WH, Braffett BH, Kuo S, Lee JM, Brandle M, Jacobson AM, et al. The 30-year cost-effectiveness of alternative strategies to achieve excellent glycemic control in type 1 diabetes: An economic simulation informed by the results of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC). *J Diabetes Complications* 2018;32(10):934-9.
- Hirsch IB. Glycemic variability and diabetes complications: Does it matter? Of course it does! *Diabetes Care* 2015;38(8):1610-4.

- Hudson C, Leong D, Loewen E, MacDonald D, Machmer A, Mandadakis K, et al. Guide de pratique clinique 2017 de l'ACO : les soins optométriques chez les patients diabétiques. Canadian Journal of Optometry/Revue canadienne d'optométrie 2017;79:5-18.
- Imran SA, Agarwal G, Bajaj HS, Ross S. Targets for glycemc control. Can J Diabetes 2018;42(Suppl 1):S42-6.
- 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. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Technologies/INESSS_Avis_FreeStyle.pdf.
- Junghans C, Sekhri N, Zaman MJ, Hemingway H, Feder GS, Timmis A. Atypical chest pain in diabetic patients with suspected stable angina: Impact on diagnosis and coronary outcomes. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes 2015;1(1):37-43.
- Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group (JDRF). Effectiveness of continuous glucose monitoring in a clinical care environment: Evidence from the Juvenile Diabetes Research Foundation continuous glucose monitoring (JDRF-CGM) trial. Diabetes Care 2010;33(1):17-22.
- Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group (JDRF). The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. Diabetes Care 2009;32(8):1378-83.
- Kovatchev BP, Flacke F, Sieber J, Breton MD. Accuracy and robustness of dynamical tracking of average glycemia (A1c) to provide real-time estimation of hemoglobin A1c using routine self-monitored blood glucose data. Diabetes Technol Ther 2014;16(5):303-9.
- Laffel L. Improved accuracy of continuous glucose monitoring systems in pediatric patients with diabetes mellitus: Results from two studies. Diabetes Technol Ther 2016;18(Suppl 2):S223-33.
- Lauridsen JT, Lonborg J, Gundgaard J, Jensen HH. Diminishing marginal disutility of hypoglycaemic events: Results from a time trade-off survey in five countries. Qual Life Res 2014;23(9):2645-50.
- Lawton J, Blackburn M, Allen J, Campbell F, Elleri D, Leelarathna L, et al. Patients' and caregivers' experiences of using continuous glucose monitoring to support diabetes self-management: qualitative study. BMC Endocr Disord 2018;18(1):12.
- Lévy-Marchal C, Patterson CC, Green A. Geographical variation of presentation at diagnosis of type I diabetes in children: The EURODIAB study. Diabetologia 2001;44(Suppl 3):B75-80.
- Lin YK, Hung M, Sharma A, Chan O, Varner MW, Staskus G, Fisher SJ. Impaired awareness of hypoglycemia continues to be a risk factor for severe hypoglycemia despite the use of continuous glucose monitoring system in type 1 diabetes. Endocr Pract 2019;25(6):517-25.

- Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, Heise T, Bolinder J, Dahlqvist S, et al. Continuous glucose monitoring vs conventional therapy for glycemic control in adults with type 1 diabetes treated with multiple daily insulin injections: The GOLD randomized clinical trial [Erratum (*Incorrect unit of measure*) in JAMA 2017;317(18):1912]. JAMA 2017;317(4):379-87.
- Lu J, Ma X, Zhou J, Zhang L, Mo Y, Ying L, et al. Association of time in range, as assessed by continuous glucose monitoring, with diabetic retinopathy in type 2 diabetes. Diabetes Care 2018;41(11):2370-6.
- Markowitz JT, Garvey KC, Laffel LM. Developmental changes in the roles of patients and families in type 1 diabetes management. Curr Diabetes Rev 2015;11(4):231-8.
- Mauras N, Beck R, Xing D, Ruedy K, Buckingham B, Tansey M, et al. A randomized clinical trial to assess the efficacy and safety of real-time continuous glucose monitoring in the management of type 1 diabetes in young children aged 4 to <10 years. Diabetes Care 2012;35(2):204-10.
- 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):S80-7.
- McQueen RB, Ellis SL, Campbell JD, Nair KV, Sullivan PW. Cost-effectiveness of continuous glucose monitoring and intensive insulin therapy for type 1 diabetes. Cost Eff Resour Alloc 2011;9:13.
- Messer LH, Johnson R, Driscoll KA, Jones J. Best friend or spy: A qualitative meta-synthesis on the impact of continuous glucose monitoring on life with type 1 diabetes. Diabet Med 2018;35(4):409-18.
- Miller KM, Foster NC, Beck RW, Bergenstal RM, DuBose SN, DiMeglio LA, et al. Current state of type 1 diabetes treatment in the U.S.: Updated data from the T1D Exchange clinic registry. Diabetes Care 2015;38(6):971-8.
- Monnier L, Colette C, Wojtuszczyzn A, Dejager S, Renard E, Molinari N, Owens DR. Toward defining the threshold between low and high glucose variability in diabetes. Diabetes Care 2017;40(7):832-8.
- Morales J et Schneider D. Hypoglycemia. Am J Med 2014;127(10 Suppl):S17-24.
- Mulinacci G, Alonso GT, Snell-Bergeon JK, Shah VN. Glycemic outcomes with early initiation of continuous glucose monitoring system in recently diagnosed patients with type 1 diabetes. Diabetes Technol Ther 2019;21(1):6-10.
- Nathan DM. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study at 30 years: Overview. Diabetes Care 2014;37(1):9-16.
- 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.

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Type 1 diabetes in adults: Diagnosis and management. NICE guideline [NG17]. Londres, Angleterre : NICE; 2015.
Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng17>.
- Olafsdottir AF, Polonsky W, Bolinder J, Hirsch IB, Dahlqvist S, Wedel H, et al. A randomized clinical trial of the effect of continuous glucose monitoring on nocturnal hypoglycemia, daytime hypoglycemia, glycemic variability, and hypoglycemia confidence in persons with type 1 diabetes treated with multiple daily insulin injections (GOLD-3). *Diabetes Technol Ther* 2018;20(4):274-84.
- Patton SR. Adherence to glycemic monitoring in diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2015;9(3):668-75.
- Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Heller SR, Wallace TM, Rasmussen AK, Jorgensen HV, et al. Severe hypoglycaemia in 1076 adult patients with type 1 diabetes: Influence of risk markers and selection. *Diabetes Metab Res Rev* 2004;20(6):479-86.
- Peters AL, Ahmann AJ, Battelino T, Evert A, Hirsch IB, Murad MH, et al. Diabetes technology-continuous subcutaneous insulin infusion therapy and continuous glucose monitoring in adults: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(11):3922-37.
- Petrie JR, Peters AL, Bergenstal RM, Holl RW, Fleming GA, Heinemann L. Improving the clinical value and utility of CGM systems: Issues and recommendations. A joint statement of the European Association for the Study of Diabetes and the American Diabetes Association Diabetes Technology Working Group. *Diabetes Care* 2017;40(12):1614-21.
- Polonsky WH, Hessler D, Ruedy KJ, Beck RW. The impact of continuous glucose monitoring on markers of quality of life in adults with type 1 diabetes: Further findings from the DIAMOND randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2017;40(6):736-41.
- Porter PA, Byrne G, Stick S, Jones TW. Nocturnal hypoglycaemia and sleep disturbances in young teenagers with insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Dis Child* 1996;75(2):120-3.
- Puhr S, Derdzinski M, Welsh JB, Parker AS, Walker T, Price DA. Real-world hypoglycemia avoidance with a continuous glucose monitoring system's predictive low glucose alert. *Diabetes Technol Ther* 2019;21(4):155-8.
- Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P. Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome. *Can J Diabetes* 2018;42(Suppl 1):S10-5.
- Quiros C, Gimenez M, Orois A, Conget I. Metabolic control after years of completing a clinical trial on sensor-augmented pump therapy. *Endocrinol Nutr* 2015;62(9):447-50.
- Rachmiel M, Landau Z, Boaz M, Mazor Aronovitch K, Loewenthal N, Ben-Ami M, et al. The use of continuous glucose monitoring systems in a pediatric population with type 1 diabetes mellitus in real-life settings: The AWeSoMe Study Group experience. *Acta Diabetol* 2015;52(2):323-9.
- Ratzki-Leewing A, Harris SB, Mequanint S, Reichert SM, Belle Brown J, Black JE, Ryan BL. Real-world crude incidence of hypoglycemia in adults with diabetes: Results of the InHypo-DM Study, Canada. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2018;6(1):e000503.

- Raza S, Blackstone EH, Sabik JF 3rd. The diabetes epidemic and its effect on cardiac surgery practice. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;150(4):783-4.
- Reddy M, Jugnee N, Anantharaja S, Oliver N. Switching from flash glucose monitoring to continuous glucose monitoring on hypoglycemia in adults with type 1 diabetes at high hypoglycemia risk: The extension phase of the I HART CGM study. *Diabetes Technol Ther* 2018a;20(11):751-7.
- 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* 2018b;35(4):483-90.
- Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Manuel des médecins spécialistes – Rémunération à l'acte. Québec, Qc : RAMQ; 2019. Disponible à : <http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/manuels/syra/medecins-specialistes/150-facturation-specialistes/manuel-specialistes-remuneration-acte-RFP.pdf>.
- Rewers A, Klingensmith G, Davis C, Petitti DB, Pihoker C, Rodriguez B, et al. Presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes mellitus in youth: The Search for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics* 2008;121(5):e1258-66.
- Riddlesworth T, Price D, Cohen N, Beck RW. Hypoglycemic event frequency and the effect of continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes using multiple daily insulin injections. *Diabetes Ther* 2017;8(4):947-51.
- Rodbard D. Continuous glucose monitoring: A review of successes, challenges, and opportunities. *Diabetes Technol Ther* 2016;18(Suppl 2):S3-S13.
- Rosilio M, Cotton JB, Wieliczko MC, Gendrault B, Carel JC, Couvaras O, et al. Factors associated with glycemic control. A cross-sectional nationwide study in 2,579 French children with type 1 diabetes. The French Pediatric Diabetes Group. *Diabetes Care* 1998;21(7):1146-53.
- Ryan CM. Why is cognitive dysfunction associated with the development of diabetes early in life? The diathesis hypothesis. *Pediatr Diabetes* 2006;7(5):289-97.
- Schopman JE, Geddes J, Frier BM. Frequency of symptomatic and asymptomatic hypoglycaemia in Type 1 diabetes: Effect of impaired awareness of hypoglycaemia. *Diabet Med* 2011;28(3):352-5.
- Schultes B, Jauch-Chara K, Gais S, Hallschmid M, Reiprich E, Kern W, et al. Defective awakening response to nocturnal hypoglycemia in patients with type 1 diabetes mellitus. *PLoS Med* 2007;4(2):e69.
- 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.
- Shah VN, Laffel LM, Wadwa RP, Garg SK. Performance of a factory-calibrated, real-time continuous glucose monitoring system utilizing an automated sensor applicator. *Diabetes Technol Ther* 2018;20(6):428-33.
- Sherifali D, Berard LD, Gucciardi E, MacDonald B, MacNeill G. Self-management education and support. *Can J Diabetes* 2018;42(Suppl 1):S36-S41.

- Skelly AC, Brodt ED, Jung M, Schwartz N, Winter C, Ferguson A. Continuous glucose monitoring – Update. Final Evidence Report. Olympia, WA : Health Technology Assessment Program (HTA), Washington State Health Care Authority; 2017. Disponible à : <https://www.hca.wa.gov/assets/program/continuous-glucose-monitoring-final-rpt-20171221.pdf>.
- Smith-Palmer J, Bae JP, Boye KS, Norrbacka K, Hunt B, Valentine WJ. Evaluating health-related quality of life in type 1 diabetes: A systematic literature review of utilities for adults with type 1 diabetes. *Clinicoecon Outcomes Res* 2016;8:559-71.
- Smith-Palmer J, Brandle M, Trevisan R, Orsini Federici M, Liabat S, Valentine W. Assessment of the association between glycemic variability and diabetes-related complications in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;105(3):273-84.
- Smith CP, Firth D, Bennett S, Howard C, Chisholm P. Ketoacidosis occurring in newly diagnosed and established diabetic children. *Acta Paediatr* 1998;87(5):537-41.
- Solli O, Stavem K, Kristiansen IS. Health-related quality of life in diabetes: The associations of complications with EQ-5D scores. *Health Qual Life Outcomes* 2010;8:18.
- Sorgard B, Iversen MM, Martensson J. Continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes: A balance between benefits and barriers: A critical incident study. *J Clin Nurs* 2019;28(17-18):3318-29.
- Soupal J, Petruzelkova L, Grunberger G, Haskova A, Flekac M, Matoulek M, et al. Glycemic outcomes in adults with T1D are impacted more by continuous glucose monitoring than by insulin delivery method: 3 years of follow-up from the COMISAIR study. *Diabetes Care* 2020;43(1):37-43.
- Soupal J, Petruzelkova L, Flekac M, Pelcl T, Matoulek M, Dankova M, et al. Comparison of different treatment modalities for type 1 diabetes, including sensor-augmented insulin regimens, in 52 weeks of follow-up: A COMISAIR study. *Diabetes Technol Ther* 2016;18(9):532-8.
- Tanenbaum ML, Hanes SJ, Miller KM, Naranjo D, Bensen R, Hood KK. Diabetes device use in adults with type 1 diabetes: Barriers to uptake and potential intervention targets. *Diabetes Care* 2017;40(2):181-7.
- Tsalikian E, Fox L, Weinzimer S, Buckingham B, White NH, Beck R, et al. Feasibility of prolonged continuous glucose monitoring in toddlers with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2012;13(4):301-7.
- Tumminia A, Crimi S, Sciacca L, Buscema M, Frittitta L, Squatrito S, et al. Efficacy of real-time continuous glucose monitoring on glycaemic control and glucose variability in type 1 diabetic patients treated with either insulin pumps or multiple insulin injection therapy: A randomized controlled crossover trial. *Diabetes Metab Res Rev* 2015;31(1):61-8.
- UK 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.
- 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-synthesis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2015;15(17):1-29.

- Vigersky RA. The benefits, limitations, and cost-effectiveness of advanced technologies in the management of patients with diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol* 2015;9(2):320-30.
- Vigersky RA et McMahon C. The relationship of hemoglobin A1C to time-in-range in patients with diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2019;21(2):81-5.
- Weissberg-Benchell J, Wolpert H, Anderson BJ. Transitioning from pediatric to adult care: A new approach to the post-adolescent young person with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(10):2441-6.
- Welsh JB, Gao P, Derdzinski M, Puhr S, Johnson TK, Walker TC, Graham C. Accuracy, utilization, and effectiveness comparisons of different continuous glucose monitoring systems. *Diabetes Technol Ther* 2019;21(3):128-32.
- Wherrett DK, Ho J, Huot C, Legault L, Nakhla M, Rosolowsky E. Type 1 diabetes in children and adolescents. *Can J Diabetes* 2018;42(Suppl 1):S234-46.
- Wong JC, Foster NC, Maahs DM, Raghinaru D, Bergenstal RM, Ahmann AJ, et al. Real-time continuous glucose monitoring among participants in the T1D Exchange clinic registry. *Diabetes Care* 2014;37(10):2702-9.
- Worswick J, Wayne SC, Bennett R, Fiander M, Mayhew A, Weir MC, et al. Improving quality of care for persons with diabetes: An overview of systematic reviews - what does the evidence tell us? *Syst Rev* 2013;2:26.
- Yale JF, Paty B, Senior PA. Hypoglycemia. *Can J Diabetes* 2018;42(Suppl 1):S104-8.

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

Québec 

Siège social

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

Bureau de Montréal

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

