

Systeme de mesure du glucose
en continu (Guardian Connect^{MC},
Medtronic)

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

Direction de l'évaluation des médicaments et
des technologies à des fins de remboursement



Système de mesure du glucose en continu (Guardian Connect^{MC}, Medtronic)

Rédaction

Nathalie Jobin
Julie Nieminen

Coordination scientifique

Sara Beha

Direction

Sylvie Bouchard

Le présent rapport a été présenté au Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 23 juillet 2020.

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

Membres de l'équipe de projet

Auteurs principales

Nathalie Jobin, Ph. D.

Julie Nieminen, Ph. D.

Coordonnatrice scientifique

Sara Beha, M. Sc.

Adjoint à la direction

Yannick Auclair, Ph. D.

Directrice

Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., MBA

Repérage d'information scientifique

Mathieu Plamondon, M.S.I.

Soutien administratif

Christine Lemire

Équipe de l'édition

Denis Santerre

Hélène St-Hilaire

Nathalie Vanier

Sous la coordination de

Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de

Gilles Bordage, révision linguistique

Mark A. Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2020

Bibliothèque et Archives Canada, 2020

ISBN 978-2-550-87516-1 (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 (Guardian Connect^{MC}, Medtronic). Avis rédigé par Nathalie Jobin et Julie Nieminen. Québec, Qc : INESSS; 2020. 23 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent 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 :

D^r Rémi Rabasa-Lhoret, M.D. Ph. D., endocrinologue, Institut de recherches cliniques de Montréal; professeur titulaire à la Faculté de médecine – Département de nutrition, Université de Montréal

D^r Frédéric Bernier, M.D. M.H.A. FRCPC, endocrinologue, Centre intégré universitaire de santé et services sociaux de l'Estrie – CHUS; professeur titulaire à la Faculté de médecine – Département de médecine, Université de Sherbrooke

M^{me} Geneviève Dubé, Dt.P., Direction des services multidisciplinaires, Centre intégré de santé et de services sociaux de Laval, Centre de services ambulatoires de Laval (Centre régional du diabète)

Autre experte consultée

M^{me} Nathalie Morin, infirmière clinicienne, clinique du diabète, Centre hospitalier de Sherbrooke

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

Présidente

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

Vice-président

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

Membres

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

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

M^{me} Justine Côté, pharmacienne, Hôpital de Montréal pour enfants – Centre universitaire de santé McGill

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 Fillion, 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 à la Faculté de médecine, Université Laval

D^{re} Emily Gibson McDonald, interniste, professeure adjointe au Département de médecine, Centre universitaire de santé McGill – Université McGill

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

M^{me} Béatrice Godard, professeure titulaire, Département de médecine sociale et préventive, École de santé publique, Université de Montréal

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

M. Yannick Mélançon Laître, infirmier praticien spécialisé en soins de première ligne, CISSS de Lanaudière, GMF Berthier St-Jacques

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

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)

Membres citoyens

M^{me} Mélanie Gagnon

M. Claude Roy

Déclaration d'intérêts

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

M^{me} Geneviève Dubé : formatrice pour l'utilisation de pompes à insuline et de capteurs de lecteurs de glycémie en continu; conférencière sporadique Medtronic membre d'un comité aviseur pour Novo Nordisk et Abbott

D^r Frédéric Bernier : membre du comité aviseur pour Novo Nordisk, Insulet et Eli Lilly; membre du conseil d'administration de la Fédération des médecins spécialistes du Québec (FMSQ)

D^r Rémi Rabasa-Lhoret : directeur scientifique pour l'Association Diabète Québec; consultant et conférencier pour les compagnies Dexcom, Abbott et Medtronic; vente d'un brevet de pancréas artificiel à Eli Lilly; partenariat en recherche académique avec l'INESSS pour un projet visant l'évaluation par les patients des nouvelles thérapies et technologies en diabète de type 1 (étude BETTER); subventions de recherche de Diabète Canada, Astra-Zeneca, Eli Lilly, JDRF, Merck, Novo Nordisk, Promotic Société francophone du diabète, Sanofi-Aventis, Vertex Pharmaceutical; membre du comité aviseur des compagnies Abbott, AstraZeneca, Dexcom, Eli Lilly, HSL Therapeutics, Insulet, Medtronic, Novo Nordisk, Neomed, Merck, Roche, Sanofi-Aventis; fonds sans restriction (activités éducatives) de Abbott, Eli Lilly, Medtronic, Merck, Novo Nordisk, Sanofi; brevets pour des biomarqueurs masse et de la fonction cellule bêta, durée du port cathéter

Responsabilité

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs des documents produits; les conclusions et les recommandations qu'ils contiennent ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou celles des autres personnes consultées aux fins de leur élaboration.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY.....	III
SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	V
1. MANDAT.....	1
1.1. Description de la technologie à l'étude.....	1
2. MÉTHODOLOGIE.....	3
2.1. Démarche de l'évaluation.....	3
2.1.1. Données issues de la littérature et du fabricant.....	3
2.1.2. Données issues du processus de consultation.....	3
2.2. Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts.....	3
3. BESOINS DE SANTÉ.....	4
3.1. Gravité et prise en charge de la maladie.....	4
3.2. Besoins non comblés.....	4
3.2.1. Particularités associées à la population pédiatrique.....	6
3.2.2. Perspective des patients.....	6
3.2.3. Perspective des experts.....	6
4. PRÉSENTATION DE LA TECHNOLOGIE.....	7
4.1. Système Guardian Connect ^{MC}	7
4.2. Calibration du Guardian Connect ^{MC}	9
4.3. Précision du Guardian Connect ^{MC}	10
4.4. Avis des agences réglementaires sur le Guardian Connect ^{MC}	12
4.5. Place du Guardian Connect ^{MC} dans l'arsenal thérapeutique et diagnostique disponible.....	12
5. RÉSULTATS CLINIQUES.....	16
5.1. Description des études repérées.....	16
5.2. Perspective des experts.....	17
6. APPRÉCIATION DE LA VALEUR THÉRAPEUTIQUE.....	18
RÉFÉRENCES.....	20

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Caractéristiques du Guardian Connect ^{MC}	1
Tableau 2	Population DT1 atteignant la cible glycémique.....	5
Tableau 3	Événements symptomatiques d’hypoglycémie dans une population canadienne de patients DT1.....	5
Tableau 4	Particularités du système Guardian Connect ^{MC}	8
Tableau 5	Précision globale des lectures du Guardian Connect ^{MC}	10
Tableau 6	Taux de fausse alerte et de détection ratée observé chez les adolescents et adultes	11
Tableau 7	Taux de fausse alerte et de détection ratée observé chez les enfants	11
Tableau 8	Dispositifs de mesure du glucose évalués par l’INESSS	14

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Capteur (Sensor 3 ^{MC}) et transmetteur (Guardian Connect ^{MC}).....	8
----------	--	---

RÉSUMÉ

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 (MGC) Guardian Connect^{MC}, pour les personnes atteintes de diabète de type 1 âgées de 3 ans et plus.

Au Canada, son indication est homologuée pour la prise en charge du diabète chez les personnes âgées d'au moins 3 ans. L'homologation est accordée en complément des tests de glycémie par prélèvement au bout du doigt. Les ajustements de traitement doivent être basés sur les mesures obtenues par les glycémies capillaires et non sur celles obtenues par le capteur du Guardian, le Sensor 3. Le Guardian Connect^{MC} nécessite un minimum de 2 calibrations par jour, mais 3 ou 4 calibrations par jour sont recommandées. En présence d'écarts glycémiques, des alertes paramétrables avertissent le patient et une alerte d'urgence de glucose bas non paramétrable est activée lorsqu'une valeur $\leq 3,1$ mmol/L est atteinte. Le Guardian est également muni d'une alerte prédictive qui avertit le patient de 10 à 60 minutes avant la survenue d'épisodes d'hypoglycémie et d'hyperglycémie.

Démarche de l'évaluation

Une revue 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 professionnels de la santé 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 Guardian Connect^{MC}. Les 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.

Besoins de santé

On estime qu'environ 70 % des personnes diabétiques de type 1 (DT1) n'atteindraient pas la cible d'HbA1c (hémoglobine glyquée) recommandée. Les épisodes d'hypoglycémie nocturnes ou graves 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 % entraîneraient des complications. Les hypoglycémies nocturnes sont d'autant plus un problème chez les DT1 que les symptômes sont, la plupart du temps, non ressentis. Enfin, la non-perception des hypoglycémies touche environ 20 % de la population DT1. En ce qui a trait à la population pédiatrique, notons que les jeunes enfants sont 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.

Résultats

Pour la période de 2015 à 2020, aucun essai clinique impliquant le Sensor 3^{MC} du Guardian Connect^{MC} utilisé seul pour la gestion de la glycémie n'a été répertorié. Deux études cliniques ECR, IN CONTROL [Van Beers *et al.*, 2016] et CONCEPTT [Feig *et al.*, 2017], impliquant le précédent capteur du fabricant, le Enlite^{MC}, et 4 ECR effectuées avec le dispositif d'un fabricant compétiteur (Dexcom) [Heinemann *et al.*, 2018; Reddy *et al.*, 2018; Beck *et al.*, 2017; Lind *et al.*, 2017] ont été recensées.

Compte tenu des limites méthodologiques, des populations à l'étude et de la grande différence de précision entre le capteur Enlite^{MC} et celui à l'étude, les études IN CONTROL et CONCEPTT n'ont pas été retenues dans la présente analyse.

Perspectives des experts

Les experts consultés estiment qu'en raison de leurs caractéristiques distinctives, les données disponibles pour les autres appareils de mesure du glucose interstitiel déjà évalués par l'INESSS, soit le lecteur Flash FreeStyle Libre^{MC} [INESSS, 2018] et le lecteur en continu Dexcom G6^{MC} [INESSS, 2020], ne sont pas pertinentes pour évaluer les effets cliniques du Guardian Connect^{MC}.

DÉLIBÉRATION SUR LA VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de Guardian Connect^{MC} n'est pas démontrée pour la prise en charge du diabète de type 1 chez les adultes et enfants de plus de 3 ans comparativement à l'autosurveillance du taux de glucose par glycémie capillaire.

Motifs de la position unanime

- Les membres du Comité reconnaissent l'importance du fardeau du diabète de type 1 et les besoins de santé des patients qui sont atteints de cette maladie;
- Les différences techniques étant jugées trop importantes, les membres du Comité considèrent que les données disponibles sur les dispositifs compétiteurs ne sont pas pertinentes pour évaluer les effets cliniques du Guardian Connect^{MC};
- L'absence de données spécifiques au Sensor 3 et les limites des données disponibles sur le précédent capteur Enlite^{MC} ne permettent pas de reconnaître une valeur thérapeutique au Guardian Connect^{MC}.

RECOMMANDATION DE L'INESSS – GUARDIAN CONNECT^{MC}

À la lumière des informations disponibles, l'INESSS ne recommande pas le remboursement public du dispositif de mesure du glucose en continu Guardian Connect^{MC} puisque sa valeur thérapeutique n'a pas été démontrée.

SUMMARY

Continuous glucose monitoring system (Guardian Connect[®], Medtronic)

Mandate

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 Guardian Connect[®] continuous glucose monitoring (CGM) technology for patients with type 1 diabetes 3 years of age and older.

In Canada, its indication is approved for the management of diabetes in patients aged 3 years and older. Approval is granted as a complement to fingertip blood glucose testing. Treatment adjustments should be based on capillary blood glucose measurements, not on those obtained with the Guardian's sensor, Sensor 3. The Guardian Connect[®] requires at least 2 calibrations per day, but 3 or 4 calibrations per day are recommended. In the presence of glycemic fluctuations, customizable alerts warn the patient and a noncustomizable urgent low glucose alert is activated when a value ≤ 3.1 mmol/L is reached. The Guardian also has a predictive alert that warns the patient 10 to 60 minutes before hypoglycemic or hyperglycemic episodes occur.

Assessment approach

A literature review was conducted to identify the evidence relevant to the evaluation and to supplement the information provided by the manufacturer. An advisory committee consisting of health professionals 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 Guardian Connect[®]. 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 needs

It is estimated that approximately 70% of type 1 diabetics (T1Ds) do not achieve the recommended HbA1c (glycosylated hemoglobin) targets. Episodes of nocturnal or severe hypoglycemia are also a significant problem in these patients: adult T1D patients 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. Nighttime hypoglycemic episodes are especially a problem in T1Ds because, most often, the symptoms are not felt. Lastly, approximately 20% of the T1D population have hypoglycemia unawareness. As for the pediatric population, young children are at higher risk for severe hypoglycemia, the leading cause of mortality and morbidity in children and adolescents with T1D is related

to the high frequency of diabetic ketoacidosis and hyperglycemia has a potential impact on cognitive development.

Results

For the period from 2015 to 2020, no clinical trial involving the Guardian Connect[®] Sensor 3[®] used alone for blood glucose management was found. Two RCTs, IN CONTROL [Van Beers *et al.*, 2016] and CONCEPTT [Feig *et al.*, 2017], both of which involved the manufacturer's previous sensor, the Enlite[®], and 4 RCTs that used a competing manufacturer's device (Dexcom) [Heinemann *et al.*, 2018; Reddy *et al.*, 2018; Beck *et al.*, 2017; Lind *et al.*, 2017] were found.

Because of the methodological limitations, the study populations and the large difference in accuracy between the Enlite[®] sensor and the sensor under consideration, the IN CONTROL and CONCEPTT studies were not included in this analysis.

Experts' perspectives

The experts consulted believe that, because of their distinctive features, the available data for the other interstitial glucose monitors previously evaluated by INESSS, namely, the Flash FreeStyle Libre[®] [INESSS, 2018] and the Dexcom G6[®] continuous glucose monitor [INESSS, 2020], are not useful for assessing the clinical impact of the Guardian Connect[®].

DELIBERATION CONCERNING THERAPEUTIC VALUE

The members of the Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) are of the unanimous opinion that the therapeutic value of the Guardian Connect[®] has not been demonstrated for the management of type 1 diabetes in adults and children over 3 years of age when compared to capillary glucose self-monitoring.

Reasons for the unanimous position

- The Committee's members recognize the significant burden of type 1 diabetes and the health needs of patients with this disease;
- As the technical differences were considered too significant, the Committee's members feel that the available data on the competing devices are not useful for evaluating the clinical impact of the Guardian Connect[®];
- Because of the lack of data specific to the Sensor 3 and the limitations of the available data concerning the previous sensor, the Enlite[®], it is not possible to recognize Guardian Connect[®] as having therapeutic value.

INESSS's RECOMMENDATION – GUARDIAN CONNECT[®]

In light of the available information, INESSS does not recommend public coverage of the Guardian Connect[®] continuous glucose monitor, as its therapeutic value has not been demonstrated.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

DT1	Personne diabétique de type 1 ou diabète de type 1
ECR	Essai clinique randomisé
GC	Glycémie capillaire
HbA1c	Hémoglobine glyquée
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
ITI	Insulinothérapie intensive
MARD	Mean Absolute Relative Difference
MGC	Mesure du glucose en continu
MII	Multi-injections d'insuline
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RGAM	Régime général d'assurance médicaments
SFSG	Système Flash de surveillance du glucose (FreeStyle Libre ^{MC})
SGGC	Surveillance du glucose par glycémie capillaire

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 Guardian Connect^{MC}. Il s'agit d'une première demande d'évaluation pour ce dispositif.

1.1. Description de la technologie à l'étude

Les caractéristiques du Guardian Connect^{MC} sont présentées au tableau 1.

Tableau 1 Caractéristiques du Guardian Connect^{MC}

Fabricant	Medtronic
Marque de commerce	Guardian Connect ^{MC}
Domaine	Diabète
Intervention	Surveillance du taux de glucose interstitiel à l'aide de la technologie du système de surveillance en continu du glucose Guardian Connect ^{MC} Mobile.
Indication reconnue par Santé Canada	Homologué en mai 2018, le Guardian Connect ^{MC} est indiqué pour la prise en charge du diabète chez les personnes âgées d'au moins 3 ans. L'homologation est accordée en complément des tests de glycémie par prélèvement au bout du doigt. Les ajustements de traitement doivent être basés sur les mesures obtenues par les glycémies capillaires et non sur celles obtenues par le Guardian Sensor 3.
Indication demandée à l'INESSS	Personnes atteintes de diabète de type 1 âgées de trois ans ou plus.
Comparateurs	Les technologies de mesure du glucose interstitiel existantes sur le marché québécois et qui ont fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS : FreeStyle Libre ^{MC} (inscrit sur la Liste des médicaments du régime général d'assurance médicaments), Dexcom G6 ^{MC} (valeur thérapeutique reconnue, mais non inscrit sur la Liste des médicaments du régime général d'assurance médicaments) et la surveillance de la glycémie capillaire à l'aide d'un glucomètre et de bandelettes.
Caractéristiques de l'intervention	Le Guardian Connect ^{MC} mesure les taux de glucose interstitiel toutes les 5 minutes. Il est doté d'alertes prédictives et d'alarmes permettant de signaler un écart glycémique (hypo ou hyper) de 10 à 60 minutes avant qu'il ne survienne.

Contre-indications/ précautions	<ul style="list-style-type: none">• Le Guardian Connect^{MC} n'est pas recommandé aux individus qui ne sont pas disposés à effectuer un minimum de 2 tests de glycémie capillaire par jour ou qui sont dans l'impossibilité de maintenir un contact régulier avec leur équipe de soins.• L'utilisation optimale du Guardian Connect^{MC} requiert une vision ou une ouïe suffisante pour reconnaître les alertes générées par l'application Guardian Connect^{MC}.• En présence de médicaments contenant de l'acétaminophène ou du paracétamol, le capteur du Guardian Connect^{MC} peut afficher des valeurs erronées.• Le capteur et le transmetteur du Guardian Connect^{MC} ne doivent pas être exposés à de l'équipement d'imagerie par résonance magnétique, à des dispositifs de diathermie ou à d'autres appareils qui génèrent de puissants champs magnétiques.• Seul le capteur Guardian Sensor 3^{MC} est compatible avec le transmetteur Guardian Connect^{MC}.• L'aptitude d'un patient pédiatrique à utiliser indépendamment le système devrait être déterminée par un professionnel de soins familial avec les risques associés à ce type de système.• L'utilisation chez les enfants doit faire l'objet d'une attention particulière. Il ne faut pas se fier uniquement aux alertes de l'appareil, mais se référer au guide de l'utilisateur et consulter son professionnel de la santé relativement à la performance des alertes et à la précision du capteur, en particulier pour les taux de glycémie faibles.• Chez les enfants, un pourcentage élevé de fausses alertes d'hypo et d'hyperglycémie a été observé. La glycémie capillaire doit toujours être vérifiée avant l'ajustement d'un traitement.
------------------------------------	---

2. MÉTHODOLOGIE

2.1. Démarche de l'évaluation

2.1.1. Données issues de la littérature et du fabricant

- Recherche documentaire afin de compléter l'information soumise par le fabricant couvrant la période de 2015 à 2020 pour les dimensions cliniques et économiques incluant la perspective des patients (annexe A).
- Évaluation des forces et limites des études cliniques repérées.
- Extraction des données de précision des différents appareils de MGC (données complémentaires; annexe B).

2.1.2. Données issues du processus de consultation

- Collecte de données contextuelles et expérientielles auprès d'experts.

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 multicritères afin de guider certains processus de consultation ainsi que le processus de délibération du Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscriptions (CSEMI) en vue de l'élaboration de recommandations (annexe C).

Afin de garantir l'intégrité de la démarche d'évaluation, tous les membres des comités ont déclaré leurs conflits d'intérêts ou de rôles. Les conflits d'intérêts et de rôles, directs et indirects, sont divulgués dans les pages liminaires du présent avis, avec la liste des membres des comités.

3. BESOINS DE SANTÉ

3.1. Gravité et prise en charge 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. Les complications aiguës du diabète sont des urgences métaboliques causées par des hyperglycémies, une acidocétose ou encore par des hypoglycémies [Punthakee *et al.*, 2018]. À plus long terme, le DT1 est associé à une morbidité significative et à une mortalité précoce en raison de ses complications chroniques qui peuvent être de nature microangiopathique (rétinopathie, glomérulopathie, neuropathie) ou macroangiopathique (maladie coronarienne, vasculo-cérébrale et artériopathie périphérique).

La gestion du DT1 est un exercice complexe impliquant de multiples défis quotidiens qui incluent, entre autres, l'ajustement des doses d'insuline, l'autosurveillance du taux de glucose, la gestion des hypoglycémies et le décompte des glucides ingérés [Berard *et al.*, 2018; McGibbon *et al.*, 2018].

L'autosurveillance de la glycémie est une composante essentielle de la gestion efficace du diabète. Pour les personnes diabétiques de type 1 (DT1), elle doit être systématique et pluriquotidienne ($\geq 4/j$) afin de 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 afin de faire sortir une goutte de sang qui est déposée sur une bandelette et lue avec un glucomètre.

Bien que la thérapie insulinique intensive puisse diminuer significativement les risques de complications microvasculaires, elle a, en contrepartie, pour conséquence d'augmenter les risques d'hypoglycémie [Nathan *et al.*, 1993]. Les hypoglycémies peuvent survenir soudainement et varient en termes de sévérité; elles 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].

3.2. Besoins non comblés

On estime qu'environ 70 % des patients DT1 n'atteindraient pas les cibles glycémiques recommandées, les exposant ainsi à un risque accru de complications chroniques (tableau 2) [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 en étant pratiquée plusieurs fois par jour, la glycémie capillaire ne donne pas d'informations sur les changements rapides et les fluctuations du taux de glucose nécessaires pour la prévention des hypoglycémies et des hyperglycémies [ADA, 2018; Floyd *et al.*, 2012].

Tableau 2 Population DT1 atteignant la cible glycémique

Groupes d'âge Enfants	% atteignant la cible HbA1c < 7,5 %
≤ 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.

Les hypoglycémies nocturnes ou sévères constituent également un problème important chez ces patients. L'hypoglycémie nocturne est fréquemment asymptomatique et peut durer souvent plus de 4 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 hypoglycémies nocturnes sont d'autant plus un problème chez les patients DT1 que les symptômes sont, la plupart du temps, non ressentis. La non-perception des hypoglycémies touche environ 20 % de la population DT1 [Geddes *et al.*, 2008].

L'hypoglycémie sévère constitue un risque de blessure (pour le patient ou autrui), peut entraîner le 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]. Une fréquence élevée d'épisodes d'hypoglycémie pourrait mener à la non-perception des hypoglycémies qui, à son tour, augmente de 3 à 9 fois les risques d'hypoglycémie sévère chez les patients DT1 [Hendrieckx *et al.*, 2017; Choudhary *et al.*, 2010; Gold *et al.*, 1994]. 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 sévère par année parmi lesquels 11 % se solderaient par des complications (tableau 3).

Tableau 3 Événements symptomatiques d'hypoglycémie 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)

3.2.1. Particularités associées à la population pédiatrique

Parmi les besoins non comblés spécifiques à la population pédiatrique, notons que les jeunes enfants sont considérés comme étant davantage à risque d'hypoglycémie sévère [ADA, 2018], 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 [Cameron, 2015; Cameron *et al.*, 2014; Ryan, 2006].

Selon les données de 2015 du registre américain T1D Exchange, plus de 75 % des jeunes DT1 traités par des endocrinologues n'atteindraient pas la cible glycémique recommandée (tableau 2). De tous les groupes d'âge, les adolescents constituent celui qui atteindrait le moins la cible visée. 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].

3.2.2. Perspective des patients

Les patients DT1 et leur entourage rapportent qu'un stress et un fardeau quotidiens importants sont associés à la gestion de cette maladie : des décisions doivent être prises plusieurs fois par jour quant aux calculs de quantité d'insuline, tous les jours, et ce, année après année [INESSS, 2020; INESSS, 2018]. Les participants soulèvent également que, bien que les calculs et les injections s'intègrent éventuellement dans une routine, ces gestes ont une portée médicale vitale et des erreurs peuvent avoir des conséquences importantes à court et à long terme. La glycémie capillaire est souvent perçue comme douloureuse et inconfortable par les patients en plus d'être une contrainte affectant plusieurs sphères de la vie quotidienne [Vanstone *et al.*, 2015]. Par conséquent, une autosurveillance sous-optimale est rapportée comme un problème fréquent chez les patients [Patton, 2015].

3.2.3. Perspective des experts

En plus des besoins non comblés mentionnés ci-dessus, les experts consultés soulignent que, pour les patients ayant un mode de vie actif, la lecture du glucose en continu permet une meilleure gestion de leur diabète en assurant qu'un nombre adéquat de mesures de glycémie sont effectuées. En effet, les occupations et activités professionnelles moins sédentaires rendent nécessaire la prise d'un plus grand nombre de glycémies capillaires durant la journée; ce qui peut être un enjeu significatif pour plusieurs patients.

La problématique de l'hypoglycémie nocturne chez les DT1 représente un enjeu majeur pour les experts consultés. Selon eux, environ 80 % des événements d'hypoglycémie nocturne ne seraient pas perçus par les patients. Pour cette raison, ils estiment que la fréquence d'erreurs d'ajustement peut être très élevée chez certains patients utilisant la glycémie capillaire comme méthode de gestion de la glycémie et souffrant de ces hypoglycémies nocturnes non perçues.

4. PRÉSENTATION DE LA TECHNOLOGIE

4.1. Système Guardian Connect^{MC}

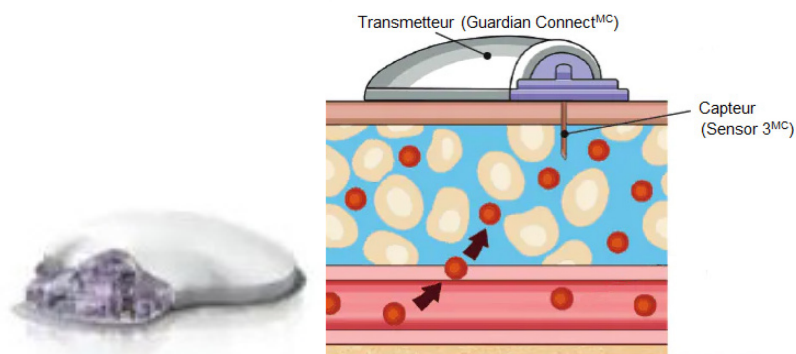
Le système Guardian Connect^{MC} est le premier système autonome de mesure du glucose en continu de la compagnie Medtronic^{MC} disponible au Canada (voir figure 1). Les caractéristiques du Sensor 3 sont présentées dans le tableau 4.

Le capteur Sensor 3 du Guardian Connect^{MC} est le même que celui qui est utilisé avec la plus récente pompe à insuline du fabricant, la MiniMed 670G^{MC}.

Le système Guardian Connect^{MC} est composé de ce qui suit :

- Le capteur de glucose à usage unique, le Guardian Sensor 3^{MC}, qui comprend un câble fin et flexible inséré sous la peau, permet la mesure du glucose interstitiel toutes les 5 minutes. Il peut être inséré sur l'abdomen ou la fesse d'un enfant âgé de 3 à 13 ans et sur le bras ou l'abdomen d'un utilisateur âgé de 14 ans et plus. Le capteur est maintenu sur la peau à l'aide d'un timbre adhésif pour une durée maximale de 170 heures (7 jours). Le capteur Guardian Sensor 3 doit être calibré avec un test de glycémie capillaire au moins une fois toutes les 12 heures, mais il est recommandé de le calibrer à intervalles réguliers 3 ou 4 fois par jour afin d'améliorer sa précision.
- Le transmetteur Guardian Connect^{MC} alimente le capteur de glucose, recueille et calcule les données du capteur. Connecté au capteur, le transmetteur envoie, par communication Bluetooth, les données à un appareil mobile intelligent sur lequel est installée l'application Guardian Connect^{MC}. La portée de la communication des données du transmetteur avec l'appareil de lecture est de 6 mètres. Rechargeable et uniquement compatible avec le système Guardian Connect^{MC}, le transmetteur est indiqué pour de multiples utilisations sur un même patient (1 an). Seul le capteur Sensor 3^{MC} doit être utilisé avec le transmetteur du Guardian Connect^{MC}.

Figure 1 Capteur (Sensor 3^{MC}) et transmetteur (Guardian Connect^{MC})



a)

b)

Le capteur et le transmetteur du Guardian Connect^{MC} font partie du même dispositif et permettent de capter et de transmettre les données de glycémie à un appareil (téléphone cellulaire ou autre appareil mobile) doté de la technologie Bluetooth. a) photo du dispositif b) schéma des différentes parties du dispositif.

L'application Guardian Connect^{MC} est destinée à être utilisée uniquement par les individus qui possèdent un appareil mobile intelligent et qui ont suffisamment d'expérience ou d'habileté pour ajuster les paramètres audio et de notifications. Au Canada, l'application est actuellement compatible uniquement avec les systèmes iOS. L'application procure une interface pour la calibration du capteur, l'entrée de données liées à l'exercice et aux repas et le téléchargement d'informations du site Web CareLink^{MC}. Elle permet également aux utilisateurs de visualiser les tendances des taux de glucose et d'identifier les patrons (*patterns*) de concentrations de glucose. L'application génère des alertes en présence de taux de glucose qui atteignent les seuils prédéterminés ou lorsque les taux laissent présager un dépassement de ces seuils.

Tableau 4 Particularités du système Guardian Connect^{MC}

Durée de vie du capteur	7 jours
Étalonnage	Toutes les 12 heures, mais il est recommandé de le faire 3 ou 4 fois par jour pour améliorer la précision.
Alertes	Oui, paramétrables
Alertes prédictives d'hypoglycémie et d'hyperglycémie	Oui Le système Guardian Connect ^{MC} permet une alerte de 10 à 60 minutes avant la survenue d'épisodes d'hypoglycémie et d'hyperglycémie.
Alerte Urgence Bas	Oui (non paramétrable) Une alerte est activée lorsque le taux de glucose est $\leq 3,1$ mmol/L.
Interférence avec le paracétamol ou l'acétaminophène	Oui
Application Guardian Connect^{MC}	Compatible avec les appareils iOS seulement
Partage de données	Oui Avec un maximum de 4 personnes

4.2. Calibration du Guardian Connect^{MC}

La calibration est le processus qui consiste à saisir une lecture de glycémie capillaire pour calculer les valeurs de glucose du capteur. Comme l'appareil de MGC calcule la valeur de glucose qu'il affiche à partir de données de glucose interstitiel, la calibration permet d'ajuster l'algorithme responsable de ce calcul afin d'assurer l'affichage d'une donnée représentative du glucose sanguin.

Après l'insertion du capteur, une période d'initialisation (réchauffement) de 2 heures est nécessaire avant qu'il se connecte au transmetteur. La première calibration du capteur doit être faite immédiatement après la période d'initialisation. Une deuxième calibration doit être réalisée dans les 6 heures suivant la première calibration. Les calibrations subséquentes doivent être faites toutes les 12 heures. Si aucune calibration n'est faite après plus de 12 heures, le transmetteur cesse de calculer les valeurs de glucose lues par le capteur jusqu'à la prochaine calibration. Des alertes peuvent demander des calibrations supplémentaires afin d'augmenter la performance du capteur. Si aucune calibration n'est réalisée après ces alertes, le transmetteur cesse de calculer les valeurs de glucose lues par le capteur, et ce, jusqu'à la prochaine calibration. Pour améliorer la précision de l'appareil, le fabricant recommande d'effectuer 3 ou 4 calibrations par jour à intervalles réguliers.

Les valeurs de glucose obtenues par le Guardian Sensor 3^{MC} ne doivent pas être utilisées directement pour effectuer des ajustements de traitement. Elles procurent plutôt une indication du moment opportun pour réaliser une glycémie capillaire. Tous les ajustements de traitement doivent être basés sur les mesures obtenues par glycémie capillaire et non celles obtenues par le Guardian Sensor 3^{MC}.

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 :

- lorsqu'on soupçonne un taux de glucose faible (hypoglycémie);
- lorsque le taux de glucose change rapidement (après un repas, une dose d'insuline ou un exercice physique);
- si l'utilisateur souffre de non-perception des hypoglycémies;
- en cas de non-concordance des symptômes avec les résultats donnés par le Guardian Connect^{MC};
- pendant les périodes de maladie ou de stress;
- lors de la conduite d'une voiture ou de machinerie lourde;
- pour la calibration de l'appareil.

4.3. Précision du Guardian Connect^{MC}

Les approbations réglementaires du Guardian Sensor 3^{MC} par Santé Canada ont été basées sur deux études cliniques de précision prospectives et multicentriques qui ont évalué le rendement du capteur Guardian Sensor 3^{MC} : une étude portant sur les adolescents et les adultes (14 à 75 ans) [Christiansen *et al.*, 2017] et une autre menée auprès d'une clientèle pédiatrique (2 à 18 ans) [Slover *et al.*, 2018]. Santé Canada a considéré que la précision des résultats obtenus dans ces études était satisfaisante en comparaison des capteurs homologués ayant une utilisation similaire (tableau 5).

La calibration du Sensor 3^{MC} au-delà de la fréquence minimale recommandée par le fabricant (3 ou 4 fois par jour au lieu de 2 ou 3) améliore la précision de l'appareil tant chez les adultes que chez les enfants avec une déviation relative absolue moyenne (MARD : *Mean Absolute Relative Difference*) autour de 9 % pour les adultes et autour de 10 % pour les enfants. Chez l'adulte, la précision du Guardian Connect^{MC} semble être meilleure lorsque le capteur est inséré sur le bras comparativement à l'abdomen.

Bien que plusieurs composantes du Sensor 3^{MC} soient similaires à celles du Enlite^{MC}, des changements dans le design de l'électrode, l'application chimique et des consolidations dans l'algorithme du transmetteur ont permis au Sensor 3^{MC} d'être plus précis chez les adultes [Christiansen *et al.*, 2017]. En effet, des MARD allant de 14 % (en laboratoire) à 20 % (à la maison) ont été attribués au Enlite [Kropff *et al.*, 2015; Bailey *et al.*, 2014; Keenan *et al.*, 2012].

Tableau 5 Précision globale des lectures du Guardian Connect^{MC}

	MARD % (ET) calibrations minimales/jour			MARD % (ET) 3 ou 4 calibrations/jour		
	Abdomen	Bras	Abdo/fesses	Abdomen	Bras	Abdo/fesses
Ados/adultes Christiansen <i>et al.</i> , 2017	10,4 (10,4)	9,1 (8,3)	-	9,4 (9,4)	8,7 (8,0)	-
Enfants Slover <i>et al.</i> , 2018	-	-	10,9 (10,7)	-	-	10,1 (9,3)

Santé Canada [2018] a exprimé des préoccupations concernant la précision du système à des taux de glucose faibles et les taux élevés d'événements d'hypoglycémie ratés et de fausses alertes d'hypoglycémie et d'hyperglycémie observées dans l'étude pédiatrique (tableaux 6 et 7). Toutefois, ces préoccupations ont été atténuées par l'ajout de renseignements de sûreté pertinents sur l'étiquette de l'appareil.

Chez les adultes avec la pratique de deux calibrations par jour, les taux de fausses alertes ou de détection ratée sont similaires pour les deux sites d'insertion, que ce soit lorsque le taux de glucose paramétré est atteint ou en présence de l'alerte prédictive (tableau 6). Pour des valeurs de glucose inférieures à 3,9 mmol/L, lorsque les seuils d'alerte de l'appareil sont atteints, le Guardian Connect^{MC} émet entre 25 % et 61 % de fausses alertes et plus de 50 % dans les cas d'alertes prédictives. En contrepartie,

dans 21 % et 35 % des cas, l'appareil omet d'alerter le patient pour une valeur de glucose à 3,1 mmol/L et, pour une valeur de glucose à 16,7 mmol/l, plus du quart des cas ne sont pas signalés par le Guardian Connect^{MC}.

Chez les enfants, l'appareil calibré deux fois par jour émet une fausse alerte plus d'une fois sur deux et souvent deux fois sur trois lorsque les valeurs de glucose basses ($\leq 3,9$ mmol/L) sont atteintes ou prévues (tableau 8). De plus, plus de 60 % des alertes programmées à 3,3 ou 3,1 mmol/L ne sont pas émises par le Guardian Connect^{MC} chez cette population.

Tableau 6 Taux de fausse alerte et de détection ratée observé chez les adolescents et adultes

Paramètre de l'alerte (mmol/L)	Site d'insertion : ABDOMEN 2 calibrations/jour				Site d'insertion : BRAS 2 calibrations/jour			
	Fausse alerte %		Détection ratée %		Fausse alerte %		Détection ratée %	
	Seuil atteint	Seuil atteint et alerte prédictive	Seuil atteint	Seuil atteint et alerte prédictive	Seuil atteint	Seuil atteint et alerte prédictive	Seuil atteint	Seuil atteint et alerte prédictive
3,1	61,4	S.O.	35,2	S.O.	41,3	S.O.	21,3	S.O.
3,3	44,4	64,0	16,3	4,7	32,2	62,8	16,4	0,0
3,9	32,0	53,2	9,6	3,7	24,7	52,7	11,4	6,5
10,0	8,1	25,0	10,5	4,1	7,1	26,3	7,8	3,6
13,9	8,9	24,9	16,3	6,3	8,6	30,4	20,4	8,6
16,7	15,8	31,2	25,3	7,6	19,4	40,7	28,2	10,3

Source : Santé Canada, 2018.

Tableau 7 Taux de fausse alerte et de détection ratée observé chez les enfants

Paramètre de l'alerte (mmol/L)	Sites d'insertion : FESSE et ABDOMEN 2 calibrations/jour			
	Taux de fausse alerte %		Taux détection ratée %	
	Seuil atteint	Seuil atteint et alerte prédictive	Seuil atteint	Seuil atteint et alerte prédictive
3,1	66,7	S.O.	63,6	S.O.
3,3	66,7	89,3	63,6	27,3
3,9	48,6	73,8	37,9	6,9
10,0	14,6	25,4	4,9	2,2
13,9	27,2	48,0	20,2	10,1
16,7	29,4	60,5	16,1	3,2

Source : Santé Canada, 2018.

Bien que le capteur soit prévu pour 170 heures de port, la durée de vie moyenne des capteurs portés à l'abdomen pour les populations adultes et adolescentes était de 146,8 heures accompagnée d'une durée de vie fonctionnelle médiane de 167,9 heures. Chez la population pédiatrique, la durée de vie moyenne des capteurs portés aux sites d'insertion de l'abdomen et de la fesse était de 128,5 heures, accompagnée d'une durée de vie fonctionnelle médiane de 153,2 heures.

4.4. Avis des agences réglementaires sur le Guardian Connect^{MC}

Aux États-Unis, le système Guardian Connect^{MC} a obtenu l'homologation de la FDA en mars 2018. Son utilisation est également autorisée en adjuvant aux glycémies capillaires. Toutefois, la population admissible au Canada diffère de celle des États-Unis où le Guardian Connect^{MC} est seulement offert aux personnes de 14 à 75 ans atteintes de diabète.

En Europe, on trouve sur le marché à la fois le Guardian Connect^{MC} et son prédécesseur, le Guardian Real Time^{MC}. Les deux systèmes ont été autorisés pour fonctionner avec le capteur d'ancienne génération, le Enlite^{MC}. En France, le Guardian Real Time^{MC} est autorisé comme un outil supplémentaire aux mesures de glycémies capillaires permettant au patient d'adapter ses décisions thérapeutiques et il est remboursé depuis 2007 aux patients DT1 ayant un équilibre glycémique préalable insuffisant en dépit d'une insulinothérapie intensifiée bien conduite. À ce jour, aucune information ne confirme que les versions subséquentes de capteurs sont également remboursées.

4.5. Place du Guardian Connect^{MC} dans l'arsenal thérapeutique et diagnostique disponible

Depuis 2017, les Canadiens de 18 ans et plus atteints de diabète ont accès au système Flash de surveillance du glucose, le FreeStyle Libre^{MC}. Aucun jumelage avec une pompe n'est possible avec ce système. Depuis le 9 juillet 2019, le FreeStyle Libre^{MC} (Abbott), qui a fait l'objet d'un avis de l'INESSS publié en octobre 2018 et révisé en mars 2020 [INESSS, 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 :

Personnes âgées de 18 ans et plus qui satisfont aux trois critères suivants :

- *thérapie insulinique intensive (pompe à insuline ou ≥ 3 injections d'insuline par jour);*
- *problèmes d'hypoglycémies fréquentes ou sévères;*
- *nécessité d'une autosurveillance glycémique de 8 fois par jour et plus.*

La demande initiale est autorisée pour une période de 6 mois pour évaluer la capacité des patients à utiliser le FreeStyle Libre^{MC} et à porter le capteur.

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

Une évaluation du Dexcom G6^{MC} a été effectuée par l'INESSS et rendue publique en février 2020 [INESSS, 2020]. Comparativement à la mesure de glycémie capillaire, une valeur thérapeutique incrémentale a été reconnue au G6 pour ses effets cliniquement significatifs sur l'HbA1c et la diminution des événements d'hypoglycémie sévère et non sévère chez les personnes de plus de 2 ans atteintes du diabète de type 1. Il a cependant été jugé qu'au prix proposé lors de l'évaluation, la couverture publique du système Dexcom G6^{MC} ne constituait pas une allocation équitable des ressources du système public de soins de santé et de services sociaux. Les différents types et modèles de systèmes de mesure du glucose disponibles sur le marché sont présentés au tableau 8.

Tableau 8 Dispositifs de mesure du glucose évalués par l'INESSS

	FreeStyle Libre^{MC}	Dexcom G5^{MC}	Dexcom G6^{MC}		Guardian Connect^{MC}	
Indication Canada	Mesure des taux de glucose du liquide interstitiel chez les diabétiques âgés de 18 ans et plus.	Prise en charge du diabète chez les personnes âgées d'au moins 2 ans	Prise en charge du diabète chez les personnes âgées d'au moins 2 ans.		Prise en charge du diabète insulino-dépendant chez les personnes âgées d'au moins 3 ans.	
Pour décision de traitement	Oui, avec conditions	Oui	Oui		Non	
Durée de vie du capteur	14 jours	7 jours	10 jours		7 jours	
Étalonnage	Aucune requise	Toutes les 12 heures	Aucune requise		Min.	Toutes les 12 heures
					Rec.	3-4 fois/jour
Type d'alertes	Aucune	Paramétrables	Paramétrables		Paramétrables	
Alertes prédictives (délais)	Aucune	Aucune	20 min		10-60 min	
Alerte Urgence Bas	Aucune alerte	Oui	Oui		Oui	
		Non	Non		Non	
		≤ 3,1 mmol/L	≤ 3,1 mmol/L		≤ 3,1 mmol/L	
Interférences	Acide salicylique, acide ascorbique	Paracétamol et acétaminophène	Les doses de paracétamol et d'acétaminophène doivent être < 1g/6h		Paracétamol et acétaminophène	
Compatibilité	Lecteur FreeStyle Libre, iOS, Android	Lecteur Dexcom, iOS, Android	Lecteur Dexcom, iOS, Android		iOS	
Partage de données	Non	≤ 5 personnes	≤ 5 personnes		≤ 4 personnes	
Précision (MARD) %	Sans calibration		Sans calibration		Calib. min.	Calib. rec.
	Ados/adultes abdomen	S.O.	9,0	9,9	10,4	9,4
	Ados/adultes bras	11,2	S.O.	S.O.	9,1	8,7
	Enfants abdo/fesse	S.O.	10,4	9,6 à 9,9	10,9	10,1
Fausses alertes (%), seuil 3,3 mmol/L	S.O.	Seuil atteint	Seuil atteint	Alerte préd.	Seuil atteint	Alerte préd.
	Ados/adultes abdomen	15	25,4	52,0*	44,4	64,0
	Ados/adultes bras	S.O.	S.O.	S.O.	32,2	62,8
	Enfant fesse/abdomen	n.d.	55,9	52,0*	66,7	89,3

	FreeStyle Libre^{MC}	Dexcom G5^{MC}	Dexcom G6^{MC}		Guardian Connect^{MC}	
Détections ratées (%) seuil 3,3 mmol/L	S.O.	Seuil atteint	Seuil atteint	Alerte préd.	Seuil atteint	Alerte préd.
Ados/adultes abdomen		17	25,9	15,0*	16,3	4,7
Ados/adultes bras		S.O.	S.O.	S.O.	62,8	0
Enfant fesse/abdomen		N.D.	26,9	15,0*	63,6	27,3
Statut de remboursement public au Québec	Liste RGAM, médicament d'exception	S.O.	Dispositif évalué, en attente de décision du ministre		En cours d'évaluation à l'INESSS	
Bénéfice de santé accordé par l'INESSS	Valeur thérapeutique non inférieure par rapport à la glycémie capillaire	S.O.	Valeur thérapeutique incrémentale par rapport à la glycémie capillaire		N.D.	

* Comprend des adultes et des enfants de 6 ans et plus.

Calib : calibration; MARD : Mean Absolute Relative Difference; Min. : minimale; Préd. : prédictive; Rec. : recommandé.

5. RÉSULTATS CLINIQUES

5.1. Description des études repérées

Les données déposées par le fabricant dans son dossier d'évaluation pour le Guardian Connect^{MC} concernent principalement la fiabilité et l'innocuité. Le fabricant a fourni une étude clinique ECR, l'étude IN CONTROL, qui a été effectuée avec le dispositif Enlite^{MC} [Van Beers *et al.*, 2016]. L'équipe de l'INESSS a également repéré l'étude CONCEPTT ayant aussi utilisé le capteur Enlite^{MC} [Feig *et al.*, 2017].

L'étude IN CONTROL [Van Beers *et al.*, 2016] est une étude néerlandaise randomisée croisée menée auprès de 52 adultes DT1 (18 à 75 ans) qui présentaient des risques élevés d'hypoglycémie grave et qui étaient traités avec de l'insuline administrée par pompe ou par injections multiples. L'objectif principal de cette étude était de vérifier si la mesure de glucose en continu améliore le taux de glucose et prévient l'hypoglycémie sévère comparativement aux glycémies capillaires chez une population à risque. La durée totale de l'intervention était de 44 semaines : 2 périodes de 16 semaines (système MGC vs glycémie capillaire) séparées par une période de sevrage de 12 semaines. Les participants du groupe « contrôle » (glycémies capillaires) portaient un appareil de MGC masqué (iPro 2^{MC} avec un capteur Enlite^{MC}) différent de celui porté par ceux du groupe « intervention » qui utilisaient la fonction MCG uniquement de la pompe Paradigm Veo^{MC}, jumelé à un transmetteur MiniLink^{MC} et à un capteur Enlite^{MC}. Aucun effet sur l'HbA1c n'a été observé entre les deux groupes et des différences significatives en faveur de la MGC ont été observées pour le temps passé dans la cible glycémique, celui dans la zone hypoglycémique de même que pour le nombre d'événements hypoglycémiques. Toutefois, ces résultats doivent être interprétés avec prudence compte tenu des limites de cette étude : le nombre restreint de participants; l'utilisation de dispositifs de MGC de précision différente pour les groupes « intervention » et « contrôle » de l'étude; la faible précision globale du capteur Enlite^{MC} et sa précision inconnue dans la zone de taux de glucose bas. Enfin, les données de fréquence des ajustements de traitement avec les glycémies capillaires ou pendant les périodes d'intervention n'ont pas été collectées.

L'étude CONCEPTT [Feig *et al.*, 2017], dont l'objectif était d'examiner l'efficacité de la lecture du glucose en continu pour la gestion de la glycémie pendant la grossesse et pour différentes variables de santé obstétriques et néonatales, a été menée auprès de 325 patientes DT1 enceintes âgées de 18 à 40 ans (avec une gestation de moins de 13 semaines et 6 jours au moment de la randomisation (n = 215)) ou planifiant une grossesse (n = 110). Les deux cohortes ont été randomisées et suivies en parallèle : utilisation du Guardian REAL-Time^{MC} en traitement adjuvant aux mesures de glycémie capillaire ou utilisation seule des glycémies capillaires. L'utilisation du Guardian REAL-Time^{MC} a permis aux utilisatrices enceintes de réduire leur HbA1c de 0,06 point de pourcentage de plus que les utilisatrices de la glycémie capillaire et d'augmenter de 7 % la proportion de temps passé dans la cible de glycémie établie (3,5 mmol/L et 7,8 mmol/L). Les autres paramètres de glycémie attribuables à la mère répertoriés dans l'étude étaient similaires dans les deux groupes. Toutefois, plusieurs variables de santé

néonatales étaient significativement améliorées avec l'utilisation de la MGC lors de la grossesse : diminution du séjour en soins intensifs néonataux, durée d'hospitalisation plus courte du bébé, incidence plus faible de poids élevé pour l'âge gestationnel et diminution de l'incidence d'hypoglycémie néonatale. Bien que cette étude ait été effectuée sur un grand nombre de sujets et qu'elle s'appuie sur un devis de bonne qualité, les améliorations de la gestion glycémique observées sont jugées modestes et difficilement transposables à l'ensemble des personnes atteintes de diabète de type 1.

Compte tenu des limites méthodologiques, des populations à l'étude et de la grande différence de précision entre le capteur Enlite^{MC} et celui à l'étude (voir la section 4.4), les études IN CONTROL et CONCEPTT n'ont pas été retenues dans la présente analyse.

Pour la période de 2015 à 2020, aucun essai clinique impliquant le Sensor 3^{MC} du Guardian Connect^{MC} utilisé seul pour la gestion de la glycémie n'a été répertorié. Plusieurs études visant à évaluer les effets du Sensor 3^{MC} en combinaison avec la pompe à insuline de Medtronic sont disponibles. Toutefois, étant donné qu'il n'est pas possible de distinguer les effets du MGC de ceux de la pompe dans ces études, celles-ci n'ont pas été retenues pour la présente analyse.

Le fabricant a soumis 4 ECR qui sont cependant effectuées avec le dispositif d'un fabricant concurrent (Dexcom) [Heinemann *et al.*, 2018; Reddy *et al.*, 2018; Beck *et al.*, 2017; Lind *et al.*, 2017].

5.2. Perspective des experts

À la suite de l'évaluation des études disponibles, les experts consultés sont d'avis que les données des deux études portant sur le capteur Enlite^{MC} ne peuvent être utilisées pour l'évaluation clinique du Sensor 3^{MC} en raison de la différence de précision entre ces capteurs jugée trop élevée.

De plus, en raison de leurs caractéristiques distinctives, les experts consultés estiment que les données disponibles pour les autres appareils de mesure du glucose interstitiel déjà évalués par l'INESSS, soit le lecteur Flash FreeStyle Libre^{MC} [INESSS, 2018] et le lecteur en continu Dexcom G6^{MC} [INESSS, 2020], ne sont pas pertinentes pour évaluer les effets cliniques du Guardian Connect^{MC}.

6. APPRÉCIATION DE LA VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La mesure du taux de glucose par le test de glycémie capillaire comporte des limites en ne fournissant, entre autres, qu'un portrait instantané de la glycémie et en ne donnant pas d'information sur les changements rapides et les fluctuations du taux de glucose. Les dispositifs de mesure du glucose en continu ont comme objectif de 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. Cela permettrait d'assurer une gestion optimale de la maladie et de réduire le nombre d'épisodes d'hypoglycémie.

Le perfectionnement des capteurs de mesure du glucose en continu par l'ajout de fonctionnalités et l'amélioration des performances s'effectuent sans cesse, complexifiant ainsi la mise à jour des résultats dans ce domaine. De plus, la durée de vie limitée (environ 3 ans) des innovations technologiques dans le domaine du diabète nécessite une réévaluation fréquente de leur pertinence dans le système de santé.

Les données cliniques fournies par le fabricant pour l'évaluation du Guardian Connect^{MC} proviennent d'études effectuées avec le capteur Enlite ainsi qu'avec un autre appareil de MGC, le Dexcom G5^{MC}. Ainsi, afin de procéder à l'évaluation du Guardian Connect^{MC}, les données obtenues avec l'appareil Dexcom G5^{MC}, telles que les valeurs d'HbA1c et la fréquence des événements d'hypoglycémie et d'hyperglycémie, doivent être jugées transposables au dispositif Guardian Connect^{MC} et suffisantes pour en déterminer les bénéfices de santé. À la lumière des données cliniques disponibles et de la perspective des experts consultés, il apparaît inadéquat d'attribuer les bénéfices de santé observés pour le Dexcom^{MC} au Guardian Connect^{MC}. En effet, bien que les deux appareils de MGC aient en commun leur capacité à fournir des données de taux de glucose en continu, les experts consultés soulignent que de nombreuses caractéristiques diffèrent entre les deux appareils : le nombre de calibrations requises, le délai de prédiction des alarmes, la validation des valeurs de glucose par des GC, la précision globale des capteurs et celle dans les valeurs de glucose bas, l'interférence avec l'acétaminophène et les taux de fausses alertes et de détection ratée. Par conséquent, il apparaît difficile d'isoler le rôle de chacune des caractéristiques du Dexcom G5^{MC} dans l'amélioration potentielle du contrôle glycémique ou la réduction des effets indésirables et de l'attribuer au Guardian Connect^{MC}.

À la lumière des données disponibles, les experts consultés considèrent qu'ils ne sont pas en mesure d'apprécier la valeur thérapeutique du Guardian Connect^{MC} et se questionnent sur sa place dans l'arsenal des dispositifs de MGC disponibles actuellement pour la population DT1.

DÉLIBÉRATION SUR LA VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de Guardian Connect^{MC} n'est pas démontrée pour la prise en charge du diabète de type 1 chez les adultes et enfants de plus de 3 ans comparativement à l'autosurveillance du taux de glucose par glycémie capillaire.

Motifs de la position unanime

- Les membres du Comité reconnaissent l'importance du fardeau du diabète de type 1 et les besoins de santé des patients qui sont atteints de cette maladie.
- Les différences techniques étant jugées trop importantes, les membres du Comité considèrent que les données disponibles sur les dispositifs concurrents ne sont pas pertinentes pour évaluer les effets cliniques du Guardian Connect^{MC}.
- L'absence de données spécifiques au Sensor 3 et les limites des données disponibles sur le précédent capteur Enlite^{MC} ne permettent pas de reconnaître une valeur thérapeutique au Guardian Connect^{MC}.

RECOMMANDATION DE L'INESSS

Refus du remboursement public du dispositif Guardian Connect^{MC} pour la prise en charge du diabète de type 1 des individus de 3 ans et plus.

RÉFÉRENCES

- 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):S73-85.
- Bailey TS, Ahmann A, Brazg R, Christiansen M, Garg S, Watkins E, et al. Accuracy and acceptability of the 6-day Enlite continuous subcutaneous glucose sensor. *Diabetes Technol Ther* 2014;16(5):277-83.
- Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, Ahmann A, Bergenstal R, Haller S, et al. Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in adults with type 1 diabetes using insulin injections: The DIAMOND randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317(4):371-8.
- Berard LD, Siemens R, Woo V. Monitoring glycemic control. *Can J Diabetes* 2018;42 (Suppl 1):S47-53.
- 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.
- 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 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.
- 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.
- Christiansen MP, Garg SK, Brazg R, Bode BW, Bailey TS, Slover RH, et al. Accuracy of a fourth-generation subcutaneous continuous glucose sensor. *Diabetes Technol Ther* 2017;19(8):446-56.
- 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.

- Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT Research Group). Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. *Am J Med* 1991;90(4):450-9.
- Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, Murphy KE, Amiel SA, Hunt KF, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): A multicentre international randomized controlled trial. *Lancet* 2017;390(10110):2347-59.
- 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.
- Geddes J, Schopman JE, Zammitt NN, Frier BM. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2008;25(4):501-4.
- Gold AE, MacLeod KM, Frier BM. Frequency of severe hypoglycemia in patients with type I diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes Care* 1994;17(7):697-703.
- 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.
- 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, randomized controlled trial. *Lancet* 2018;391(10128):1367-77.
- 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.
- 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 Nathalie Jobin, Julie Nieminen et Sylvie Arbour. Québec, Qc : INESSS; 2020. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Technologies/INESSS_Avis_Dexcom_G6.pdf.
- 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.

- Keenan DB, Mastrototaro JJ, Zisser H, Cooper KA, Raghavendhar G, Lee SW, et al. Accuracy of the Enlite 6-day glucose sensor with Guardian and Veo calibration algorithms. *Diabetes Technol Ther* 2012;14(3):225-31.
- Kropff J, Bruttomesso D, Doll W, Farret A, Galasso S, Luijf YM, et al. Accuracy of two continuous glucose monitoring systems: A head-to-head comparison under clinical research centre and daily life conditions. *Diabetes Obes Metab* 2015;17(4):343-9.
- 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 appears in *JAMA* 2017;317(18):1912]. *JAMA* 2017;317(4):379-87.
- McGibbon A, Adams L, Ingersoll K, Kader T, Tugwell B. Glycemic management in adults with type 1 diabetes. *Can J Diabetes* 2018;42(Suppl1):S80-7.
- 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.
- Morales J et Schneider D. Hypoglycemia. *Am J Med* 2014;127(10 Suppl):S17-24.
- 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.
- Patton SR. Adherence to glycemic monitoring in diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2015;9(3):668-75.
- 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.
- 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.
- Ratzki-Leewing A, Harris SB, Mequanint S, Reichert SM, Brown JB, 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.
- Reddy M, Jugnee N, El Laboudi A, Spanudakis E, Anantharaja S, Oliver N. A randomized controlled pilot study of continuous glucose monitoring and flash glucose monitoring in people with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia. *Diabet Med* 2018;35(4):483-90.
- 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.

- Santé Canada. Sommaire des motifs de décision - Guardian Connect Continuous Glucose Monitoring System (Système de mesure du glucose en continu Guardian Connect) [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2018. Disponible à : <https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/sommaire-motif-decision-instruments-m%C3%A9dicaments-detailThree.php?lang=fr&linkID=SBD00482>.
- Slover RH, Tryggestad JB, Dimeglio LA, Fox LA, Bode BW, Bailey TS, et al. Accuracy of a fourth-generation continuous glucose monitoring system in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2018;20(9):576-84.
- Van Beers CA, DeVries JH, Kleijer SJ, Smits MM, Geelhoed-Duijvestijn PH, Kramer MH, et al. Continuous glucose monitoring for patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia (IN CONTROL): A randomized, open-label, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4(11):893-902.
- 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.
- 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.
- Yale JF, Paty B, Senior PA. Hypoglycemia. *Can J Diabetes* 2018;42(Suppl 1):S104-8.



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