

**COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE**

AVIS DE LA CNEDiMTS

12 juillet 2016

Faisant suite à l'examen du 28/06/2016, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 12/07/2016.

CONCLUSIONS

Solution DIABEO, logiciel et prestation associée d'aide au traitement par insuline en schéma basal-bolus couplé à une télésurveillance médicale.

Demandeur : Sanofi Aventis (France)

Fabricant : Voluntis (France)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 5)

Indications retenues :	Patient adulte diabétique de type 1 (diagnostiqué depuis plus d'un an) non contrôlé ($HbA1C \geq 8\%$) par une insulinothérapie en schéma basal-bolus administrée par multi-injections ou par pompe (depuis au moins 6 mois). La Solution DIABEO est réservée aux patients ayant reçu une formation spécifique à son utilisation.
Service Attendu (SA) :	Suffisant dans le diabète de type 1, en raison de : - l'intérêt thérapeutique de la Solution DIABEO ; - l'intérêt de santé publique au vu de la gravité des complications engendrées par le diabète de type 1. Insuffisant dans le diabète de type 2. Les données disponibles ne permettent pas d'établir l'intérêt de la Solution DIABEO chez les patients adultes diabétique de type 2 non contrôlés ($HbA1C \geq 8\%$) par une insulinothérapie en schéma basal-bolus administrée par multi-injections ou par pompe (depuis au moins 6 mois).
Comparateur(s) retenu(s) :	Prise en charge conventionnelle, à savoir le carnet de suivi papier avec des consultations médicales face-face.
Amélioration du SA :	ASA de niveau IV (mineure)
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	2 ans.

Données analysées :	Deux études spécifiques et une analyse post-hoc soutiennent la demande : - Un essai contrôlé randomisé multicentrique, l'étude TELEDIAB 1 réalisée chez 180 patients adultes diabétiques de type 1 (diagnostiqués depuis plus d'un an), non contrôlés ($HbA1C \geq 8\%$) par une insulinothérapie en schéma basal-bolus administrée par multi-injections ou par pompe (depuis au moins 6 mois). La durée de suivi était de 6 mois. - Une analyse post-hoc de l'étude TELEDIAB 1. - Une étude observationnelle réalisée chez 35 patients diabétiques de type 1 (diagnostiqués depuis plus d'un an) traités par une insulinothérapie en schéma basal-bolus administrée par multi-injections ou par pompe (depuis au moins 6 mois). La durée moyenne de suivi était de 17 semaines.
---------------------	--

Éléments conditionnant le SA :	
Spécifications techniques :	Le système doit permettre de sécuriser les données des patients utilisant DIABEO et de préserver leur confidentialité, en limitant l'accès aux seules personnes impliquées dans l'initiation, le suivi technique et la télésurveillance médicale nécessaires à la mise en œuvre de la Solution DIABEO. <u>Agrément de l'hébergeur :</u> Hébergeur Agréé de Données de Santé (HADS), selon les modalités définies par la CNIL et l'ASIP santé. <u>Maintenance de l'application :</u> La prise en charge devra prévoir les évolutions itératives du logiciel, sa maintenance, évolutive et corrective, étant assurée par le fabricant.
Modalités de prescription et d'utilisation :	<u>Prescripteur et modalités de prescription</u> Le prescripteur de la Solution DIABEO est un diabétologue. La durée de la prescription initiale est de 6 mois. Le renouvellement peut être réalisé tous les 6 mois. <u>Documents à remettre au patient</u> Une version papier de la notice et des conditions générales d'utilisation de DIABEO doivent être remis au patient à l'initiation, ainsi qu'une brochure résumant le principe de la Solution DIABEO et les modalités de sa mise en route (démarches à suivre pour télécharger l'application DIABEO, déroulé de la prise de contact pour l'initiation à DIABEO et mise en place de la télésurveillance médicale). <u>Coordination avec le médecin traitant</u> La prescription de DIABEO doit être accompagnée d'un courrier adressé au médecin traitant du patient. Les coordonnées d'un référent à contacter en cas de difficultés doivent être mises à disposition du patient et du médecin traitant. <u>Modalités de formation et de suivi du patient utilisant la Solution DIABEO</u> A la création du compte, les données paramétrées par le diabétologue suite à la prescription de la Solution DIABEO sont synchronisées sur l'application mobile du patient. Un programme structuré d'éducation concernant la Solution DIABEO et une télésurveillance médicale doivent être mis en place.

La télésurveillance est médicale, y compris dans le cadre d'un protocole de coopération permettant la délégation de tâche du diabétologue à l'infirmier. Un entretien téléphonique entre le soignant (diabétologue ou infirmier) et le patient doit être réalisé au moins tous les 2 mois. Un rendez-vous en présentiel est programmé avec le patient au moins une fois / an.

Les messages automatiques sont analysés chaque matin de jours ouvrés par le soignant.

Dans le cadre d'un protocole de coopération, une chartre interprofessionnelle est établie entre le diabétologue et l'infirmier.

Cette charte :

- définit les différents niveaux de gravité observés en télésurveillance et rapportés par les messages d'analyse automatique générés à partir des données cliniques du patient ;
- établit la conduite à tenir pour l'infirmier selon ces différents niveaux de gravité : appel vers le patient, ou relais vers le médecin du patient.

Des réunions interprofessionnelles sont programmées au moins une fois par trimestre et une 1ère fois un mois après la mise en place de la Solution DIABEO. Ces réunions peuvent avoir lieu en face-face ou par téléphone. Cette coopération interprofessionnelle inclut la revue des dossiers patients, du diagnostic (changement de traitement, difficultés rencontrées,...), des objectifs pédagogiques et d'adhérence au traitement. Ces réunions donnent lieu à un compte-rendu dans le dossier électronique du patient.

En vue du renouvellement de la prescription de la Solution DIABEO, l'infirmier établit le bilan des données du patient générées au cours des 6 derniers mois (selon une grille d'évaluation), et émet un rapport d'évaluation à destination du médecin prescripteur (accessible via la plateforme DIABEO).

Hormis la télésurveillance médicale associée, une prestation technique de mise à disposition du logiciel est assurée par un prestataire. Cette prestation comprend :

- l'installation du logiciel et de ses mises à jour ;
- un apprentissage de l'utilisation du logiciel via une prestation d'initiation et de suivi ;
- une assistance téléphonique.

Ces prestations sont décrites en page 10.

La visite d'initiation du patient est effectuée en présentiel (face-face) par le prestataire. A l'issue de la formation initiale sur le logiciel DIABEO, un contrôle des connaissances techniques sur le logiciel doit être réalisé par le prestataire. Ce contrôle doit permettre de vérifier que le patient a bien compris les principes de la Solution DIABEO, ainsi que les personnes à contacter en cas d'alerte.

En cas d'échec, le formateur doit reprendre avec le patient ce qui n'a pas été compris et réévaluer les connaissances.

A tout moment de leur suivi, les patients qui en éprouvent le besoin doivent pouvoir bénéficier d'une formation complémentaire à leur formation initiale. Si nécessaire, une visite en face-face une fois par an entre le prestataire et le patient peut être réalisée.

La permanence du prestataire pour l'assistance technique, est organisée comme suit:

- Service téléphonique du lundi au vendredi de 8h à 20h ;
- Service téléphonique le samedi de 9h à 17h

Conditions de clôture d'un compte patient DIABEO

La clôture de compte peut être soit à la demande du patient, soit suite à 9

	tentatives d'appel téléphonique du soignant (diabétologue ou infirmier) laissées sans réponse (appels documentés sur la plateforme DIABEO), et après 60 jours de non-utilisation continue de l'application DIABEO. La notification de clôture s'effectue par lettre recommandée avec accusé réception au patient. Un message sur le terminal mobile du patient lui notifie que sa licence DIABEO a expiré.
Conditions du renouvellement :	Le renouvellement d'inscription est conditionné à la transmission des résultats de l'étude TELESAGE (en cours).
Population cible :	Estimée au maximum à 64 000 patients.

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

Le demandeur revendique une inscription du logiciel DIABEO via une prestation comprenant une mise à disposition du logiciel et une assistance technique (mises à jour et assistance à l'utilisation), une prestation de télésurveillance non médicale (télésurveillance des patients via le logiciel, appels téléphoniques au patient, rendez-vous en présentiel) assurée par un infirmier associées à une télésurveillance médicale. Le demandeur précise qu'une coopération interprofessionnelle doit avoir lieu entre le médecin prescripteur et l'infirmier réalisant la télésurveillance (contact téléphoniques et réunion interprofessionnelle).

01.1. MODELES ET REFERENCES

VITM (Voluntis Insulin Treatment Manager).

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire.

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

Patient diabétique adulte non contrôlé par une insulinothérapie en schéma basal-bolus administrée par multi-injections ou par pompe.

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

Prise en charge habituelle du patient diabétique non contrôlé par une insulinothérapie en schéma basal-bolus (par multi-injections ou par pompe).

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR de la Solution DIABEO.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT ET PRESTATION ASSOCIEE

03.1. MARQUAGE CE

Logiciel DIABEO : Classe IIb, notification par LNE/G-Med (n°0459), France.

03.2. DESCRIPTION

La Solution DIABEO est un logiciel couplé à une télésurveillance médicale et une prestation technique d'apprentissage de l'utilisation du logiciel.

Le logiciel DIABEO vise à aider le patient dans le calcul quotidien des doses d'insuline lente et rapide, selon des objectifs prédéfinis par le médecin prescripteur. Il est disponible via une application sur terminal mobile (smartphone ou tablette) pour le patient, et via un portail web

pour les professionnels de santé impliqués dans sa prise en charge (médecin prescripteur et infirmier).

✓ **L'application pour terminal mobile comprend différentes fonctionnalités :**

- **Un carnet patient connecté** dans lequel le patient peut documenter les dernières mesures et l'historique de ses mesures de glycémie, les doses d'insuline injectées, les données d'activité physique, les portions de glucides ainsi que d'autres données liées à son diabète. Les données saisies par le patient sont envoyées automatiquement sur une plateforme sécurisée (toutes les deux heures en cas d'ouverture de l'application en présence de connexion réseau mobile ou wifi). Une version en lecture seule du carnet est également accessible pour le patient dans l'application web décrite ci-après.

- **Une connexion au lecteur de glycémie** : les glucomètres connectés permettent la collecte et la communication automatique des données de glycémie vers le terminal mobile. Il s'agit d'une alternative optionnelle à la saisie manuelle de données de glycémie (si l'utilisateur le souhaite, la saisie manuelle reste disponible en permanence). Le logiciel DIABEO est compatible avec les lecteurs Bluetooth utilisant la norme continua¹.

- **Un calculateur de dose d'insuline rapide** : celui-ci propose une recommandation de dose d'insuline rapide fondée sur les données enregistrées par le patient dans son carnet électronique. Les données d'entrée pour le calcul sont les glycémies, les événements glycémiques, la consommation de glucides et l'activité physique prévue. Ces données sont prises en compte sur la base de paramètres algorithmiques définis initialement par le professionnel de santé à travers la fonctionnalité de configuration du traitement à distance.

- **Un ajustement de la dose d'insuline basale** : cette fonctionnalité permet une recommandation de titration de l'insuline basale. Les données d'entrée pour le calcul sont les glycémies (en particulier la moyenne des glycémies à jeun), les hypoglycémies indiquées et les doses d'insuline précédentes.

- **Un enregistrement de cétose** : cette fonctionnalité permet la documentation des événements de cétose rencontrés par le patient. Si un tel événement est signalé par le patient, il est pris en compte par le calculateur de bolus pour augmenter la dose proposée afin d'adapter la titration à la survenue d'un événement de cétose.

- **Une gestion des débits de pompe à insuline** : le patient peut alors décider de reconfigurer (ou non) sa pompe manuellement en correspondance avec les débits proposés.

- **Des messages de conseil (fonction optionnelle)** : cette fonctionnalité délivre au patient des messages relatifs à l'autogestion de sa glycémie visant à renforcer l'observance du patient dans l'utilisation de son traitement. Ces messages peuvent être générés si un trop faible nombre de mesures de glycémie est relevé, si les données sur les quantités de glucides ingérées ne sont pas renseignées ou si la mesure d'HbA1c trop ancienne.

✓ **L'Application web destinée à être utilisée sur des ordinateurs comprend notamment les fonctionnalités suivantes :**

- **Des analyses et rapports** : vues résumées du traitement, graphiques et statistiques pour analyse par le professionnel de santé. Le patient a lui aussi accès (en mode lecture-seule) aux données via son carnet électronique.

¹ Norme conçue pour permettre la connexion Bluetooth entre un dispositif médical et un équipement informatique.

- **Des messages automatiques** : des messages automatiques spécifiques à chaque patient et relatifs à l'historique de glycémie (hypoglycémie et hyperglycémie) sont adressés aux professionnels de santé. Ces messages générés par le dispositif sont disponibles dans le portail web. Les professionnels de santé ont la possibilité de configurer ces messages, patient par patient.

- **Une configuration du traitement à distance** : celle-ci permet aux professionnels de santé l'accès à distance à la configuration des algorithmes (basal et bolus) intégrés dans le mobile, ainsi qu'à la configuration des messages de conseil.

Le composant mobile du logiciel est téléchargé et exécuté sur des terminaux mobiles compatibles utilisant des systèmes d'exploitation de type Android ou iOS (téléchargement à partir des plateformes de distribution dématérialisées AppStore et Google Play). Le composant web est accessible à travers un navigateur web compatible installé sur un ordinateur personnel.

Le patient ne peut se connecter à l'application qu'en utilisant l'identifiant et le mot de passe envoyés par mail suite à son inscription. L'application restera inutilisable jusqu'à ce que le patient soit formé lors d'une visite en face-à-face et qu'un code barre soit scanné par le professionnel de santé. Une fois l'application DIABEO téléchargée, le patient ne peut créer qu'un seul compte utilisateur DIABEO sur son appareil numérique mobile.

Les données générées via l'application mobile sont accessibles via l'application web lorsque celles-ci ont été synchronisées depuis le terminal mobile du patient. Cette synchronisation a lieu toutes les 2 heures, ou sur commande du patient.

L'accès à l'application terminal mobile du patient requiert un code PIN, et un seul profil patient peut être défini sur un terminal mobile donné. De la même façon, l'accès des professionnels de santé au portail web requiert soit une identification par carte CPS, soit un système d'authentification impliquant un nom d'utilisateur, un mot de passe et un jeton temporaire de type OTP - One Time Password (généré par une application smartphone). Le choix du système d'authentification est laissé à chaque professionnel de santé.

✓ **Hébergement des données**

L'ensemble des données liées à la Solution DIABEO est stocké chez un Hébergeur Agréé de Données de Santé (HADS). Cet hébergeur est responsable de la sauvegarde et de l'archivage des données saisies et produites dans l'application, selon les modalités définies par la CNIL et l'ASIP santé.

✓ **Maintenance de l'application**

Une maintenance du logiciel, évolutive et corrective, est réalisée. Les évolutions techniques et fonctionnelles donnent lieu à différentes versions du logiciel.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

La Solution DIABEO vise à aider le patient diabétique insulino-traité en situation d'impasse thérapeutique dans la gestion de son traitement.

Le logiciel DIABEO ne se substitue pas à l'action du patient, mais est un outil de gestion de son traitement : chaque calcul de dose est expliqué sur le terminal mobile, et le patient peut accepter ou refuser la proposition de dose du logiciel.

03.4. ACTE ET PRESTATIONS ASSOCIES

Un acte et des prestations sont associés à la Solution DIABEO.

03.4.1. ACTE ASSOCIE

Il n'existe pas d'acte sur la CCAM pour la télésurveillance médicale du patient utilisant la Solution DIABEO. Une évaluation conjointe de l'acte et du dispositif a été réalisée.

Le libellé d'acte correspondant est le suivant :

« Télésurveillance médicale du patient diabétique traité par insuline muni d'un carnet de suivi électronique ». Les modalités sont décrites ci-après.

Le diabétologue prescripteur de la Solution DIABEO est amené à effectuer les tâches suivantes :

A l'initiation de la Solution DIABEO :

Définition du profil du patient et paramétrage des données dans le logiciel DIABEO :

- Besoins en insuline rapide aux repas (paramétrage de l'insulinothérapie fonctionnelle ou du plan alimentaire fixe), paramétrage du facteur de correction en cas d'épisode hyperglycémique ou à l'inverse, de resucrage et adaptation de la dose prandiale en cas d'activité physique.
- Réglages des messages d'analyse automatique (fréquence et niveau de déclenchement).

Education du patient sur son traitement :

- Vérification de la bonne compréhension du traitement par le patient : saisie des informations sur les pratiques du patient autour de son traitement et rappel des protocoles (resucrage, conduite à tenir en cas d'hyperglycémies avec cétone, procédures d'astreintes,...).

Suivi médical du patient :

- Télésurveillance via le logiciel DIABEO
 - Lecture quotidienne des messages d'analyse automatique (MAA) portant sur les données médicales et les données d'usage des patients (ou plus rapprochées pour les patients en difficultés) ;
 - Pour chaque patient ayant un MAA, lecture des glycémies correspondantes et recherche éventuelle d'autres événements glycémiques ou autres événements (information alimentaire, activité physique, cétonémie, cétonurie...) ayant un lien avec le MAA ;
 - Lecture des courbes de glycémies des pompes et des lecteurs de Glycémie Continue (envoyées par le patient) ;
 - Surveillance des niveaux de gravité (mineur, haut ou très haut) suivant le protocole clinique ;
 - Rédaction d'un compte rendu de surveillance ;
 - En complément, lecture d'une HbA1c, d'une acétonémie et d'une acétonurie.

- Appel téléphonique au patient

Un entretien téléphonique entre diabétologue et le patient doit être réalisé au moins tous les 2 mois. Cet entretien a notamment pour objectif de confirmer les informations collectées via l'application DIABEO et de donner des conseils sur le traitement et les complications du diabète ainsi que sur l'utilisation de l'application DIABEO.

- Rendez-vous en présentiel (face-face) pour les patients en difficulté

Il est prévu une visite en face-face une fois par an entre le soignant et le patient. Le soignant peut décider d'intervenir lorsque le patient rencontre des difficultés importantes. Les tâches suivantes sont effectuées :

- Entretien motivationnel ;
- Rappel des conseils sur le traitement et les complications du diabète et des examens périodiques à effectuer suivant les pathologies du patient.

- Adaptation des doses (multi-injections) ou débits (pompe) d'insuline, et des objectifs glycémiques du patient :

- Identification et adaptation de nouveaux objectifs glycémiques pré- et postprandiaux et au coucher
- Adaptation des doses d'insuline basale (patient sous pompe ou multi-injection) :
 - adaptation des doses d'insuline en cas d'injection d'une insuline lente (changement de la dose journalière),
 - adaptation, ajout ou suppression des débits de base de l'insuline de la pompe (patient sous pompe à insuline externe) par intervalle horaire journalier, ou modification des horaires d'un intervalle.
- Adaptation des doses de bolus dans la journée (patient sous pompe ou multi-injection) :
 - dose repas par type de repas (petit déjeuner, collations, déjeuner, dîner),
 - dose de correction de la glycémie ou du mode de calcul (par palier ou proportionnel).
- Pour le traitement des hyperglycémies: adaptation des doses de correction en cas de glycémies supérieures à l'objectif.
- Pour le traitement de la cétose, cétonurie: adaptation de la dose d'insuline pour faire revenir la glycémie à la normale en fonction des niveaux de cétose et cétonurie.

Mise à jour du profil médical du patient dans le logiciel DIABEO :

- Adaptation du profil médical en cas de changement important du traitement : changement du mode d'administration de l'insuline (pompe versus injection), changement de marque d'insuline.
- Re-paramétrage des messages d'analyse automatique : changement pour intensifier ou réduire le suivi de manière significative.

Lorsqu'un protocole de coopération² a été signé entre le diabétologue et l'infirmier, les tâches décrites dans les sections « Education du patient sur son traitement » et « suivi médical du patient » sont le cas échéant déléguées à l'infirmier. Une chartre interprofessionnelle est établie entre le diabétologue et l'infirmier.

Dans le cadre de cette coopération interprofessionnelle, les tâches listées ci-dessous doivent être mises en place :

A l'initiation de la Solution DIABEO :

- Réponse éventuelle aux questions de l'infirmier sur le profil de traitement du patient (techniques d'insulinothérapie fonctionnelle, adaptation aux efforts physiques, débits de base des pompes) ;
- Information de l'infirmier sur le diagnostic initial et la motivation à la prescription de la Solution DIABEO (présentiel, email ou téléphone). Le diabétologue informe l'infirmier sur les bénéfices attendus pour le patient, notamment en termes d'adaptation des doses d'insuline, évaluation des glucides, suivi de son traitement et soutien motivationnel nécessaire.

² Protocole autorisé par l'arrêté N° 2013-107 de l'ARS Ile-de-France.

Réunions interprofessionnelles entre le diabétologue et l'infirmier :

Ces réunions peuvent avoir lieu en face-face ou par téléphone. Cette coopération interprofessionnelle inclut les tâches suivantes :

- Revue de tous les dossiers patients au moins une fois par trimestre.
- Première réunion programmée un mois après la mise sous télésurveillance pour partage du diagnostic (changement de traitement, difficultés rencontrées,...).
- Identification des prescriptions additionnelles aux patients.
- Rédaction d'un compte-rendu dans le dossier électronique DIABEO.
- Suivi lors de la prochaine réunion avec l'infirmier.

Gestion des niveaux d'intervention :

- Dans certaines situations, l'infirmier sollicite le médecin sur la conduite à tenir, après un état des lieux du cas du patient s'appuyant sur le compte rendu de ce qui a déjà été fait par l'infirmier. Le compte rendu de ce contact téléphonique est tracé dans le logiciel DIABEO par l'infirmier dans l'onglet intitulé "appel entre soignants".
- Prescription d'une conduite à tenir à l'infirmier.
- Selon la situation, contact téléphonique ponctuel et ciblé directement avec le patient, sur la base de l'état des lieux communiqué par l'infirmier, et compte rendu à l'infirmier (par e-mail) de l'appel téléphonique.

03.4.2. PRESTATIONS ASSOCIEES

Les prestations associées à la Solution DIABEO sont définies ci-dessous.

Les prestations d'initiation et de suivi sont réalisées par des infirmiers mis à disposition par un prestataire de service et distributeur de matériel.

✓ **Prestation d'assistance technique**

Elle vise à assurer la maintenance du logiciel, évolutive et corrective et notamment la gestion des mises à jour des données administratives des patients et des professionnels de santé. Ces corrections et évolutions sont mises à la disposition des utilisateurs par des livraisons périodiques de nouvelles versions de l'application. L'assistance technique est disponible depuis un numéro d'appel unique du lundi au vendredi de 8h à 20h et le samedi de 9H à 17H.

✓ **Prestation d'initiation**

La visite d'initiation du patient est effectuée en présentiel (face-face) par le prestataire en charge du suivi du patient. Les tâches suivantes sont réalisées lors de la visite d'initiation :

- Formation à l'application DIABEO ;
- Revue du profil médical sur le terminal mobile du patient, et de la conformité de la prescription médicale, vérification de la bonne synchronisation des paramètres sur le terminal mobile du patient ;
- Vérification de la bonne compréhension de l'application DIABEO par le patient : test fonctionnel et technique avec le patient d'un calcul de dose sur le terminal mobile et d'une synchronisation de l'application ;
- Rédaction d'un compte rendu de formation du patient à l'utilisation de l'application DIABEO ;
- Revue des gestes techniques (injections, cathéter, type de matériel utilisé, conditions de conservation de l'insuline...) ;
- Education diététique (proposition livret, documents, application...) ;
- Entretien motivationnel ;
- Evaluation et validation de la formation à l'utilisation du logiciel DIABEO.

✓ **Prestation de suivi**

Cette prestation est effectuée par l'infirmier du prestataire qui a effectué la visite d'initiation auprès du patient.

Si nécessaire, une visite en face-face une fois par an entre l'infirmier du prestataire et le patient peut être réalisée. Les tâches suivantes sont effectuées :

- Entretien motivationnel ;
- Rappels de la formation à l'application DIABEO (renseignement des glycémies, repas et activité physique dans l'application ; compréhension du calcul de doses fait par le logiciel, et acceptation (ou non) des doses d'insuline proposées ; injection avec leurs stylos injecteurs ou leur pompe (bolus et débits de base)) ;
- Rédaction d'un compte-rendu dans le dossier électronique DIABEO.

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. DONNEES SPECIFIQUES

Deux études et une analyse post-hoc spécifiques de la Solution DIABEO sont fournies dans le dossier.

L'étude de Charpentier et al.³ est une étude comparative, multicentrique (17 centres), randomisée en groupes parallèles, portant sur 180 patients adultes, diabétiques de type 1 diagnostiqués depuis plus d'un an, avec une HbA1C $\geq 8\%$ et traités par insulinothérapie basal-bolus (par multi injections ou par pompe) depuis au moins 6 mois. La durée de suivi était de 6 mois. Les patients ont été randomisés en 3 groupes :

- **Groupe 1** : suivi conventionnel (n=61) : carnet de suivi papier avec 2 consultations médicales face-face (de 30 minutes environ) à l'hôpital (à 3 et 6 mois) ;
- **Groupe 2** : logiciel DIABEO + consultations médicales face-face (n=60) : carnet de suivi électronique comprenant l'application DIABEO sur un smartphone avec 2 consultations médicales face-face (de 30 minutes environ) à l'hôpital (à 3 et 6 mois) ;
- **Groupe 3** : logiciel DIABEO + consultations médicales téléphoniques courtes (n=59) : carnet de suivi électronique comprenant l'application DIABEO sur un smartphone avec des consultations téléphoniques courtes axées sur l'ajustement du traitement et la motivation du patient (12 consultations médicales téléphoniques programmées toutes les deux semaines, d'environ 5 minutes soit un total de 60 minutes environ) ;

Le critère de jugement principal était la comparaison de la valeur de l'HbA1c à 6 mois entre les groupes. Les résultats indiquent une valeur moyenne de l'HbA1c significativement inférieure dans le groupe 3 par rapport au suivi conventionnel ($8,41 \pm 1,04\%$ *versus* $9,10 \pm 1,16\%$, $p = 0,0019$). Il n'y avait pas de différence significative entre les autres groupes.

Concernant la fréquence des hypoglycémies (sévères et non sévères), la qualité de vie des patients, la fréquence des autosurveillances glycémiques, le temps passé par les médecins en consultation avec les patients (consultation conventionnelle ou téléphonique), il n'y avait pas de différence entre les groupes.

A l'issue de l'étude, le pourcentage de patients poursuivant, en accord avec leur médecin, un suivi avec la Solution DIABEO couplée à une consultation téléphonique (groupe 3) était de 75% (42/56).

Cette étude est détaillée en Annexe.

³ Charpentier G, Benhamou PY, Dardari D, Clergeot A, Franc S, Schaepelynck-Belicar P et al. The diabeo software enabling individualized insulin dose adjustments combined with telemedicine support improves HbA1c in poorly controlled type 1 diabetic patients: A 6-month, randomized, open-label, parallel-group, multicenter trial (TeleDiab 1 study). Diabetes Care. 2011 ; 34(3):533-9.

Cette étude a été réalisée à partir d'une version antérieure du logiciel DIABEO (absence des messages de coaching à destination des patients, des messages d'analyse automatique à destination des professionnels de santé, des rapports d'activité, de la messagerie instantanée).

L'étude de Franc et al., 2014⁴ est une analyse post-hoc de l'étude de Charpentier et al. L'objectif était d'évaluer le profil de patients qui bénéficient le plus de la Solution DIABEO. Les patients des groupes avec (groupe 3) et sans consultations médicales téléphoniques (groupe 2) ont été classés en « utilisateurs fréquents » (n=56) lorsque la proportion des repas gérés avec l'application DIABEO pour le calcul des doses d'insuline dépassait la médiane observée sur les deux groupes (67%), et de « faibles utilisateurs » (n=57) dans le cas contraire. Les « utilisateurs fréquents » avaient un taux médian de saisie des repas de 90% [77,2-96,1] *versus* 28,6% [77,2-96,1] pour les « faibles utilisateurs ».

Parmi les 56 patients « utilisateurs fréquents », 6 ont souhaité arrêter l'utilisation de DIABEO avant la fin de l'étude. La proportion des repas gérés avec DIABEO est restée stable entre le début et la fin de l'étude (de 78,1% $\pm$ 21,5% à 73,8% $\pm$ 25,1%), et il n'y avait pas de différence entre les patients avec (n=26) et sans consultations médicales téléphoniques (n=30). La variation du taux d'HbA1c était comparable entre les groupes (-0,49 $\pm$ 0,6 vs -0,52 $\pm$ 0,73).

Parmi les 57 patients « faibles utilisateurs », 14 patients ont souhaité arrêter avant la fin de l'étude. La part des repas gérés avec le logiciel DIABEO a diminué entre le début et la fin de l'étude (de 36,6 $\pm$ 29,4% à 26,7 $\pm$ 28,4%; p= 0,005). Il n'y avait pas de différence entre les patients avec et sans consultations médicales téléphoniques. La variation du taux d'HbA1c était de -0,93 $\pm$ 0,97 pour le groupe 3 (n=31) *versus* -0,46 $\pm$ 1,05 pour le groupe 2 (n=26).

L'étude de Franc S et al., 2009⁵ est une étude observationnelle monocentrique, non contrôlée, incluant 35 patients DT1 diagnostiqués depuis plus d'un an et traités par insulinothérapie basal-bolus depuis au moins 6 mois.

L'objectif de cette étude était d'évaluer la qualité du contrôle glycémique post prandial lors de l'utilisation du logiciel DIABEO (doses d'insuline calculées selon les algorithmes d'Howorka), à partir des données entrées par le patient dans le carnet électronique DIABEO.

Le critère de jugement était la glycémie postprandiale. La durée moyenne de suivi était de 17 semaines (5-25, médiane de 18 semaines).

Les résultats ont indiqué une valeur moyenne de la glycémie de 8,0 $\pm$ 3,6 mmol/L (petit déjeuner), de 7,3 $\pm$ 3,3 mmol/L (au déjeuner) et de 8,5 $\pm$ 3,8 mmol/L (dîner). Les excursions des glycémies à jeun et postprandiales (2h postprandiales) étaient de +0,07 mmol/L (petit déjeuner), de +0,14 mmol/L (au déjeuner) et de +0,06 mmol/L (dîner). Il n'y avait pas de différences entre les patients sous pompe à insuline et ceux sous multi-injections.

Quelle que soit la valeur des glycémies préprandiales, les valeurs des glycémies postprandiales étaient proches de la cible de 7,8 mmol/L, au cours des 3 repas de la journée.

L'étude TELESAGE, en cours⁶. Il s'agit d'une étude comparative, multicentrique, randomisée en groupes parallèles réalisée chez des patients adultes, diabétiques de type 1 ou de type 2 diagnostiqués depuis plus d'un an, avec une HbA1C $\geq$ 8% et traités par insulinothérapie basal-bolus (par multi injections ou par pompe) depuis au moins 3 mois. Le nombre total de sujets prévus est de 696. Les patients sont randomisés en 3 groupes :

- **Groupe 1** : suivi conventionnel : carnet de suivi papier avec des consultations médicales face-face trimestrielles ;
- **Groupe 2** : logiciel DIABEO seul avec des consultations médicales face-face trimestrielles ;

⁴ Franc S, Borot S, Ronsin O, Quesada JL, Dardari D, Fagour C et al. Telemedicine and type 1 diabetes: Is technology per se sufficient to improve glycaemic control? Diabetes Metab. 2014 ; 40(1):61-6.

⁵ Franc S, Dardari D, Boucherie B, Riveline JP, Biezinsky M, Petit C et al. Real-life application and validation of flexible intensive insulin-therapy algorithms in type 1 diabetes patients. Diabetes Metab. 2009 ; 35:6(463–468).

⁶ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02287532?term=TELESAGE&rank=1> [consulté le 10 juin 2016].

- **Groupe 3 :** logiciel DIABEO + télésurveillance non médicale : carnet de suivi électronique comprenant l'application DIABEO sur un smartphone avec une télésurveillance par un infirmier.

Le critère de jugement principal est la comparaison de la valeur de l'HbA1c à 1 an. Les résultats issus du critère principal sont prévus pour octobre 2017 (recrutement achevé le 19 mai 2016).

04.1.1.2. ÉVENEMENTS INDESIRABLES

Aucun incident de matériovigilance n'a été déclaré par le demandeur.

04.1.1.3. DONNEES MANQUANTES

Les données cliniques réalisées chez les patients diabétiques de type 2 et ainsi que les données cliniques permettant d'évaluer la Solution DIABEO associée à une télésurveillance par un infirmier telle que proposée par le demandeur restent manquantes.

Au total, deux études spécifiques et une analyse post-hoc soutiennent la demande. Ces données rapportent la faisabilité de l'utilisation de DIABEO chez les patients ayant un diabète de type 1. Les résultats indiquent une valeur moyenne de l'HbA1c significativement inférieure dans le groupe utilisant le logiciel DIABEO associé à des consultations médicales téléphoniques par rapport à la prise en charge traditionnelle ($8,41 \pm 1,04\%$ vs $9,10 \pm 1,16\%$, $p = 0,0019$), chez les patients diabétiques de type 1 en situation d'impasse thérapeutique. Aucune étude n'a permis d'évaluer DIABEO associée à une prestation de télésurveillance non médicale couplée à une télésurveillance médicale. Les effets indésirables répertoriés dans les études rapportent un faible nombre d'incidents.

Aucun résultat n'est disponible chez les patients ayant un diabète de type 2.

Compte-tenu de ces éléments, la Commission a auditionné le Conseil National Professionnel d'Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques et la Fédération Française des Diabétiques. L'intérêt de la Solution DIABEO couplé à une télésurveillance médicale a été confirmé chez les patients adultes diabétiques de type 1 traités par insuline selon un schéma basal-bolus (multi-injections ou pompe), ne parvenant pas à équilibrer durablement leur glycémie (taux d'HbA1c $\geq 8\%$). Le Conseil National Professionnel a souligné l'impossibilité d'extrapoler les résultats disponibles aux patients diabétiques de type 2.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'équilibre glycémique représente le principal objectif de la prise en charge du patient diabétique pour prévenir les complications vasculaires à long terme et éviter les complications métaboliques aiguës.

Chez les patients insulino-traités, une autosurveillance glycémique est indispensable. Elle doit être réalisée quotidiennement à l'aide d'un lecteur de glycémie capillaire (au moins 4 fois par jour). Cette mesure permet l'ajustement du traitement et est la méthode ambulatoire de référence.

La mesure en continu du glucose interstitiel constitue un nouvel outil dans l'arsenal thérapeutique. Il vient s'ajouter à la surveillance conventionnelle par glycémie capillaire mais ne s'y substitue pas.

Le suivi systématique de l'HbA1c est de 4 fois par an⁷. La mesure de la glycémie veineuse à jeun en laboratoire d'analyses médicales, permettant le contrôle de l'autosurveillance glycémique, est réalisée une fois par an.

⁷ ALD n°8. Diabète de type 1 chez l'adulte. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_419398/ald-n8-guide-medecin-sur-le-diabete-de-type-1-de-l-adulte-actualisation-juillet-2007 [consulté le 10 juin 2016].

La mesure en continu (sur 3 à 5 jours) des taux de glucose par un holter de type CGMS permet une analyse a posteriori par le médecin des excursions glycémiques ; ce holter peut être utilisé en complément de la glycémie capillaire.

Ces deux dernières mesures sont utiles au médecin pour vérifier le bon équilibre glycémique du patient.

Le patient note dans son carnet d'autosurveillance glycémique chaque valeur ainsi que les conditions de réalisation de sa mesure. Ce carnet permet au diabétologue lors des consultations d'évaluer l'équilibre du diabète et éventuellement d'effectuer une adaptation du traitement.

La Commission estime que DIABEO constitue un nouvel outil dans l'arsenal thérapeutique des patients diabétiques adultes insulino-traités, en situation d'impasse thérapeutique.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

En l'absence de données cliniques réalisées chez les patients diabétiques de type 2 et compte tenu de l'impossibilité d'extrapoler les résultats cliniques obtenus chez les patients diabétiques de type 1, l'intérêt de la Solution DIABEO chez les patients diabétiques de type 2 n'est pas démontré.

D'autre part, la Commission constate l'absence de données cliniques permettant d'évaluer la Solution DIABEO associée à une télésurveillance par un infirmier telle que proposée par le demandeur, chez les patients diabétiques de type 1 et de type 2 non contrôlés par une insulinothérapie en schéma basal-bolus administrée par multi-injections ou par pompe. L'étude TELESAGE en cours permettra de répondre à ces attentes.

Au vu des données disponibles relatives aux patients diabétiques de type 1 et compte tenu des avis émis par le Conseil National Professionnel d'Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques et la Fédération Française des Diabétiques, la Commission souligne l'intérêt de la Solution DIABEO dans les conditions de l'étude TELEDIAB 1, à savoir une télésurveillance médicale chez les patients adultes diabétiques de type 1 (diagnostiqués depuis plus d'un an) non contrôlés ($HbA1C \geq 8\%$) par une insulinothérapie en schéma basal-bolus administrée par multi-injections ou par pompe (depuis au moins 6 mois). La Commission note l'existence d'un protocole de coopération permettant la délégation de tâches du diabétologue à un infirmier permettant la télésurveillance, sous la responsabilité du diabétologue.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Le diabète est une pathologie grave de par les complications associées.

Les complications aiguës du diabète sont des urgences métaboliques (malaises voire coma) par hyperglycémie et acidocétose ou par hypoglycémie.

Les complications chroniques et dégénératives du diabète sont la cause majeure de morbidité et de mortalité de cette pathologie. On distingue les complications microangiopathiques (rétinopathie, glomérulopathie, neuropathie) et macroangiopathiques (maladie coronarienne, vasculo-cérébrale et artériopathie périphérique).

Le diabète est une maladie grave en raison des complications qui peuvent survenir mais qui sont évitables lorsque que le contrôle métabolique de la glycémie est durablement obtenu.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Les résultats de l'enquête Entred 2007-2010⁸ ont permis d'estimer la population diabétique adulte à 2,4 millions en métropole. Cette estimation a été portée par l'InVS en 2013 à plus de 3 millions de patients traités⁹.

Le diabète de type 1 représente 5,6 % des patients diabétiques, c'est-à-dire environ 168 000 patients.

L'enquête Entred rapporte également que 38% des diabétiques de type 1⁸ avaient une HbA1c lors du dernier contrôle >8% ; par extrapolation à l'ensemble de la population diabétique ce sont 64 000 diabétiques de type 1 insulino-traités, qui seraient en échec de contrôle métabolique de leur diabète.

04.2.3. IMPACT

Aucun logiciel d'aide au traitement par insuline en schéma basal-bolus couplé à une prestation et un acte de télésurveillance n'est actuellement inscrit sur la LPPR. Ce type de dispositif médical constitue un nouvel outil dans l'arsenal thérapeutique du diabète.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

En raison de la réduction escomptée de survenue des complications à long terme du diabète et des hypoglycémies sévères et compte tenu de la gravité de la pathologie, la Commission considère que la Solution DIABEO a un intérêt en santé publique.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est :

- **Suffisant pour l'inscription de la Solution DIABEO sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale, dans le diabète de type 1.**

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient l'indication suivante : « Patient adulte diabétique de type 1 (diagnostiqué depuis plus d'un an) non contrôlé (HbA1C ≥ 8%) par une insulinothérapie en schéma basal-bolus administrée par multi-injections ou par pompe (depuis au moins 6 mois) ».

La Solution DIABEO est réservée aux patients ayant reçu une formation spécifique à son utilisation.

- **Insuffisant en vue de son inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale, dans le diabète de type 2.**

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Le système doit permettre de sécuriser les données des patients utilisant DIABEO et de préserver leur confidentialité, en limitant l'accès aux seules personnes impliquées dans l'initiation, le suivi technique et la télésurveillance médicale nécessaires à la mise en œuvre de la Solution DIABEO.

⁸ Druet C et al. Echantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques, Entred 2007-2010. Caractéristiques, état de santé, prise en charge et poids économique des personnes diabétiques. Saint Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2013. Disponible sur http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=9074. [consulté le 10 juin 2016]

⁹ InVS – Prévalence et incidence du diabète <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete/Donnees-epidemiologiques/Prevalence-et-incidence-du-diabete> [consulté le 10 juin 2016]

Agrément de l'hébergeur :

Hébergeur Agréé de Données de Santé (HADS), selon les modalités définies par la CNIL et l'ASIP santé.

Maintenance de l'application :

La prise en charge devra prévoir les évolutions itératives du logiciel, sa maintenance, évolutive et corrective, étant assurée par le fabricant.

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Prescripteur et modalités de prescription

Le prescripteur de la Solution DIABEO est un diabétologue.

La durée de la prescription initiale est de 6 mois. Le renouvellement peut être réalisé tous les 6 mois.

Documents à remettre au patient

Une version papier de la notice et des conditions générales d'utilisation de DIABEO doivent être remis au patient à l'initiation, ainsi qu'une brochure résumant le principe de la Solution DIABEO et les modalités de sa mise en route (démarches à suivre pour télécharger l'application DIABEO, déroulé de la prise de contact pour l'initiation à DIABEO et mise en place de la télésurveillance médicale).

Coordination avec le médecin traitant

La prescription de DIABEO doit être accompagnée d'un courrier adressé au médecin traitant du patient. Les coordonnées d'un référent à contacter en cas de difficultés doivent être mises à disposition du patient et du médecin traitant.

Modalités de formation et de suivi du patient utilisant la Solution DIABEO

A la création du compte, les données paramétrées par le diabétologue suite à la prescription de la Solution DIABEO sont synchronisées sur l'application mobile du patient. Un programme structuré d'éducation concernant la Solution DIABEO et une télésurveillance médicale doivent être mis en place.

La télésurveillance est médicale, y compris dans le cadre d'un protocole de coopération permettant la délégation de tâche du diabétologue à l'infirmier.

Un entretien téléphonique entre le soignant (diabétologue ou infirmier) et le patient doit être réalisé au moins tous les 2 mois. Un rendez-vous en présentiel est programmé avec le patient au moins une fois / an.

Les messages automatiques sont analysés chaque matin de jours ouvrés par le soignant.

Dans le cadre d'un protocole de coopération, une charte interprofessionnelle est établie entre le diabétologue et l'infirmier.

Cette charte :

- définit les différents niveaux de gravité observés en télésurveillance et rapportés par les messages d'analyse automatique générés à partir des données cliniques du patient ;
- établit la conduite à tenir pour l'infirmier selon ces différents niveaux de gravité : appel vers le patient, ou relais vers le médecin du patient.

Des réunions interprofessionnelles sont programmées au moins une fois par trimestre et une 1ère fois un mois après la mise en place de la Solution DIABEO. Ces réunions peuvent avoir lieu en face-face ou par téléphone. Cette coopération interprofessionnelle inclut la revue des dossiers patients, du diagnostic (changement de traitement, difficultés rencontrées,...), des objectifs pédagogiques et d'adhérence au traitement. Ces réunions donnent lieu à un compte-rendu dans le dossier électronique du patient.

En vue du renouvellement de la prescription de la Solution DIABEO, l'infirmier établit le bilan des données du patient générées au cours des 6 derniers mois (selon une grille

d'évaluation), et émet un rapport d'évaluation à destination du médecin prescripteur (accessible via la plateforme DIABEO).

Hormis la télésurveillance médicale associée, une prestation technique de mise à disposition du logiciel est assurée par un prestataire. Cette prestation comprend :

- l'installation du logiciel et de ses mises à jour ;
- un apprentissage de l'utilisation du logiciel via une prestation d'initiation et de suivi ;
- une assistance téléphonique.

Ces prestations sont décrites en page 10.

La visite d'initiation du patient est effectuée en présentiel (face-face) par le prestataire. A l'issue de la formation initiale sur le logiciel DIABEO, un contrôle des connaissances techniques sur le logiciel doit être réalisé par le prestataire.

Ce contrôle doit permettre de vérifier que le patient a bien compris les principes de la Solution DIABEO, ainsi que les personnes à contacter en cas d'alerte.

En cas d'échec, le formateur doit reprendre avec le patient ce qui n'a pas été compris et réévaluer les connaissances.

A tout moment de leur suivi, les patients qui en éprouvent le besoin doivent pouvoir bénéficier d'une formation complémentaire à leur formation initiale. Si nécessaire, une visite en face-face une fois par an entre le prestataire et le patient peut être réalisée.

La permanence du prestataire pour l'assistance technique, est organisée comme suit:

- Service téléphonique du lundi au vendredi de 8h à 20h ;
- Service téléphonique le samedi de 9h à 17h

Conditions de clôture d'un compte patient DIABEO

La clôture de compte peut être soit à la demande du patient, soit suite à 9 tentatives d'appel téléphonique du soignant (diabétologue ou infirmier) laissées sans réponse (appels documentés sur la plateforme DIABEO), et après 60 jours de non-utilisation continue de l'application DIABEO.

La notification de clôture s'effectue par lettre recommandée avec accusé réception au patient. Un message sur le terminal mobile du patient lui notifie que sa licence DIABEO a expiré.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARETEUR(S) RETENU(S)

Le comparateur retenu est la prise en charge conventionnelle du patient diabétique insulinotraité, à savoir le carnet de suivi papier avec des consultations médicales face-face.

06.2. NIVEAU(X) D'ASA

La Commission souligne que DIABEO associé à une télésurveillance médicale (via des consultations médicales téléphoniques courtes) a permis de réduire significativement le taux d'HbA1c à 6 mois des patients diabétiques de type 1 en situation d'impasse thérapeutique, par rapport à la prise en charge conventionnelle.

Cette étude (étude TELEDIAB 1) a porté sur une version antérieure du logiciel DIABEO et n'a pas permis d'évaluer l'intérêt de la télésurveillance via un infirmier prestataire. L'étude TELESAGE, en cours, permettra de répondre à cette attente.

Si les données disponibles ne mettent pas en évidence d'amélioration sur la survenue des hypoglycémies sévères et non sévères, la Commission estime que DIABEO associé à la télésurveillance médicale et au suivi à distance par un infirmier prestataire est susceptible de minorer leur survenue.

Le diabète est une pathologie grave en raison des complications qui peuvent survenir mais qui sont évitables lorsque que le contrôle métabolique de la glycémie est durablement

obtenu. La Commission estime que l'utilisation de la Solution DIABEO est de nature à favoriser l'atteinte des objectifs glycémiques individuels.

La Commission s'est prononcée pour une l'amélioration mineure du service attendu (ASA IV) de la Solution DIABEO par rapport à la prise en charge conventionnelle du patient diabétique non contrôlé par une insulinothérapie en schéma basal-bolus (par multi-injections ou par pompe), dans les indications et conditions d'utilisation retenues.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Le renouvellement d'inscription est conditionné à la transmission des résultats de l'étude TELESAGE (en cours).

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

2 ans.

08 POPULATION CIBLE

La population cible de la Solution DIABEO est la population de patients diabétiques de type 1 adultes traités par insuline selon un schéma basal-bolus, par multi-injections ou par pompe, ne parvenant pas à équilibrer durablement leur glycémie (taux d'HbA1c $\geq 8\%$), et équipés d'un terminal mobile compatible avec le logiciel DIABEO.

Le diabète de type 1 est estimé à environ 168 000 patients. Par extrapolation des données issues de l'enquête Entred, la population diabétique insulino-traitée en échec de contrôle métabolique (taux d'HbA1c $\geq 8\%$) est estimée à 64 000.

La part des patients dont l'HbA1c est supérieure à 8% et ayant un terminal mobile (smartphone ou tablette) compatible avec le logiciel DIABEO ne peut être estimée.

Selon le demandeur, à partir de données internes non publiées, 63% des patients diabétiques de type 1 seraient équipés d'un smartphone. Parmi ces patients, 61% auraient un smartphone compatible avec le logiciel DIABEO.

D'autre part, tous les patients ne sont pas susceptibles de tirer bénéfice de la Solution DIABEO. Selon l'étude TELEDIAB 1, 75% des patients ont souhaité poursuivre l'utilisation de DIABEO, en accord avec leur médecin, couplée à une consultation téléphonique, à l'issue de l'étude.

Au total, la population cible des patients adultes diabétiques de type 1 non contrôlés (HbA1C $\geq 8\%$) par une insulinothérapie en schéma basal-bolus administrée par multi-injections ou par pompe, qui seraient susceptible d'utiliser la Solution DIABEO est estimée au maximum à 64 000 patients. Si l'on considère les données du demandeur, 24 600 patients au maximum seraient équipés d'un smartphone compatible avec le logiciel DIABEO.

ANNEXE I

RESUME TABULE - ETUDES CONTROLEES RANDOMISEES

Référence	Charpentier G, Benhamou PY, Dardari D, Clergeot A, Franc S, Schaepelynck-Belicar P et al. The diabeo software enabling individualized insulin dose adjustments combined with telemedicine support improves HbA1c in poorly controlled type 1 diabetic patients: A 6-month, randomized, open-label, parallel-group, multicenter trial (TeleDiab 1 study). Diabetes Care. 2011 ; 34(3):533-9. Multicentric evaluation of the PDA-FIT / Diabeo® system in type 1 diabetic patients poorly controlled despite of a basal-bolus regimen treatment and standard follow-up. Dr G.Charpentier (Rapport d'étude).
Type de l'étude	Etude multicentrique, comparative, randomisée, ouverte en groupes parallèles.
Date et durée de l'étude	Du 27/09/2007 au 26/03/2009 (18 mois).
Objectif de l'étude	Montrer que le logiciel DIABEO (avec ou sans consultations téléphoniques) permet d'améliorer l'équilibre métabolique de patients diabétiques de type 1 mal équilibrés, malgré un traitement basal-bolus par multi injections ou par pompe, comparativement à une prise en charge traditionnelle.
METHODE	
Critères de sélection	<u>Critères d'inclusion :</u> - Diabétique de type 1 diagnostiqué depuis plus d'un an. - Agé de plus de 18 ans. - Traités par insulinothérapie basal-bolus depuis au moins 6 mois. - HbA1C $\geq$ 8% depuis au moins un an et confirmé lors d'un dosage datant de moins de 7 jours réalisé à l'hôpital. - Equipé d'un lecteur glycémique à mémoire. - Capables de comprendre le fonctionnement et d'utiliser le logiciel DIABEO. - Ne participent pas à une autre recherche biomédicale. <u>Critères de non inclusion :</u> - Diabétique de type 2. - Complications associées nécessitant un suivi clinique plus fréquent. - Co-morbidités associées non stabilisées. - Femmes enceintes ou allaitement.
Cadre et lieu de l'étude	17 centres en France.
Produits étudiés	Logiciel DIABEO $\pm$ couplé à une consultation médicale téléphonique. <u>Groupe 1 :</u> suivi conventionnel : carnet de suivi papier avec 2 consultations médicales face-face (de 30 min environ) à l'hôpital (à 3 et 6 mois) ; <u>Groupe 2 :</u> logiciel DIABEO + consultations médicales face-face : carnet de suivi électronique comprenant l'application DIABEO sur un smartphone avec 2 consultations médicales face-face (de 30 min environ) à l'hôpital (à 3 et 6 mois) ; <u>Groupe 3 :</u> logiciel DIABEO + consultations médicales téléphoniques courtes : carnet de suivi électronique comprenant l'application DIABEO sur un smartphone avec consultations téléphoniques toutes les 2 semaines (12 consultations médicales téléphoniques d'environ 5 minutes soit un total de 60 min environ).
Critère de jugement principal	Comparaison de la valeur moyenne de l'HbA1c entre les 3 groupes à 6 mois.
Critères de jugement secondaires	- Variation de l'HbA1c entre M0 et M6. - Pourcentage de patients atteignant HbA1c $<$ 7,5% à 6 mois. - Hypoglycémies : - Pourcentage de patient présentant des hypoglycémies sévères (nécessitant l'intervention d'un tiers) et des acidocétoses pendant la durée de l'étude. - Pourcentage de patient présentant des hypoglycémies non sévères pendant la semaine qui précède l'inclusion et la visite à 6 mois.

	- Evolution de la qualité de vie en début et fin d'étude (échelle de qualité de vie DHP (Diabetes Health Profile) et items de la dimension satisfaction du DQoL (Diabetes Quality of Life)). - Amélioration de la prise en charge du diabète par les patients (évolution de la fréquence des autosurveillances glycémiques recueillies par la mémoire des lecteurs). - Temps passé par les médecins en consultation avec les patients (consultation conventionnelle ou téléphonique) et temps passé par les patients en déplacement et attente à l'hôpital. - Satisfaction des patients (via un questionnaire non validé). - Nombre effectif de patients poursuivant, à leur frais et en accord avec leur médecin, un suivi en routine avec le système. - Effets indésirables recueillis à M3 et M6.
Taille de l'échantillon	Pour détecter une différence moyenne de 0,7% d'HbA1C, pour une HbA1C initiale moyenne de $9 \pm 1,2\%$, avec un risque d'erreur de 5% pour un test bilatéral et une puissance statistique de 80%, le recrutement d'environ 100 sujets répartis en 3 groupes était nécessaire. En tenant compte des comparaisons multiples, l'adaptation du seuil de significativité de chacun des trois tests selon la méthode de Bonferroni, 58 patients par groupe étaient attendus.
Méthode de randomisation	Randomisation électronique par blocs de taille prédéfinie, avec une stratification par centre. Groupe 1 : suivi conventionnel : 61 patients randomisés Groupe 2 : logiciel DIABEO + consultations face-face : 60 patients randomisés Groupe 3 : logiciel DIABEO + consultations téléphoniques courtes : 59 patients randomisés
Méthode d'analyse des résultats	Analyse en ITT. Critère de jugement principal : un ajustement de Bonferroni a été appliqué afin de tenir compte des comparaisons multiples ($p = 0,017$). Critères de jugement secondaires : - Variation de l'HbA1c entre M0 et M6 : analyse de variance avec ajustement de Bonferroni ($p=0,017$). - Pourcentage de patients atteignant HbA1c $< 7,5\%$ à 6 mois : test chi 2. Autres paramètres : comparaisons entre les groupes sans ajustement du risque α ($p=0,05$).
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	Groupe 1 : 60 Groupe 2 : 56 Groupe 3 : 57 7 patients perdus de vue ou avec données manquantes (HbA1C). 10 déviations au protocole (inclusion de patients avec HbA1C $\leq 8\%$).
Durée du suivi	6 mois
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Age moyen de $33,8 \pm 12,9$ ans, 36,7% d'hommes, IMC $24,9 \pm 5,2$, diabétiques en moyenne depuis $16,4 \pm 9,6$ ans, HbA1c à l'inclusion $9,07 \pm 1,07$, âge au diagnostic $17,4 \pm 11,2$ ans. Pas de différences entre les groupes à l'inclusion.
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<u>HbA1c à 6 mois :</u> Groupe 1 : $9,10 \pm 1,16\%$ Groupe 2 : $8,63 \pm 1,07\%$ Groupe 3 : $8,41 \pm 1,04\%$ Différence entre les groupes 1 et 3 : $p = 0,0019$ Différence entre les groupes 1 et 2 : $p = \text{NS}$ Différence entre les groupes 2 et 3 : $p = \text{NS}$

**Résultats inhérents
aux critères de
jugement
secondaires**

Variation d'HbA1c entre M0 et M6 :

	M0	M6	Variation
Groupe 1 :	8,91 ± 0,90	9,10 ± 1,16	+0,18 ± 0,83 %
Groupe 2 :	9,19 ± 1,14	8,63 ± 1,07	-0,49 ± 0,89 %
Groupe 3 :	9,11 ± 1,14	8,41 ± 1,04	-0,73 ± 0,84 %
Différence entre les groupes 1 et 3 : p ≤ 0,001			
Différence entre les groupes 1 et 2 : p ≤ 0,001			
Différence entre les groupes 2 et 3 : p = NS			

Pourcentage de patients atteignant HbA1c < 7,5% à 6 mois :

Valeurs chiffrées issues de la publication

Groupe 1 : 1,6 % (1/61)

Groupe 2 : 6,7 % (4/60)

Groupe 3 : 17 % (10/59)

Valeurs chiffrées issues du rapport d'étude

Groupe 1 : 3,3 % (2/61)

Groupe 2 : 8,3 % (5/60)

Groupe 3 : 18,6 % (11/59)

Différence entre les groupes 1 et 3 : p = 0,007

Différence entre les groupes 1 et 2 : p = NS

Différence entre les groupes 2 et 3 : p = NS

Les comparaisons entre chaque groupe avec ajustement de Bonferroni ($\alpha = 0,017$) ont montré une différence statistiquement significative entre le groupe 1 et le groupe 3 (p = 0,007), non significative pour les autres.

Pourcentage de patient ayant présenté des hypoglycémies sévères ou des acidocétoses entre M0 et M6 :

Groupe 1 : 5,5 % (3/61) [1,2 ; 15,4]

Groupe 2 : 5,6 % (3/60) [1,2 ; 15,4]

Groupe 3 : 1,8 % (1/59) [0 ; 9,6]

Pas de différence significative entre les groupes.

Pourcentage de patient ayant présenté des hypoglycémies non sévères pendant la semaine qui précède l'inclusion et la visite M6

	M0	M6
Groupe 1	4,2 ± 3,6%	4,5 ± 3,9%
Groupe 2	3,7 ± 3,2%	4,4 ± 3,8%
Groupe 3	3,7 ± 3,2%	5 ± 4,3%

Pas de différence significative entre les groupes.

Evolution de la qualité de vie en début et fin de l'étude :

*Echelle DHP : pas de différences entre les groupes (pas de résultats globaux chiffrés)

Disfonctionnement alimentaire

	M0	M6
Groupe 1 :	38,2 ± 25,2	37,1 ± 22,8
Groupe 2 :	37,6 ± 20	36,5 ± 21,9
Groupe 3 :	39 ± 23,9	36,8 ± 19,2

Détresse psychologique

	M0	M6
Groupe 1 :	39,1 ± 10,7	37,3 ± 9,3
Groupe 2 :	34,9 ± 8,9	35,3 ± 8,8
Groupe 3 :	37 ± 12,1	34,8 ± 10,4

Obstacle aux activités sociales

	M0	M6
Groupe 1 :	23,3 ± 15,3	21,9 ± 13,6
Groupe 2 :	16,2 ± 11,9	16,8 ± 11,7
Groupe 3 :	17 ± 13	16,7 ± 13,1

	*Dimension satisfaction de l'échelle DQoL : pas de différence entre les groupes <table><tr><td></td><td>M0</td><td>M6</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Groupe 1 :</td><td>68,3 ± 16,3</td><td>69,5 ± 15,9</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Groupe 2 :</td><td>71,3 ± 12,4</td><td>74,5 ± 13,7</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Groupe 3 :</td><td>74,4 ± 14,1</td><td>71,1 ± 15,0</td><td></td><td></td></tr></table> <u>Amélioration de la prise en charge du diabète par les patients</u> (évolution de la fréquence des autosurveillances glycémiques recueillies par la mémoire des lecteurs) : pas de différence entre les groupes <table><tr><td></td><td>M0</td><td>M6</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Groupe 1 :</td><td>3,48 ± 1,66</td><td>3,67 ± 1,65</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Groupe 2 :</td><td>3,22 ± 1,20</td><td>3,53± 1,14</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Groupe 3 :</td><td>3,14 ± 1,42</td><td>3,50 ± 1,22</td><td></td><td></td></tr></table> <u>Temps passé par les médecins en consultation avec les patients</u> (consultation conventionnelle ou téléphonique) : compare le temps additionné des consultations à 3 mois et 6 mois au temps cumulé des appels téléphoniques sur la même période. Groupe 1 : 69,51 ± 30,45 min Groupe 2 : 69,57 ± 21,60 min Groupe 3 : 72,45 ± 30,99 min Groupe 1+ Groupe 2 vs Groupe 3 (consultation téléphonique) : p= NS <u>Temps passé par les patients en déplacement et attente à l'hôpital</u> : prise en charge totale (min) Groupe 1 : 274,40 ± 178,41 Groupe 2 : 287,54 ± 218,09 Groupe 3 : Non Applicable Différence entre les groupes 1 et 2 : p= NS <u>Satisfaction des patients</u> 84/97 patients (87%) ont déclarés être satisfaits de DIABEO. <u>Nombre de patient poursuivant, à leurs frais, en accord avec leur médecin, un suivi en routine avec la Solution DIABEO</u> Groupe 2 : 66,7% (36/54) Groupe 3 : 75% (42/56) p= NS						M0	M6			Groupe 1 :	68,3 ± 16,3	69,5 ± 15,9			Groupe 2 :	71,3 ± 12,4	74,5 ± 13,7			Groupe 3 :	74,4 ± 14,1	71,1 ± 15,0				M0	M6			Groupe 1 :	3,48 ± 1,66	3,67 ± 1,65			Groupe 2 :	3,22 ± 1,20	3,53± 1,14			Groupe 3 :	3,14 ± 1,42	3,50 ± 1,22		
	M0	M6																																											
Groupe 1 :	68,3 ± 16,3	69,5 ± 15,9																																											
Groupe 2 :	71,3 ± 12,4	74,5 ± 13,7																																											
Groupe 3 :	74,4 ± 14,1	71,1 ± 15,0																																											
	M0	M6																																											
Groupe 1 :	3,48 ± 1,66	3,67 ± 1,65																																											
Groupe 2 :	3,22 ± 1,20	3,53± 1,14																																											
Groupe 3 :	3,14 ± 1,42	3,50 ± 1,22																																											
Effets indésirables	<table><tr><th>Evènements indésirables graves</th><th>Total</th><th>Groupe 1</th><th>Groupe 2</th><th>Groupe 3</th></tr><tr><td>inattendus</td><td>10*</td><td>6</td><td>2</td><td>2</td></tr><tr><td>Attendus :</td><td>4**</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>- acidocétoses</td><td>3</td><td>1</td><td></td><td>2</td></tr><tr><td>- hypoglycémie</td><td>1</td><td></td><td></td><td>1</td></tr></table> *notamment infections, péritonite, arthrite, douleur abdominale, considérés comme non reliés au protocole. **3 considérés comme non reliés au protocole d'étude et 1 (acidocétose groupe 3) possiblement relié, tous d'évolution favorable.					Evènements indésirables graves	Total	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	inattendus	10*	6	2	2	Attendus :	4**				- acidocétoses	3	1		2	- hypoglycémie	1			1															
Evènements indésirables graves	Total	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3																																									
inattendus	10*	6	2	2																																									
Attendus :	4**																																												
- acidocétoses	3	1		2																																									
- hypoglycémie	1			1																																									