

## AVIS SUR LES DISPOSITIFS MEDICAUX

# CONTROL-IQ

Systeme de boucle semi-fermée dédié à la gestion automatisée du diabète de type I

Inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 26 avril 2022

Faisant suite à l'examen du 15 mars 2022, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 29 mars 2022. Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 26 avril 2022. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 26 avril 2022.

**Demandeur / Fabricant :** TANDEM DIABETES CARE (Etats-Unis)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#).

### L'essentiel

<b>Indications retenues</b>	<p>Patients diabétiques de type 1, adultes et enfants âgés d'au moins 6 ans (avec une dose quotidienne totale d'insuline <math>\geq 10</math> unités par jour), dont l'équilibre glycémique préalable est insuffisant (taux d'HbA1c <math>\geq 8\%</math>) en dépit d'une insulinothérapie intensifiée bien conduite par pompe externe depuis plus de 6 mois et d'une autosurveillance glycémique pluriquotidienne (<math>\geq 4/j</math>).</p> <p>Bien que les études menées avec le système CONTROL-IQ aient été réalisées chez les patients diabétiques de type 1, sans restriction sur le seuil d'HbA1c, la Commission regrette que cette indication soit restreinte aux indications de prise en charge du système DEXCOM G6 nécessaire au fonctionnement du système CONTROL-IQ, en termes de taux d'HbA1c <math>\geq 8\%</math>.</p>
<b>Service attendu (SA)</b>	<b>Suffisant</b>
<b>Comparateur(s) retenu(s)</b>	Les systèmes (dits en boucle ouverte) composés d'une pompe à insuline externe et d'un capteur de mesure du taux de glucose interstitiel, fonctionnant indépendamment.
<b>Amélioration du Service attendu (ASA)</b>	<b>ASA de niveau III</b>
<b>Type d'inscription</b>	Nom de marque
<b>Durée d'inscription</b>	5 ans
<b>Données analysées</b>	<b>Données non spécifiques :</b>

- Position d'expert de la SFD sur la mise en place de l'insulinothérapie automatisée en boucle fermée (septembre 2020).

### Données spécifiques :

Huit études spécifiques analysées :

- 4 études comparatives contrôlées randomisées multicentriques en groupe parallèle réalisées en ouvert dans le diabète de type 1 :
  - 2 études chez 101 enfants de 6 à 13 ans sur 16 semaines et sur 168 adultes et adolescents  $\geq 14$  ans sur 26 semaines ;
  - 2 études chez 48 et 24 enfants de 6 à 18 ans sur des durées de suivi de 48 heures et 3 jours.
- 2 études publiant des résultats issus de phases d'extension d'études contrôlées randomisées chez 100 enfants de 6 à 13 ans sur 12 semaines complémentaires et sur 109 adultes et adolescents  $\geq 14$  ans sur 13 semaines complémentaires ;
- 2 études observationnelles non comparatives réalisées sur 1 435 adultes et adolescents  $> 14$  ans et 9 010 adultes et enfants  $\geq 6$  ans sur des durées de suivi de 4 semaines et 1 an, respectivement.

### Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

#### - Spécifications techniques

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

Durée de garantie de conformité de la pompe : 4 ans.

#### - Modalités de prescription et d'utilisation

Celles mentionnées au [chapitre 5.2](#).

### Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription

La Commission subordonne le renouvellement d'inscription du système CONTROL-IQ à la réalisation d'une étude clinique prospective exhaustive sur l'ensemble des patients utilisateurs du système. Les résultats devront documenter, après au moins 1 an d'utilisation :

l'intérêt sur l'équilibre glycémique et la qualité de vie ;

- les complications ;
- le taux d'utilisation du système en boucle semi-fermée.
- L'évaluation de ces résultats pourra aboutir à la recommandation par la CNEDiMTS du maintien ou à la suppression de prise en charge du système CONTROL-IQ concerné.

### Population cible

La CNEDiMTS regrette l'absence de données épidémiologiques françaises récentes et constate donc que la population cible est difficile à estimer par manque de données dans la population visée. Au vu des données disponibles, la Commission considère que l'estimation basse ne peut être établie en raison de fortes incertitudes liées aux évolutions récentes de prise en charge mais qu'elle peut être estimée au maximum à 30 000 patients.

## Informations relatives aux données personnelles

### Protection des données à caractère personnel

Le demandeur déclare être en conformité avec les règles relatives à la protection des données personnelles.

### Hébergement des données de santé

Le demandeur déclare que l'utilisation du système CONTROL-IQ implique un hébergement des données de santé au sens de l'article L.1111-8 du code de la santé publique. Le certificat de conformité prévu à cet article n'a pas été produit.

L'application des règles relatives à la protection des données de santé et des règles relatives à l'hébergement des données de santé ne relève pas de la compétence de la CNEDiMITS. L'avis de la CNEDiMITS ne préjuge donc pas du respect de ces règles.

Avis 2 définitif

# Sommaire

---

<b>1. Objet de la demande</b>	<b>5</b>
1.1 Qualification de la demande	5
1.2 Modèles et références	5
1.3 Conditionnement	5
1.4 Revendications du demandeur	6
<b>2. Historique du remboursement</b>	<b>7</b>
<b>3. Caractéristiques du produit</b>	<b>7</b>
3.1 Marquage CE	7
3.2 Description	8
3.3 Fonctions assurées	10
3.4 Acte(s) et prestation(s) associé(s)	10
<b>4. Service attendu (SA)</b>	<b>12</b>
4.1 Intérêt du produit	12
4.2 Intérêt de santé publique	28
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	29
<b>5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)</b>	<b>29</b>
5.1 Spécifications techniques minimales	29
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	30
<b>6. Amélioration du Service attendu (ASA)</b>	<b>32</b>
6.1 Comparateur(s) retenu(s)	32
6.2 Niveau(x) d'ASA	32
<b>7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription</b>	<b>33</b>
<b>8. Durée d'inscription proposée</b>	<b>33</b>
<b>9. Population cible</b>	<b>33</b>
<b>Annexes</b>	<b>35</b>

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – avril 2022

# 1. Objet de la demande

## 1.1 Qualification 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).

## 1.2 Modèles et références

Les modèles et références proposés par le demandeur sont les suivants :

Modèles	Descriptif / Taille	Références
<b>Technologie CONTROL-IQ version 7.4.3</b> : mise à jour du logiciel (UDI-DI 00850018992367) de la pompe T :SLIM X2 BASAL IQ	1 unité	1006811
<b>Technologie CONTROL-IQ version 7.4.3</b> : intégrée dans la pompe T :SLIM X2 CONTROL-IQ (UDI-DI 00850006613328)	1 unité	1005615

Les pompes externes à insuline T :SLIM X2 BASAL IQ (référence 1004219) et T :SLIM X2 CONTROL-IQ (référence 1005615) intégrant la technologie CONTROL-IQ (version 7.4.3 du logiciel de la pompe) nécessaire au SYSTEME CONTROL-IQ, sont déjà inscrites sous description générique sur la LPPR (code 1131170, location et prestation), lorsqu'elles ne sont pas utilisées en boucle semi fermée, c'est-à-dire dans le cadre d'un système semi-autonome dont l'une des fonctionnalités permet de modifier automatiquement le débit d'insuline à partir de données issues d'autres dispositifs médicaux connectés (capteur de mesure en continu du glucose interstitiel, lecteur de glycémie, ...).

Le système de mesure en continu du glucose interstitiel DEXCOM G6 (références STS-GS-003, STS-GS-002, STT-GS-003 et STK-GS-013), nécessaire au SYSTEME CONTROL-IQ, est déjà inscrit sous nom de marque sur la LPPR dans les indications et conditions d'utilisation du système DEXCOM G6 (Code LPPR : 1155302 et 1186202).

## 1.3 Conditionnement

Technologie CONTROL-IQ (version 7.4.3) de la pompe T : SLIM X2 CONTROL-IQ conditionnée en 2 boîtes :

- 1 conditionnement unitaire intégrant pompe à insuline T : SLIM X2 CONTROL-IQ.
- 1 conditionnement unitaire intégrant les éléments suivants :
  - 1 manuel d'utilisation ;
  - 1 coque de protection ;
  - 1 câble de recharge USB ;
  - 1 adaptateur d'alimentation murale USB ;
  - 1 outil d'extraction du réservoir.

Technologie CONTROL-IQ (version 7.4.3) mise à jour par le logiciel (UDI-DI 00850018992367) à partir de la pompe T :SLIM X2 BASAL IQ : conditionnement unitaire.

Les capteurs et transmetteurs DEXCOM G6, nécessaires au SYSTEME CONTROL-IQ, sont conditionnés séparément.

## 1.4 Revendications du demandeur

### 1.4.1 Indication(s) revendiquée(s)

La demande d'inscription du système CONTROL-IQ concerne les indications suivantes :

- Patients diabétiques de type 1, adultes et enfants âgés d'au moins 6 ans dont l'équilibre glycémique préalable est insuffisant (taux d'HbA1c  $\geq$  8%) en dépit d'une insulinothérapie intensifiée bien conduite par pompe externe depuis plus de 6 mois et d'une autosurveillance glycémique pluriquotidienne ( $\geq$  4/j).

### Indications du marquage CE :

Personnes âgées de 6 ans et plus nécessitant de l'insuline. La technologie CONTROL-IQ est conçue pour être utilisée avec un système de mesure en continu du glucose (MCG) compatible avec la pompe T:SLIM X2, pour augmenter, diminuer et suspendre automatiquement l'administration d'insuline basale en fonction des mesures du MCG.

### Contre-indications du marquage CE :

- Enfants < 6 ans ;
- Patients dont la dose quotidienne totale d'insuline est < 10 unités par jour ou qui pèsent moins de 24 kilogrammes (valeurs minimales requises pour que la technologie CONTROL-IQ fonctionne en toute sécurité) ;
- Patients traités par de l'hydroxyurée, médicament utilisé dans le traitement de maladies comme le cancer et la drépanocytose ;
- Personnes non disposées à utiliser la pompe, le système MCG et à effectuer des mesures de glycémie capillaire ;
- Personnes dont la vue ou l'audition ne permet pas de reconnaître les signaux, alertes ou les alarmes de la pompe ;
- Personnes ne pouvant faire preuve de capacités adéquates quant au calcul des glucides ;
- Enfants qui ne bénéficient pas des soins d'un parent ou d'un soignant capable de faire fonctionner la pompe en toute sécurité pour le patient.

### Précaution d'emploi du marquage CE :

- Les téléphones portables pourraient provoquer des interférences avec les composants électroniques de la pompe. Il est recommandé de porter la pompe à insuline et le téléphone portable à une distance d'au moins 16,3 cm.

### 1.4.2 Comparateur(s) revendiqué(s)

Les systèmes (dits en boucle ouverte) composés d'une pompe à insuline externe et d'un capteur de mesure du taux de glucose interstitiel, fonctionnant indépendamment.

### 1.4.3 ASA revendiquée(s)

Indications	Comparateurs	ASA
Adultes ≥ 18 ans	Systèmes (dits en boucle ouverte) composés d'une pompe à insuline externe et d'un capteur de mesure du taux de glucose interstitiel, fonctionnant indépendamment.	III
Enfants de 6 à 17 ans		II

## 2. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du système CONTROL-IQ.

Le système de mesure en continu du glucose interstitiel DEXCOM G6 (références STS-GS-003, STS-GS-002, STT-GS-003 et STK-GS-013) nécessaire au système CONTROL-IQ, est déjà inscrit sous nom de marque sur la LPPR dans les indications et conditions d'utilisation du système DEXCOM G6 (Code LPPR : 1155302 et 1186202)<sup>1</sup> suite à l'avis favorable de la Commission pour son inscription son avis du 25 février 2020<sup>2</sup>. Les indications de prise en charge du système DEXCOM G6 sont les suivantes :

- Patients diabétiques de type 1, adultes et enfants âgés d'au moins 2 ans dont l'équilibre glycémique préalable est insuffisant (taux d'HbA1c ≥ à 8%) en dépit d'une insulinothérapie intensifiée bien conduite (par pompe externe ou multi-injections) et d'une autosurveillance glycémique pluriquotidienne (> ou = à 4 ASG/j).
- Patients diabétiques de type 1, adultes et enfants âgés d'au moins 2 ans ayant présenté des hypoglycémies sévères ayant conduit à des interventions médicales en urgence.
- Patients diabétiques de type 1, adultes et enfants âgés d'au moins 2 ans, traités par insulinothérapie intensifiée, nécessitant un support à distance pour la gestion optimisée de leur diabète par leur entourage proche (parents ou aidants).

## 3. Caractéristiques du produit

### 3.1 Marquage CE

Pompe à insuline T : SLIM X2 intégrant la technologie CONTROL-IQ

Classe IIb, notification par BSI (n°2797), Pays Bas.

Pompe à insuline T : SLIM X2 intégrant la technologie BASAL IQ, mise à jour avec la technologie CONTROL-IQ (UDI-DI 00850018992367)

Classe IIb, notification par BSI (n°2797), Pays Bas.

<sup>1</sup> Arrêté du 17/11/2020 relatif à l'inscription système de mesure en continu du glucose DEXCOM G6 de la société Dexcom International Limited au titre I de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 20/11/2021.

[https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/texte\\_jo/JORFTEXT000042539214](https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/texte_jo/JORFTEXT000042539214) [consulté le 01/02/2022]

<sup>2</sup> Avis de la CNEDIMTS du 25 février 2020 relatif au système de mesure en continu du glucose DEXCOM G6. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6061\\_DEXCOM%20G6\\_25\\_f%C3%A9vrier\\_2020\\_\(6061\)\\_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6061_DEXCOM%20G6_25_f%C3%A9vrier_2020_(6061)_avis.pdf) [consulté le 01/02/2022]

## 3.2 Description

Le système CONTROL-IQ est composé de 2 éléments connectés entre eux par Bluetooth Low Energy (BLE) :

- **Une pompe à insuline externe avec tubulure extérieure T : SLIM X2** intégrant la technologie CONTROL-IQ hébergeant notamment l'algorithme CONTROL-IQ (version 7.4.3) ;
- **Un système de mesure en continu du glucose interstitiel** (G6, Dexcom) composé d'un capteur et d'un transmetteur.

Une distance maximale de 7,6 centimètres entre le capteur/transmetteur et la pompe à insuline est nécessaire.

L'industriel met à disposition des applications optionnelles gratuites :

- **La plateforme « DIASEND »** qui est une interface de visualisation des données du patient stockées dans un serveur à distance pouvant être consultées par le patient ou le médecin. Les données du patient sont téléchargées sur le serveur via un câble USB. Cette interface permet le recueil, à la fréquence souhaitée par le patient, des données administratives et des catégories de données suivantes : identification et paramétrages du produit dont les objectifs glycémiques, mesures de glycémies capillaires et de glucose interstitiel, quantité d'insuline injectée (basale et bolus), données d'utilisation du système (notamment période où la technologie CONTROL-IQ du système est activée/désactivée).
- **L'application mobile « DIASEND Mobile App »** qui permet au patient de visualiser les données de la pompe à insuline. Selon le demandeur, l'accès à cette application n'est possible qu'après le téléchargement des données de la pompe par un câble USB via un ordinateur et enregistrement des patients sur la plateforme DIASEND.

Les caractéristiques techniques du capteur / transmetteur DEXCOM G6 et des pompes à insuline T : SLIM X2 (T :SLIM X2 BASAL IQ (référence 1004219) et T :SLIM X2 CONTROL-IQ (référence 1005615)) sont mentionnées dans le Tableau 1.

Tableau 1 - Caractéristiques techniques des composants du système CONTROL-IQ

	Capteur / transmetteur G6 (Dexcom)	Pompes à insuline T : SLIM X2
<b>Durée d'utilisation</b>	Capteur : 10 jours (jetable) Transmetteur : 3 mois (jetable)	Autonomie minimale de 4 à 7 jours (4 jours si utilisée avec le système DEXCOM G6)  Pompe à insuline rechargeable avec réservoir de 3mL, cathéter et tubulure extérieure. Mémoire max de 90 jours.
<b>Batterie</b>	NA	Batterie rechargeable au lithium
<b>Durée de vie</b>	Durée d'utilisation	4 ans
<b>Temps de charge</b>	NA	Chargement tous les jours (10 à 15 minutes) recommandé
<b>Dimensions</b>	Capteur / transmetteur : 47,5 x 30,5 x 15,2 mm	7,95 x 5,08 x 1,52 cm
<b>Poids</b>	Capteur / transmetteur : 28,35 grammes	112 grammes



	Capteur / transmetteur G6 (Dexcom)	Pompes à insuline T : SLIM X2
Protection contre la pénétration	IP 28 (immersion dans l'eau jusqu'à 2,4 m pendant 24h)	IPX7 : étanche jusqu'à une profondeur de 0,91 mètre pendant 30 minutes au maximum

Les spécifications techniques des pompes à insuline T : SLIM X2 (T :SLIM X2 BASAL IQ (référence 1004219) et T :SLIM X2 CONTROL-IQ (référence 1005615)) sont conformes aux spécifications techniques des pompes à insuline, portables et programmables avec tubulure extérieure mentionnées sous descriptions génériques de la LPPR.

## Système de mesure en continu du glucose interstitiel G6, Dexcom

Ce système est composé de deux éléments :

- Le capteur qui s'insère dans le tissu sous-cutané au niveau de l'abdomen, à une distance minimale de 7,5 cm de la pompe. Ce capteur est composé d'un inserteur (partie jetable permettant l'introduction de l'électrode) et d'une électrode électrochimique couplée à une enzyme glucose oxydase générant un courant électrique lié à la concentration du glucose dans le liquide interstitiel autour du capteur.
- Le transmetteur qui s'enclenche sur le capteur et transfère le signal électrique généré et la valeur de glucose interstitiel correspondante toutes les 5 minutes.

Un code propre à chaque capteur et transmetteur est à saisir dans la pompe T : SLIM X2 intégrant la technologie CONTROL-IQ ; aucune calibration n'est nécessaire. Pendant les 2 premières heures après la pose du capteur (phase d'initialisation), aucune valeur de glucose interstitiel n'est visualisée dans la pompe ; un lecteur de glycémie capillaire est nécessaire sur cette période pour l'autosurveillance glycémique. Après chaque utilisation, il est nécessaire de changer le site d'insertion.

**Pompe à insuline externe avec tubulure extérieure T : SLIM X2** intégrant la technologie CONTROL-IQ hébergeant notamment l'algorithme CONTROL-IQ (version 7.4.3).

L'algorithme CONTROL-IQ (version 7.4.3) peut être hébergé de 2 façons distinctes dans les pompes à insuline T : SLIM X2 :

- soit par la mise à jour de la pompe T : SLIM X2 BASAL-IQ, en transformant le logiciel BASAL-IQ par le logiciel CONTROL-IQ.
- soit directement intégré dans la pompe T : SLIM X2 CONTROL-IQ.

La mise à jour permettant la transformation d'une pompe T : SLIM X2 BASAL-IQ en une pompe T : SLIM X2 CONTROL-IQ se fait par l'intermédiaire d'un logiciel « Tandem Device Updater » installé sur un ordinateur avec un code de mise à jour unique et lié au numéro de série d'une pompe T : SLIM X2 BASAL-IQ. Ce code est généré par le distributeur de Tandem (société Dinno Santé) et la mise à jour est réalisée par le centre initiateur de pompe à insuline ou par le prestataire de service et distributeur de matériels (PSDM) ou le pharmacien d'officine. Elle se fait en un temps et est définitive. Le manuel d'utilisation précise que la mise à jour ne prend pas plus de 30 minutes.

La technologie CONTROL-IQ fait partie intégrante de de la pompe à insuline T : SLIM X2 et peut être activée ou non par le patient.

La pompe à insuline T : SLIM X2 intégrant la technologie CONTROL-IQ peut s'utiliser selon 2 modes :

- **Un mode dit manuel** (sans la technologie CONTROL-IQ activée), qui permet d'utiliser la pompe à insuline avec ou sans système de mesure du glucose interstitiel.

- **Un mode avec la technologie CONTROL-IQ activée** qui permet l’ajustement automatique de l’insuline basale, à partir des données du patient.

L’ajustement automatique du débit d’insuline est réalisé par **l’algorithme CONTROL-IQ** qui vise à prédire l’évolution de la glycémie et calculer la dose d’insuline basale à administrer au patient toutes les 5 minutes à partir des données du patient.

Cet algorithme a une **structure et des équations définies** et est fondé à partir du modèle mathématique linéarisé SOGMM *Subcutaneous Oral Glucose Minimal Model*. Ce système n’intègre pas d’algorithme génétique ayant la capacité à s’adapter à partir des données du patient.

L’objectif glycémique du patient est fixé à 110 mg/dL.

### Informations relatives aux données personnelles

#### Protection des données à caractère personnel

Le demandeur déclare être en conformité avec les exigences du Règlement général sur la protection des données (RGPD)<sup>3</sup>.

#### Hébergement des données de santé

Le demandeur déclare que l’utilisation du système CONTROL-IQ implique un hébergement des données de santé au sens de l’article L.1111-8 du code de la santé publique. Le certificat de conformité prévu à cet article n’a pas été produit.

*L’application des règles relatives à la protection des données de santé et des règles relatives à l’hébergement des données de santé ne relève pas de la compétence de la CNEDiMITS. L’avis de la CNEDiMITS ne préjuge donc pas du respect de ces règles.*

## 3.3 Fonctions assurées

Système de boucle semi-fermée dédié à la gestion automatisée du diabète de type 1, lorsque la technologie CONTROL-IQ de la pompe à insuline T : SLIM X2 est activée.

La pompe à insuline intègre la technologie CONTROL-IQ qui permet, après activation par le patient, de prédire la glycémie à 30 minutes en s’appuyant sur les valeurs du glucose interstitiel émises toutes les 5 minutes. Ce système permet l’ajustement automatique de l’insuline basale. Néanmoins, l’intervention du patient est nécessaire pour la mesure d’une glycémie capillaire dès que le système le demande, pour valider l’administration d’un bolus et pour rentrer manuellement l’ensemble des informations nécessaires au fonctionnement de la pompe à insuline (données relatives aux repas, au resucrage et à l’activité physique).

## 3.4 Acte(s) et prestation(s) associé(s)

L’utilisation du système CONTROL-IQ ne nécessite pas la création d’un nouvel acte spécifique.

<sup>3</sup> Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016

Les pompes à insuline externes T : SLIM X2 BASAL IQ et T : SLIM X2 CONTROL-IQ sont prises en charge sous descriptions génériques lorsqu'elles sont utilisées en boucle ouverte, au travers d'une prestation journalière inscrite sur la LPPR (code 1131170) incluant notamment :

- la location de la pompe externe,
- un rappel périodique de la formation technique des patients,
- la livraison des accessoires et des consommables,
- une astreinte 24h/24 et 7j/7,
- les interventions de réparation.

Cette prestation est associée à :

- une prestation de formation initiale à l'utilisation de la pompe externe (code 1146183) ;
- un forfait journalier couvrant les frais liés aux cathéters et consommables (code 1120663).

Pour l'option de mesure du glucose en continu, aucune prestation n'existe sur la LPPR.

Les prestations techniques proposées pour le système CONTROL-IQ sont décrites au travers comme suit :

- **Formation technique initiale** spécifique à la mise sous boucle semi-fermée

Cette formation sera effectuée par le centre initiateur de pompes au sens de l'arrêté du 17 juillet 2006. Elle inclura notamment une formation technique initiale à l'utilisation du système de mesure en continu DEXCOM G6 couplé à la pompe T : SLIM X2 intégrant la technologie CONTROL-IQ avec activation de la technologie CONTROL-IQ.

- **Mise à disposition et prestation de suivi de la pompe à insuline** disposant de la technologie CONTROL-IQ au travers des prestations techniques existantes des pompes à insuline inscrites sous descriptions génériques (incluant notamment : la location de la pompe, un rappel périodique de la formation technique des patients, la livraison des accessoires et des consommables, une astreinte 24h/24 et 7j/7, les interventions de réparation).
- **Mise à disposition des capteurs, transmetteurs et de la mise à jour du logiciel** associés à la pompe à insuline disposant de la technologie CONTROL-IQ :
  - **Au démarrage pour une période de 3 mois (phase d'initialisation).**
  - **Ensuite mensuellement (après la phase d'initiation validée)** pour la délivrance des capteurs, transmetteurs associés à la pompe à insuline disposant de la technologie CONTROL-IQ.

**Prestation de suivi** regroupant les actions suivantes :

- Vérification de la pose, de l'initialisation et des bonnes pratiques du capteur et du transmetteur ;
- Vérification de la capacité (technique et matérielle) du patient à télécharger ses données (via Diasend) +/- assistance au téléchargement, le cas échéant ;
- Livraison des capteurs ;
- Transmission de toute difficulté de prise en charge au centre initiateur.

## 4. Service attendu (SA)

### 4.1 Intérêt du produit

#### 4.1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

##### 4.1.1.1 Données non spécifiques

#### Position d'experts de la Société Francophone du Diabète (SFD)

La SFD a publié en septembre 2020 une position d'experts concernant la mise en place de l'insulinothérapie automatisée en boucle fermée<sup>4</sup>.

Concernant les indications, les experts préconisent ces systèmes chez les patients DT1 « dans les situations où le contrôle glycémique n'est pas optimal (HbA1c, et/ou temps dans la cible non à l'objectif, hypoglycémies fréquentes) malgré un traitement optimisé par pompe à insuline et mesure en continu du glucose et/ou les situations où la qualité de vie du patient et/ou de son entourage est fortement altérée ».

Les préconisations sur les modalités de prescription et d'utilisation sont notamment les suivantes :

- une mise en place dans un centre initiateur de pompe à insuline labellisé reposant sur une équipe multi-professionnelle expérimentée permettant d'assurer l'initiation et le suivi du traitement du patient, un accompagnement via une astreinte 24/24h, 7j/7 et une capacité de répondre aux situations d'urgence ;
- une éducation thérapeutique réalisée par le centre initiateur et une formation technique des patients en collaboration avec le prestataire (PSDM ou pharmacien d'officine) afin de permettre la maîtrise de l'ensemble du système pour un fonctionnement optimal et sécurisé ;
- l'organisation d'un suivi en collaboration avec le prestataire (PSDM ou pharmacien d'officine) afin de renforcer et de reprendre l'éducation et la formation technique initiale, de vérifier les bonnes pratiques et de déceler les mésusages ;
- une évaluation du patient par le centre à l'issue d'une période initiale d'essai de 3 mois ;
- au-delà de cette période de 3 mois, si le patient est autonome et le souhaite, et si les conditions de sécurité et d'efficacité sont remplies, la poursuite de la prise en charge du patient par le médecin spécialiste du centre de suivi selon un rythme personnalisé adapté aux besoins du patient ;
- une organisation générale de suivi au long cours par le centre de suivi prenant en compte des critères d'évaluation métaboliques, cliniques et des facteurs psychosociaux. La fréquence du suivi au long cours doit intervenir au minimum annuellement chez l'adulte (plus fréquemment chez l'enfant et l'adolescent DT1, idéalement tous les 3 mois).

Les prérequis, indications, critères d'évaluation métaboliques et objectifs d'amélioration définis pour les adultes et les enfants sont décrits dans le tableau ci-dessous.

<sup>4</sup> Franc S, Schaepelynck P, Tubiana-Rufi N, Chaillous L, Joubert M, Renard E et al. Mise en place de l'insulinothérapie automatisée en boucle fermée : position d'experts français. Médecine des maladies métaboliques. Septembre 2020 : S1-S40.  
<https://www.sciencedirect.com/journal/medecine-des-maladies-metaboliques/vol/14/issue/5/suppl/S>

	Adultes	Enfants et adolescents
<b>Pré-requis</b>	<p>DT1 depuis au moins 6 mois</p> <p>Formé au comptage des glucides + éducation thérapeutique</p> <p>Bonne maîtrise des pompes à insuline et mesure continue du glucose grâce à une période initiale de 15 jours d'utilisation de la pompe suivie d'une période de 15 jours au moins en boucle ouverte avec MCG (les deux dispositifs fonctionnant de façon indépendante)</p> <p>Et s'engageant à respecter un parcours de soin spécifique</p>	<p>DT1 (6-18 ans) sous pompe à insuline depuis 6 mois</p> <p>Formé au comptage des glucides ± pratique de l'insulinothérapie fonctionnelle et MCG.</p> <p>Engagement du patient et de ses parents après information éclairée à respecter les bonnes pratiques, y compris engagement à toutes les formations initiales et au suivi.</p>
<b>Indications</b>	<p>Objectifs métaboliques des recommandations non atteints (HbA1c, temps dans la cible, temps en hypoglycémie, temps en hyperglycémie)</p> <p>et/ou</p> <p>Qualité de vie altérée (par les contraintes de la gestion du diabète au quotidien et/ou par la charge mentale du diabète)</p>	<p>Objectifs des recommandations non atteints malgré une prise en charge optimale de l'enfant DT1</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Métaboliques<sup>5</sup> : hypoglycémies et/ou hyperglycémies et/ou variabilité glycémique et/ou HbA1c</li> </ul> <p>et/ou</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• besoin ou demande d'amélioration de la qualité de vie de l'enfant et des parents, incluant les conséquences du DT1 sur l'insertion sociale des jeunes (mode de garde petite enfance, scolarité, études) et professionnelle des parents (interruption d'emploi ou réduction du travail d'un parent)</li> </ul>
<b>Critères de suivi métaboliques des patients équipés par ces systèmes<sup>18</sup></b>	<p>HbA1c : NR,</p> <p>TIR (Time In Range) 70-180 mg/dL &gt; 70 %,</p> <p>TAR (Time Above Range) &gt; 250 mg/dL &lt; 5 %,</p> <p>TAR (Time Above Range) &gt; 180 mg/dL &lt; 25 %,</p> <p>TBR (Time Below Range) &lt; 70 mg/dL &lt; 4 %,</p> <p>TBR (Time Below Range) &lt; 54 mg/dL &lt; 1 %,</p> <p>GV (Glycemic Variability) ≤ 36 %.</p>	
<b>Objectifs d'amélioration (proposés à partir des études disponibles)</b>	<p>TIR 70-180 mg/dL : de +10 à +13%</p> <p>TBR &lt; 70 mg/dL : de -1,2 à -1,5%</p>	<p>TIR 70-180 mg/dL de +11 à +12%</p> <p>TBR &lt; 70 mg/dL : de -0,7 à -1,6%</p>

## Étude non spécifique

Une étude monocentrique contrôlée randomisée (étude de Kovatchev et al.<sup>6</sup>) non spécifique du système CONTROL-IQ faisant l'objet de la demande, n'a pas été retenue car elle intégrait notamment une version mobile du système (inControl system) associée au système de mesure en continu du glucose interstitiel DEXCOM G4. Par ailleurs, l'objectif de cette étude était de comparer différentes configurations du système (en mode automatique uniquement le soir et la nuit, en mode automatique 24/24H ou en boucle ouverte) et le critère de jugement principal était la comparaison du temps passé en hypoglycémie (< 70 mg/dL) entre les groupes utilisant le système uniquement le soir et la nuit versus en

<sup>5</sup> Objectifs thérapeutiques chez les enfants et adolescents DT1 selon les recommandations des sociétés savantes internationales : – ISPAD 2018 : HbA1c < 7 % chez les patients ayant accès à des soins complets – International consensus on TIR : TIR (Time In Range) 70-180 mg/dL > 70 %, TBR (Time Below Range) < 70 mg/dL < 4 %, GV (Glycemic Variability) < 36 %.

<sup>6</sup> Kovatchev BP, Kollar L, Anderson SM, Barnett C, Breton MD, Carr K, et al. Evening and overnight closed-loop control versus 24/7 continuous closed-loop control for type 1 diabetes: a randomised crossover trial. *Lancet Digit Health*. 2020;2(2):64-73.

boucle ouverte ; ces modalités d'utilisation (le soir et la nuit uniquement) ne sont pas reprises par le demandeur dans les conditions d'utilisation revendiquées.

#### 4.1.1.2 Données spécifiques

Huit études spécifiques au système CONTROL-IQ sont fournies :

- 4 études comparatives contrôlées randomisées en groupe parallèle réalisées en ouvert ;
- 2 études publiant des résultats issus de phases d'extension d'études contrôlées randomisées ;
- 2 études observationnelles non comparatives.

##### Etude Breton et al., 2020 (DCLP5)<sup>7</sup>

Cette étude est multicentrique (n=4 centres), comparative contrôlée randomisée en groupe parallèle réalisée en ouvert. L'objectif était de **comparer l'efficacité et la tolérance du système CONTROL-IQ en boucle semi-fermée par rapport au système en boucle ouverte** composé d'une pompe à insuline externe et d'un capteur de mesure du taux de glucose interstitiel, fonctionnant indépendamment pendant **16 semaines**. Cette étude est détaillée en Annexe.

Les patients inclus étaient des **enfants diabétiques de type 1 de 6 à 13 ans** depuis au moins un an et traités par insulinothérapie depuis au moins 6 mois, avec un poids compris entre 25 et 140 kg et des besoins en insuline  $\geq 10$  unités.

Les systèmes comparés étaient les suivants :

- Groupe Boucle semi-fermée (BSF), composé de la pompe à insuline T : SLIM X2 intégrant la technologie CONTROL-IQ (version non précisée dans la publication) et du système de mesure en continu du glucose interstitiel DEXCOM G6 ;
- Groupe Boucle ouverte, composé de la pompe à insuline préalablement utilisée par le patient, avec ou sans fonction « arrêt avant hypo » et du système DEXCOM G6. Si le patient recevait des multi-injections d'insuline avant son inclusion dans l'étude, il bénéficiait de la pompe T : SLIM X2 avec fonction « arrêt avant hypo ».

Une **période de run in de 2 à 4 semaines** était prévue avant la randomisation.

Les patients assignés dans le groupe boucle semi-fermée (BSF) ont reçu une **formation et un accompagnement soutenu par l'équipe médicale** (contact fréquent avec programmation de 6 consultations téléphoniques avec le centre investigateur et 3 visites programmées sur les 16 semaines).

Parmi les 101 patients inclus, 78 du groupe boucle semi-fermée (BSF) et 23 du groupe contrôle ont été randomisés.

Le critère de jugement principal était le temps passé en normoglycémie (70-180 mg/dL), mesuré par le DEXCOM G6. Les résultats sont mentionnés dans le Tableau 2.

<sup>7</sup> Breton MD, Kanapka LG, Beck RW, Ekhlaspour L, Forlenza GP, Cengiz E, et al. A Randomized Trial of Closed-Loop Control in Children with Type 1 Diabetes. N Engl J Med. 2020 ;383(9):836-845.

Tableau 2 - Pourcentage de temps passé dans la zone 70-180 mg/dL

Paramètre à 16 semaines de suivi	Groupe BSF (CONTROL-IQ) (n=78)	Groupe contrôle (n=22)	Différence selon modèle ajusté [IC95%]	p
Pourcentage de temps moyen passé en normoglycémie ( $\pm$ erreur standard)	67 $\pm$ 10	55 $\pm$ 13	11 [7 ; 14]	P <0,001

Les critères secondaires étaient hiérarchisés.

Parmi ces critères, les résultats étaient significativement supérieurs dans le groupe contrôle par rapport au groupe en boucle semi-fermée sur :

- le pourcentage de temps passé en hyperglycémie (> 180 mg/dL) avec une différence de -10% [-14 ; -6], p<0,001 ;
- le taux de glucose moyen avec une différence de -13 mg/dL [-20 ; -7], p<0,001.

Les résultats n'ont pas montré de différence statistiquement significative entre les groupes en termes d'HbA1c à 16 semaines.

Les données d'utilisation sont mentionnées dans le Tableau 3.

Tableau 3 - Données d'utilisation

Paramètres à 16 semaines de suivi Médiane [intervalle interquartile]	Groupe BSF (n=78)	Groupe Contrôle (n=23)
% d'utilisation du DEXCOM G6	97 [95-98]	96 [91-98]
% d'utilisation du système en boucle semi-fermée	93 [91-95]	NA
Nombre médian de glycémie capillaire / jour	0,37 [0,18-0,64]	0,36 [0,13-0,72]

Les limites de cette étude sont les suivantes :

La durée de suivi est courte (16 semaines) et les patients ont bénéficié d'une formation et d'un accompagnement soutenu par l'équipe médicale (contact fréquent avec programmation de 6 consultations téléphoniques avec le centre investigateur et 3 visites programmées), ce qui limite l'interprétation des résultats. Ces modalités ne sont pas reprises par le demandeur dans les conditions d'utilisation revendiquées. À noter par ailleurs, qu'il n'y avait pas de limitation en termes de taux d'HbA1c dans les critères d'inclusion de l'étude. Les patients inclus avaient un taux d'HbA1c moyen de 7,6% et 7,9% selon les groupes et la proportion de patients avec un taux d'HbA1c  $\geq$  8% était de 36% et 52%, selon les groupes.

### Etude de Kanapka et al.<sup>8</sup>

Cette étude est la **phase d'extension** de l'étude de **Breton et al.**<sup>7</sup> sur une période de **12 semaines supplémentaire**. Tous les patients ont utilisé le système CONTROL-IQ : 78 patients du groupe en boucle semi-fermée (BSF) et 22 patients du groupe contrôle. Les 22 patients issus du groupe contrôle ont bénéficié d'une formation et d'un encadrement adapté avec 2 visites programmées et 4 contacts

<sup>8</sup> Kanapka LG, Wadwa RP, Breton MD, Ruedy KJ, Ekhlaspour L, Forlenza GP, et al. Extended Use of the Control-IQ Closed-Loop Control System in Children With Type 1 Diabetes. Diabetes Care. 2021 ; 44(2):473-478.

téléphoniques avec le centre investigateur. Parmi les patients inclus, 76/78 (97%) ont complété la phase d'extension.

Les principaux résultats sont mentionnés dans le Tableau 4 et Tableau 5.

Tableau 4 - Principaux résultats chez les 78 patients préalablement inclus dans le groupe BSF

Paramètres Moyenne ( $\pm$ erreur standard) ou médiane [intervalle interquartile]	Groupe BSF (CONTROL-IQ) (n=78) À 16 semaines (Inclusion)	Groupe BSF (CONTROL-IQ) (n=78) À 28 semaines (Phase d'extension de 12 semaines)	Différence
Pourcentage de temps passé dans la zone 70-180 mg/dL	67 $\pm$ 10	66 $\pm$ 10	-1,7 $\pm$ 3,8
Pourcentage de temps passé en hyperglycémie (> 180 mg/dL)	31 $\pm$ 10	33 $\pm$ 10	1,9 $\pm$ 3,8
Pourcentage de temps passé en hypoglycémie (<70 mg/dL)	1,57 [0,79 – 2,44]	1,50 [0,64 – 2,10]	-0,12 [-0,58 – 0,09]
HbA1c, %	7,0 $\pm$ 0,8	7,2 $\pm$ 0,9	NR

Tableau 5 - Principaux résultats chez les 22 patients préalablement inclus dans le groupe contrôle et équipés d'une BSF

Paramètres Moyenne ( $\pm$ erreur standard) ou médiane [intervalle interquartile]	Groupe contrôle (n=22) À 16 semaines (Inclusion)	Groupe contrôle équipés d'une BSF (n=22) À 28 semaines (Phase d'extension de 12 semaines)	Différence
Pourcentage de temps passé dans la zone 70-180 mg/dL	55 $\pm$ 13	65 $\pm$ 10	9,7 $\pm$ 6,2
Pourcentage de temps passé en hyperglycémie (> 180 mg/dL)	43 $\pm$ 14	34 $\pm$ 10	-9,0 $\pm$ 6,6
Pourcentage de temps passé en hypoglycémie (<70 mg/dL)	1,80 (1,13 – 3,04)	1,34 (0,92 – 1,95)	-0,62 (-1,20 – 0,05)
HbA1c, %	7,6 $\pm$ 0,9	7,3 $\pm$ 0,7	NR

Les données d'utilisation sont mentionnées dans le Tableau 6.

Tableau 6 - Données d'utilisation

Paramètres à 28 semaines de suivi (Phase d'extension de 12 semaines) Médiane [intervalle interquartile]	Groupe BSF (n=78)	Groupe contrôle équipés d'une BSF (n=22)
% d'utilisation du DEXCOM G6	97 [95-98]	97 [95-98]
% d'utilisation du système boucle semi-fermée	94 [92-96]	94 [92-95]
Nombre médian de glycémie capillaire / jour	0,20 [0,05-0,48]	0,17 [0,06-0,50]

Les résultats en termes de satisfaction, à partir de l'échelle de satisfaction « Usability Scale » constituée de 10 items, ont indiqué que 90% des parents et 87% des enfants de plus de 10 ans souhaitent continuer à utiliser le système CONTROL-IQ à l'issue de l'étude.



## Étude de Brown et al., 2019 (DCLP3)<sup>9</sup>

Cette étude est multicentrique (n=7 centres), comparative contrôlée randomisée en groupe parallèle réalisée en ouvert. L'objectif était de **comparer l'efficacité et la tolérance du système CONTROL-IQ en boucle semi-fermée par rapport au système en boucle ouverte** composé d'une pompe à insuline externe et d'un capteur de mesure du taux de glucose interstitiel, fonctionnant indépendamment pendant 6 mois (**26 semaines**). Cette étude est détaillée en Annexe.

Les patients inclus étaient des **patients diabétiques de type 1 ≥ 14 ans** depuis au moins un an et traités par insulinothérapie depuis au moins un an, avec des besoins journaliers en insuline ≥ 10 unités.

Les systèmes comparés étaient les suivants :

- Groupe Boucle semi-fermée (BSF), composé de la pompe à insuline T : SLIM X2 intégrant la technologie CONTROL-IQ (version non précisée dans la publication) et du système de mesure en continu du glucose interstitiel DEXCOM G6 ;
- Groupe Boucle ouverte, composé de la pompe à insuline préalablement utilisée par le patient, avec ou sans fonction « arrêt avant hypo » et du système DEXCOM G6. Si le patient recevait des multi-injections d'insuline avant son inclusion dans l'étude, il bénéficiait de la pompe T : SLIM X2 avec fonction « arrêt avant hypo ».

Une **période de run in de 2 à 8 semaines** était prévue avant la randomisation.

Les patients assignés dans le groupe boucle semi-fermée (BSF) ont reçu une **formation et un accompagnement soutenu par l'équipe médicale** (contact fréquent avec programmation de 5 consultations téléphoniques avec le centre investigateur et 4 visites programmées sur les 26 semaines).

Parmi les 170 patients inclus, 168 ont été randomisés (112 dans le groupe boucle semi-fermée (BSF) et 56 dans le groupe contrôle).

Le critère de jugement principal était le temps passé en normoglycémie (70-180 mg/dL), mesuré par le DEXCOM G6. Les résultats sont mentionnés dans le Tableau 7.

Tableau 7 - Pourcentage de temps passé dans la zone 70-180 mg/dL

Paramètre	Groupe BSF (CONTROL-IQ) (n=112)	Groupe contrôle (n=56)	Différence selon modèle ajusté [IC95%]	p
Pourcentage de temps moyen passé en normoglycémie (± erreur standard)	71 ± 12	59 ± 14	11 [9 ; 14]	P <0,001

Les critères secondaires étaient hiérarchisés, les résultats étaient statistiquement significatifs en faveur du groupe en BSF, notamment pour les critères suivants sur :

- le pourcentage de temps passé en hyperglycémie (> 180 mg/dL) : différence de -10% [-13 ; -8], p<0,001 ;
- le taux de glucose moyen : différence de -13% [-17 ; -8], p<0,001 ;
- le taux d'HbA1c : différence de -0,33% [-0,53 ; -0,13], p<0,001 ;
- le pourcentage de temps passé en hypoglycémie (< 70 mg/dL) : différence de -0,88% [-1,19 ; -0,57], p<0,001 ;
- le pourcentage de temps passé en hypoglycémie (< 54 mg/dL) : différence de -0,10% [-0,19 ; -0,02], p=0,02.

<sup>9</sup> Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D, Lum JW, Buckingham BA, Kudva YC, et al. Six-Month Randomized, Multicenter Trial of Closed-Loop Control in Type 1 Diabetes. N Engl J Med. 2019;381(18):1707-17.

Les données d'utilisation sont mentionnées dans le Tableau 8.

Tableau 8 - Données d'utilisation

Paramètres à 26 semaines de suivi Médiane [intervalle interquartile]	Groupe (n=112)	BSF	Groupe Contrôle (n=56)
% d'utilisation du DEXCOM G6	97 [96-98]		96 [90-97]
% d'utilisation du système boucle semi-fermée	90 [86-94]		NA

Les limites de cette étude sont les suivantes :

La durée de suivi de cette étude est courte (26 semaines) et les patients ont bénéficié d'une formation et d'un accompagnement soutenu par l'équipe médicale (contact fréquent avec programmation de 5 consultations téléphoniques avec le centre investigateur et 4 visites programmées), ce qui limite l'interprétation des résultats. Ces modalités ne sont pas reprises par le demandeur dans les conditions d'utilisation revendiquées. À noter par ailleurs, qu'il n'y avait pas de limitation en termes de taux d'HbA1c dans les critères d'inclusion de l'étude. Les patients inclus avaient un taux d'HbA1c moyen de 7,4% et la proportion de patients avec un taux d'HbA1c  $\geq$  8% était de 26% et 27%, selon les groupes.

### Etude de Brown et al., 2020<sup>10</sup>

Cette étude est la **phase d'extension** de l'étude de **Brown et al., 2019** (DCLP3)<sup>9</sup> sur une période de **13 semaines supplémentaire**. Parmi les 112 patients inclus dans le groupe BSF dans l'étude de Brown et al., 2019<sup>9</sup>, 109 ont participé à la phase d'extension. Les 109 patients ont été randomisés en 2 groupes parmi lesquels 54 ont continué à utiliser le système en BSF et 55 ont utilisé le système en boucle ouverte composé de la pompe à insuline T : SLIM X2 avec fonction « arrêt avant hypo » et du système DEXCOM G6\*.

Le critère de jugement principal était le temps passé en normoglycémie (70-180 mg/dL), mesuré par le DEXCOM G6 après 13 semaines de suivi complémentaire. Les principaux résultats sont mentionnés dans le Tableau 9.

Tableau 9 - Principaux résultats après 13 semaines supplémentaires (39 semaines)

Paramètres Moyenne ( $\pm$ erreur standard)	Groupe BSF (CONTROL-IQ) (n=54)	Groupe contrôle (n=55)	Différence selon modèle ajusté [IC95%]
% de temps passé dans la zone 70-180 mg/dL	67,6 $\pm$ 12,6 (71,1 $\pm$ 11,2 à l'inclusion)	60,4 $\pm$ 17,1 (70,0 $\pm$ 13,6 à l'inclusion)	5,9 [3,6 ; 8,3]
% de temps passé dans la zone <70 mg/dL	1,75 $\pm$ 1,34 (1,35 $\pm$ 0,92 à l'inclusion)	1,84 $\pm$ 1,40 (1,57 $\pm$ 1,26 à l'inclusion)	0,13 [-0,18 ; 0,45]
% de temps passé dans la zone >180 mg/DI	31 $\pm$ 13 (28 $\pm$ 11 à l'inclusion)	38 $\pm$ 18 (28 $\pm$ 14 à l'inclusion)	-6,04 [-8,40 ; -3,68]
HbA1c, %	7,18 $\pm$ 0,80 (7,05 $\pm$ 0,78 à l'inclusion)	7,53 $\pm$ 1,14 (7,06 $\pm$ 0,77 à l'inclusion)	- 0,34% [-0,57 ; -0,11]

<sup>10</sup> Brown SA, Beck RW, Raghinaru D, Buckingham BA, Laffel LM, Wadwa RP, et al. Glycemic Outcomes of Use of CLC Versus PLGS in Type 1 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2020;43(8):1822-1828.

\* En raison d'une erreur du logiciel CONTROL IQ ayant entraîné l'interruption par erreur de l'administration d'insuline pendant plusieurs heures ou l'administration d'un bolus par erreur lors de la reprise de l'administration d'insuline, l'utilisation en boucle semi-fermée a été suspendue pendant 4 semaines par mesure de précaution (aucun événement indésirable grave n'est survenu). Les patients ont continué à utiliser le système en boucle ouverte jusqu'à ce qu'une mise à jour du logiciel soit réalisée.

## Études Ekhlaspour et al<sup>11</sup>. et Forlenza et al.<sup>12</sup>

Ces deux études contrôlées randomisées ont été réalisées sur des petits effectifs (48 et 24 patients) sur des durées de suivi courtes (48 heures et 3 jours).

L'objectif était de **comparer l'efficacité et la tolérance du système CONTROL-IQ en boucle semi-fermée par rapport au système en boucle ouverte**. Ces études sont détaillées en Annexe.

Les patients inclus étaient des **enfants diabétiques de type 1 de 6 à 18 ans** depuis au moins un an et traités par insulinothérapie depuis au moins 6 mois.

Les systèmes comparés étaient les suivants :

- Groupe Boucle semi-fermée (BSF), composé de la pompe à insuline T : SLIM X2 intégrant la technologie CONTROL-IQ (version non précisée dans la publication) et du système de mesure en continu du glucose interstitiel DEXCOM G6 ;
- Groupe Boucle ouverte, composé de la pompe à insuline préalablement utilisée par le patient sans fonction « arrêt avant hypo » et du système DEXCOM G5.

Le critère de jugement principal était le temps passé en normoglycémie (70-180 mg/dL), mesuré par le DEXCOM. Les résultats sont mentionnés dans le Tableau 10.

Tableau 10 - Pourcentage de temps passé dans la zone 70-180 mg/dL

Paramètre	Groupe Boucle semi-fermée (BSF)	Groupe contrôle	p
<b>Pourcentage de temps passé dans l'intervalle de glycémie 70-180mg/dL (moyenne ± écart-type)</b>			
<b>Etude Ekhlaspour L et al.<sup>11</sup></b>	n=24	n=24	0,01
<b>Durée de suivi = 48 heures</b>	66,4 ± 16,4	53,9 ± 24,8	
<b>Étude Forlenza et al.<sup>12</sup></b>	n=12	n=12	0,001
<b>Durée de suivi = 3 jours</b>	71,0 ± 6,6	52,8 ± 13,5	

Les limites de ces études sont les suivantes :

La durée de suivi est courte (48 heures et 3 jours), les effectifs sont faibles (48 et 24 patients), le calcul du nombre de sujets nécessaires n'est pas renseigné et l'étude a été réalisée sur une génération antérieure du système DEXCOM pour les patients inclus dans le groupe contrôle. D'autre part, les patients ont bénéficié d'une formation et d'un accompagnement soutenu par l'équipe médicale, ce qui limite l'interprétation des résultats. À noter par ailleurs, que les hypoglycémies sévères ou acidocétoses diabétiques étaient un critère de non inclusion et qu'il n'y avait pas de limitation en termes de taux d'HbA1c dans les critères d'inclusion des études (les patients inclus avaient un taux d'HbA1c moyen entre 7,3 et 7,8% selon les groupes).

<sup>11</sup> Ekhlaspour L, Forlenza GP, Chernavsky D, Maahs DM, Wadwa RP, DeBoer MD, et al. Closed loop control in adolescents and children during winter sports: Use of the Tandem Control-IQ AP system. *Pediatr Diabetes*. 2019 ;20(6):759-768.

<sup>12</sup> Forlenza GP, Ekhlaspour L, Breton M, Maahs DM, Wadwa RP, DeBoer M, et al. Successful At-Home Use of the Tandem Control-IQ Artificial Pancreas System in Young Children During a Randomized Controlled Trial. *Diabetes Technol Ther*. 2019 ;21(4):159-169.

## Etude de Pinsker et al.<sup>13</sup>

Il s'agit d'une **étude prospective observationnelle** monocentrique non comparative dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la satisfaction des patients utilisateurs du système CONTROL-IQ, après sa commercialisation aux États-Unis. Les **patients diabétiques de type 1 (≥ 14 ans)** inclus devaient être utilisateurs du système CONTROL-IQ depuis au moins 3 semaines avec 21 jours de téléchargement des données dans l'application « web t :connect » et accepter de compléter des questionnaires de satisfaction à l'inclusion et après 4 semaines d'utilisation. Les critères de jugement étaient multiples : temps passés en normoglycémie, hyper ou hypo-glycémie, satisfaction à l'aide de questionnaires.

Parmi les 9 085 participants potentiels ayant reçu un mail d'invitation pour participer à l'étude, 3 116 ont remplis le formulaire de consentement et 1 435 ont complété les questionnaires de satisfaction à l'inclusion et à 4 semaines.

Les principales caractéristiques des 1 435 patients et les résultats sont mentionnés dans les tableaux 11 à 13.

Tableau 11 - Principales caractéristiques des patients

Critères Moyenne (± erreur standard)	Patients (n=1 435)
Âge (années)	45,5 ± 16,6
Durée du diabète (années)	25,4 ± 15,4
HbA1c (%)	6,9 ± 0,9
Traitements précédents le début de l'étude	
MCG % (n)	Oui : 1 373 (95,7) ; Parfois : 32 (2,2) ; Non : 30 (2,1)
Insulinothérapie n (%)	Pompe à insuline Tandem : 1 066 (74,3) Pompe à insuline (autre) : 274 (19,1) Multi-injections : 94 (6,6)

Tableau 12 - Résultats sur le contrôle glycémique (n=1 435)

Contrôle glycémique (moyenne ± écart-type ou médiane [intervalle interquartile])	Inclusion	4 semaines
Temps passé en normoglycémie (70-180 mg/dl) (%)	76 ± 11,6	77,2 ± 12,3
Temps passé en hyperglycémie > 180 mg/dl (%)	19,8 [12,8 ; 28,4]	19,0 [11,8 ; 28,2]
Temps passé en hypoglycémie < 70 mg/dl (%)	1,3 [0,6 ; 2,3]	1,2 [0,5 ; 2,4]
Temps en boucle semi-fermée (%)	95,7 [92,7 ; 93,7]	96,0 [92,6 ; 97,4]

Tableau 13 - Résultats sur la satisfaction des patients, à l'aide de questionnaires (n=1 435)

Satisfaction des patients (moyenne ± écart-type)	Inclusion	4 semaines
Indice de bien-être émotionnel de l'OMS : Well-Being Index WHO-5 Score compris entre 0 et 100, un score élevé indiquant un meilleur bien-être émotionnel.	69,8 ± 18,0	68,2 ± 17,8
Échelle d'impact du diabète : Diabetes Impact and Devices Satisfaction Scale DIDS Intervalle et modalités d'interprétation des scores NR	2,8 ± 1,4	2,7 ± 1,4

<sup>13</sup> Pinsker JE, Müller L, Constantin A, Leas S, Manning M, McElwee Malloy M, et al. Real-World Patient-Reported Outcomes and Glycemic Results with Initiation of Control-IQ Technology. *Diabetes Technol Ther.* 2021 ; 23(2):120-127.

Échelle de satisfaction du dispositif : Diabetes Impact and Devices Satisfaction Scale DIDS	9,0 ± 1,1	9,1 ± 1,1
Intervalle et modalités d'interprétation des scores NR		
Acceptation de la technologie : Technology Acceptance Survey (TAS)	49,7 ± 15,3	N/A
Score compris entre -80 à +80, un score élevé indiquant une bonne acceptation de la technologie.		

Les limites de cette étude sont les suivantes : étude exploratoire avec une durée de suivi courte (4 semaines) et de nombreuses données manquantes (1 435 patients analysés à partir de 9 085 participants potentiels). Aucun critère de jugement principal n'était défini a priori. Aucune information sur la méthodologie utilisée (modalités d'extraction des données, d'élaboration et de gestion des données manquantes). Pour chacun des paramètres mesurés dans les questionnaires de satisfaction, les modalités de recueil (par qui, quand et comment) et la variation ou le seuil jugés cliniquement pertinents ne sont pas explicités. À noter par ailleurs, que les patients inclus avaient un taux d'HbA1c moyen de 6,9%.

### Étude de Breton et al., 2021<sup>14</sup>

Cette étude est une **analyse avec collecte rétrospective des données** sur 1 an dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité du système CONTROL-IQ en conditions réelles d'utilisation après la commercialisation du système aux Etats-Unis, à partir des données téléchargées sur l'application « web t :connect ».

Les patients inclus dans cette analyse ( $\geq 6$  ans) devaient avoir complété  $\geq 12$  mois de données issues du système CONTROL-IQ et  $\geq 2$  semaines de données du système de MCG utilisé  $\geq 75\%$  du temps précédant l'analyse.

Au total, 9 451 utilisateurs ont été inclus, dont 83% étaient diabétiques de type 1. Parmi ces patients, 9 010 ont utilisé le système MCG  $\geq 75\%$  du temps.

Les principales caractéristiques des patients et les résultats sont mentionnés dans les tableaux 14 et 15.

Tableau 14 - Principales caractéristiques des patients

Critères	Patients (n=9 451)
Âge (années) moyenne ( $\pm$ erreur standard)	41,9 $\pm$ 20,8 [6 ; 91]
Type de diabète, n (%)	Diabète de type 1 : 7 813 (83) Diabète de type 2 : 378 (4) Non reporté : 1 260 (13)
Durée du diabète (années) moyenne ( $\pm$ erreur standard)	Diabète de type 1 : 21,84 $\pm$ 20,6 Diabète de type 2 : 20,76 $\pm$ 10,3
HbA1c estimé par le système (%)	7,3

<sup>14</sup> Breton MD, Kovatchev BP. One Year Real-World Use of the Control-IQ Advanced Hybrid Closed-Loop Technology. Diabetes Technol Ther. 2021; 23(9):601-608.

Tableau 15 - Résultats sur le contrôle glycémique (n=9 010)

Contrôle glycémique (médiane [intervalle interquartile])	Inclusion	12 mois
Temps passé en normoglycémie (70-180 mg/dl) (%)	63,6% [50,0–75,7]	73,6% [64,5 ; 81,8]
Temps passé en hyperglycémie > 180 mg/dl (%)	8,1 [2,9–16,7]	4,6 [1,9–9,5]
Temps passé en hypoglycémie < 70 mg/dl (%)	0,8 [0,3–1,8]	0,9 [0,4–1,6]
Temps en boucle semi-fermée (%)	Non renseigné	94,2 [90,1 – 96,4]

Les limites de cette étude sont les suivantes : étude exploratoire qui a inclus uniquement des patients ayant téléchargé les données et utilisant le système de MCG  $\geq 75\%$  du temps ; ce qui limite l'extrapolation des résultats. Aucune information sur la méthodologie utilisée (modalités d'extraction des données, d'élaboration et de gestion des données manquantes). Aucun critère de jugement principal n'était défini a priori. À noter par ailleurs, que les patients inclus avaient un taux d'HbA1c estimé par le système de 7,3%.

#### 4.1.1.3 Événements indésirables

### Événements indésirables des essais cliniques

Évènements indésirables	Nombre total	Hypoglycémie sévère	Acidocétose	Hyperglycémie ou cétose (sans acidocétose)
<b>Etude de Breton et al., 2020 (DCLP5)<sup>7</sup></b>	19 événements indésirables signalés : – 16 chez 15 patients (19%) dans le groupe BSF. – 3 chez 2 patients (9%) dans le groupe contrôle. – Principalement liés au dispositif de perfusion	Aucune	Aucune	– 12 patients [12 événements] dans le groupe BSF ; – 1 patient [1 événement] dans le groupe contrôle.
<b>Etude de Kanapka et al.<sup>8</sup></b>	10 événements indésirables signalés chez 8 patients.	Aucune	Aucune	Les 10 événements signalés chez 8 patients étaient des hyperglycémies avec ou sans cétose.
<b>Étude de Brown et al., 2019 (DCLP3)<sup>9</sup></b>	19 événements indésirables signalés : – 17 chez 16 patients (14%) dans le groupe BSF ; – 2 chez 2 patients (4%) dans le groupe contrôle).	Aucune	1 acidocétose diabétique chez 1 patient dans le groupe BSF (à la suite d'une défaillance du dispositif de perfusion de la pompe).	– 12 patients [13 événements] dans le groupe BSF ; – 2 patients [2 événements] dans le groupe contrôle.
<b>Etude de Brown et al., 2020<sup>10</sup></b>	Non renseigné	Aucune	Aucune	– 3 événements dans le groupe contrôle (2 liés au système de perfusion et 1 lié à une maladie (calcul rénal)).

## Matériorigilance

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent, entre 2020 et avril 2021, 48 274 évènements dans le monde (États-Unis, Europe, notamment) reliés à l'ensemble des éléments constitutifs du système CONTROL-IQ, à savoir la pompe à insuline, le réservoir de la pompe à insuline, le capteur, le transmetteur et le kit d'injection.

Les principaux types d'évènements rapportés étaient des hypoglycémies (4437 évènements dont 136 hypoglycémies nécessitant une hospitalisation), des acidocétoses diabétiques (525 dont 299 nécessitant une hospitalisation) et 4 décès.

Les 4 décès ont été observés aux Etats-Unis (1 acidocétose diabétique et 3 causes de décès inconnues), sans lien avec le système ou dont les informations disponibles étaient insuffisantes.

### 4.1.1.4 Données manquantes

Des données spécifiques dans les indications et conditions d'utilisation et de prescription retenus par la Commission, objectivant l'impact du système CONTROL-IQ sur l'équilibre glycémique et la qualité de vie des patients à moyen terme et confirmant l'absence de risque assorti à l'utilisation du système, notamment sur la survenue des épisodes d'hypoglycémies sévères restent nécessaires. D'autre part, la Commission juge important de disposer de données concernant le taux d'utilisation du système en boucle semi-fermée.

### 4.1.1.5 Bilan des données

Au total, pour ce type de dispositifs, **la SFD a élaboré une position d'experts** en septembre 2020 concernant les systèmes en boucle fermée et a formulé un certain nombre de recommandations :

- Les indications de tels systèmes sont celles des patients diabétiques de type 1 « dans les situations où le contrôle glycémique n'est pas optimal (HbA1c, et/ou temps dans la cible non à l'objectif, hypoglycémies fréquentes) malgré un traitement optimisé par pompe à insuline et mesure en continu du glucose et/ou les situations où la qualité de vie du patient et/ou de son entourage est fortement altérée ».
- Les critères de suivi métaboliques suivants de mise sous boucle fermée :
  - Pourcentage de temps passé en normoglycémie (70-180 mg/dL) : > 70 % ;
  - Pourcentage de temps passé en hypoglycémie (< 70 mg/dl) : < 4 %.
- Les objectifs d'amélioration métaboliques attendus suivants :
  - Pourcentage de temps passé en normoglycémie (70-180 mg/dL) : de +10 à +13% chez les adultes et de +11 à +12% chez les enfants et adolescents ;
  - Pourcentage de temps passé en hypoglycémie (< 70 mg/dl) : de -1,2 à -1,5% chez les adultes et de -0,7 à -1,6% chez les enfants et adolescents.

**En termes de données spécifiques**, la demande repose sur huit études cliniques.

- L'ensemble des études rapporte une évolution favorable des patients suivis sur l'équilibre glycémique. Par rapport aux objectifs fixés par la SFD, les objectifs d'amélioration métabolique correspondent à ceux attendus pour le temps passé en normoglycémie ; ils sont néanmoins

inférieurs sur l'amélioration du temps passé en hypoglycémie. Plus précisément, dans les deux études pivots multicentriques contrôlées randomisées, elles rapportent les résultats ci-dessous.

	Étude de Breton et al., 2020 (DCLP5) <sup>7</sup> CONTROL-IQ <i>versus</i> boucle ouverte 16 semaines (n=101 patients)	Étude de Brown et al., 2019 (DCLP3) <sup>9</sup> CONTROL-IQ <i>versus</i> boucle ouverte 26 semaines (n=168 patients)	Position d'experts de la SFD
<b>Amélioration du taux d'HbA1c</b>	Pas de différence statistiquement significative	-0,33% <i>versus</i> boucle ouverte (p <0,001)	
<b>Amélioration du temps passé en normoglycémie (70-180 mg/dL)</b>	11% <i>versus</i> la boucle ouverte (p <0,001)	11% <i>versus</i> la boucle ouverte (p <0,001)	+10 à +13% (adultes) ; +11 à +12% (enfants et adolescents)
<b>Diminution du temps passé en hypoglycémie (&lt; 70 mg/dl)</b>	-0,4% <i>versus</i> la boucle ouverte (p = non applicable)	-0,88% <i>versus</i> la boucle ouverte (p <0,001)	-1,2 à -1,5% (adultes) ; -0,7 à -1,6% (enfants et adolescents)
<b>Temps médian en boucle semi-fermée (%)</b>	93%	90%	
<b>Caractéristiques des patients diabétiques de type 1 inclus</b>			
<b>Age</b>	Enfants (6 à 13 ans) Poids compris entre 25 et 140 kg Besoins en insuline ≥ 10 unités.	≥ 14 ans Besoins en insuline ≥ 10 unités	
<b>Taux d'HbA1c moyen à l'inclusion</b>	7,6 % (CONTROL-IQ) et 7,9% (boucle ouverte)	7,4% dans les 2 groupes	
<b>Historique de traitement</b>	Pompe à insuline (80%) ou multi-injections (20%). 90% utilisaient un CGM.	Pompe à insuline (80%) ou multi-injections (20%). 70% utilisaient un CGM.	

- Les phases d'extension de ces deux études à 28 semaines (étude de Kanapka et al.<sup>8</sup>) et 39 semaines (étude de Brown et al., 2020<sup>10</sup>) ont rapporté un maintien de ces résultats sur l'équilibre glycémique lorsque les patients utilisent le système CONTROL-IQ en boucle semi-fermée avec un temps médian d'utilisation de 94%.
- Les données issues des deux études observationnelles, collectées après la commercialisation du système CONTROL-IQ aux États-Unis, ont rapporté les résultats ci-dessous.

	Etude de Pinsker et al. <sup>13</sup> 4 semaines (n= 1 435 patients) Prospective observationnelle mono-centrique non comparative	Etude de Breton et al., 2021 <sup>14</sup> 1 an (n= 9 010 patients) Analyse non comparative avec collecte rétrospective des données
<b>Amélioration du taux d'HbA1c</b>	Non renseigné	Non renseigné
<b>Amélioration du temps passé en normoglycémie (70-180 mg/dL)</b>	1,2% (Inclusion : 76% ; à 4 semaines :77,2%)	10% (Inclusion : 63,6% ; à 1 an :73,6%)
<b>Diminution du temps passé en hypoglycémie (&lt; 70 mg/dl)</b>	-0,1% (Inclusion : 1,3% ; à 4 semaines :1,2%)	+0,1% (Inclusion : 0,8% ; à 1 an : 0,9%)
<b>Temps médian en boucle semi-fermée (%)</b>	96%	94%



Caractéristiques des patients inclus		
<b>Critères d'inclusion</b>	Patients utilisateurs (≥ 14 ans) depuis au moins 3 semaines avec 21 jours de téléchargement des données dans l'application web t :connect.	Patients utilisateurs (≥ 6 ans) ayant complété ≥ 12 mois de données issues du système CONTROL-IQ et ≥ 2 semaines de données du système de MCG utilisé ≥75% du temps.
<b>Age</b>	45,5 ans	41,9 ans
<b>Type de diabète</b>	Type 1	Type 1 (83%), Type 2 (4%), Non reporté (13%)
<b>Taux d'HbA1c moyen</b>	6,9%	7,3%
<b>Historique de traitement</b>	Pompe (93%) ou multi-injections (7%). 96%	NR.

- En termes de satisfaction, les résultats issus de l'étude de Kanapka et al.<sup>8</sup> à partir de l'échelle de satisfaction « Usability Scale » ont indiqué que 90% des parents et 87% des enfants de plus de 10 ans souhaitent continuer à utiliser le système CONTROL-IQ à l'issue du suivi de 28 semaines. Par ailleurs, les résultats issus de l'étude de Pinsker et al<sup>13</sup> ont montré que les scores de satisfaction issus des questionnaires préalablement remplis par les patients sont inchangés chez 1 435 patients utilisateurs à 1 et 4 semaines.
- En termes d'évènements indésirables rapportés dans les études, il n'y a pas eu de différence statistiquement significative en termes de nombre total d'évènements indésirables entre les groupes de traitement. Dans l'étude de Breton et al., 2020 (DCLP5)<sup>7</sup>, le nombre d'évènements hyperglycémiques était plus important dans le groupe CONTROL-IQ (12 évènements chez 12 patients) par rapport au groupe contrôle (1 évènement chez 1 patient). L'étude de Brown et al., 2019 (DCLP3)<sup>9</sup> a rapporté 1 évènement indésirable grave (acidocétose diabétique) chez 1 patient dans le groupe CONTROL-IQ (à la suite d'une défaillance du dispositif de perfusion de la pompe).

Les limites de ces études, notamment leur durée de suivi courte, de 48 heures à 26 semaines pour les études comparatives, et le caractère exploratoire des études observationnelles non comparatives, sans information sur les modalités de recrutement des patients, avec un nombre important de données manquantes, rendent l'interprétation des résultats difficiles. Par ailleurs, dans les différentes études comparatives, les conditions de réalisation ne sont pas superposables à celles revendiquées par le demandeur ; un accompagnement soutenu des patients a en effet été mis en place (contact fréquent avec l'équipe médicale avec un accompagnant 24/24h). À noter également, les patients inclus dans les études avaient un taux d'HbA1C < 8%.

#### 4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Le système CONTROL-IQ est un dispositif médical destiné à l'**autosurveillance** et à l'**autotraitement** des patients diabétiques de type 1.

L'équilibre glycémique représente le principal objectif de la prise en charge du patient adulte diabétique de type 1 pour prévenir les complications vasculaires à long terme et éviter les complications métaboliques aiguës. Il repose sur le traitement pharmacologique et différentes méthodes de surveillance de l'équilibre glycémique.

Le traitement pharmacologique du contrôle glycémique des patients adultes diabétiques de type 1 repose sur une insulinothérapie mimant la sécrétion physiologique du pancréas grâce à un schéma basal/bolus, obtenu soit par multi-injection, soit par pompe.

Le choix entre l'insulinothérapie intensive par multi-injections ou par pompe à insuline externe repose notamment sur les préférences des patients.

Chez ces patients, une autosurveillance glycémique est indispensable. Elle doit être réalisée quotidiennement de manière pluriquotidienne. Cette mesure permet l'ajustement du traitement et est la méthode ambulatoire de référence. En général, plus le traitement est optimisé, plus le nombre de glycémies à réaliser est élevé. Il est démontré que l'amélioration de l'HbA1c est corrélée au nombre de tests quotidiens.

La mesure du glucose interstitiel est un outil supplémentaire d'autosurveillance permettant au patient d'adapter plus fréquemment ses décisions thérapeutiques, en particulier ses doses d'insuline. Elle peut être assurée par divers moyens :

- des systèmes de mesure en continu du glucose interstitiel (capteurs, transmetteurs et récepteurs) ;
- les systèmes flash d'autosurveillance du glucose interstitiel (capteur et lecteur visant à obtenir les résultats de glucose interstitiel à partir du capteur par scan (balayage du lecteur au-dessus du capteur)).

Toutefois, l'autosurveillance par l'un de ces systèmes de mesure en continu du glucose interstitiel inscrits sur la LPPR ne permet pas de se substituer totalement aux mesures de glycémie capillaire dans la mesure où :

- les systèmes de mesure en continu du glucose interstitiel nécessitent une mesure de glycémie capillaire dans certaines situations, notamment en cas de discordance entre les symptômes et les valeurs affichées ou, le cas échéant, pour la calibration;
- les systèmes flash d'autosurveillance du glucose interstitiel ne requièrent pas de calibration, mais nécessitent une mesure de glycémie capillaire confirmatoire, notamment en cas de discordance entre les symptômes et les résultats du système flash.

Chez les patients traités par pompe à insuline, la mesure en continu du glucose est parfois associée à des systèmes de suspension automatique ou de modification du débit basal, s'appuyant sur les données issues des dispositifs de mesure en continu ; ces systèmes peuvent avoir un intérêt chez certains patients affectés par des hypoglycémies, en particulier sévères ou non ressenties<sup>15</sup>.

En plus de cette autosurveillance quotidienne, un suivi systématique de l'équilibre glycémique par la mesure de l'HbA1c 2 à 4 fois par an<sup>16</sup> est recommandé. L'objectif thérapeutique, concrétisé par une HbA1c cible, est adapté à la situation clinique de chaque patient (sujet âgé de 75 ans et plus, insuffisant rénal...)<sup>17</sup>.

La mesure en continu du glucose interstitiel permet le recueil de différents paramètres de suivi instantané de l'équilibre glycémique, notamment le temps passé dans l'intervalle thérapeutique ou time in

<sup>15</sup> Éducation à l'utilisation pratique et à l'interprétation de la Mesure Continue du Glucose : position d'experts français. Société Francophone du Diabète, 2017. [https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/ressources/mmm\\_referentielmcq\\_ep11.pdf](https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/ressources/mmm_referentielmcq_ep11.pdf)

<sup>16</sup> ALD n°8. Diabète de type 1 chez l'adulte. Actualisation 2014. [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_419399/fr/ald-n8-diabete-de-type-1-chez-l-adulte](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_419399/fr/ald-n8-diabete-de-type-1-chez-l-adulte)

<sup>17</sup> Référentiels bonnes pratiques actualisés. SFD paramédical, 2017.

[https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/ressources/reco\\_sfd\\_surveillance\\_glycemique\\_mars2017.pdf](https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/ressources/reco_sfd_surveillance_glycemique_mars2017.pdf)

range (TIR), Ce paramètre est un outil complémentaire à la mesure de l'HbA1c<sup>18,19,20</sup> permettant l'optimisation du suivi glycémique du patient.

D'autres examens biologiques (dosage de glucose et de corps cétonique dans les urines, mesure de la glycémie veineuse à jeun...) et cliniques (fond d'œil, tests de sensibilité...) peuvent être nécessaires au suivi individuel.

Les systèmes de boucle semi-fermée dédiés à la gestion automatisée du diabète de type 1 constituent un nouveau moyen disponible pour aider les patients à optimiser leur contrôle métabolique.

La prise de position de la SFD<sup>4</sup> préconise ces systèmes chez les patients DT1 « dans les situations où le contrôle glycémique n'est pas optimal (HbA1c, et/ou temps dans la cible non à l'objectif, hypoglycémies fréquentes) malgré un traitement optimisé par pompe à insuline et mesure en continu du glucose et/ou les situations où la qualité de vie du patient et/ou de son entourage est fortement altérée ».

***Au vu des données disponibles rapportant des éléments en faveur d'une optimisation de l'équilibre glycémique via l'utilisation du système de boucle semi-fermée CONTROL IQ, la Commission considère que ce système a une place dans l'arsenal thérapeutique pour l'autosurveillance de l'équilibre glycémique et l'administration d'insuline chez les patients diabétiques de type 1.***

### Conclusion sur l'intérêt du produit

Malgré leurs limites précédemment décrites, en attendant les résultats d'une étude en vie réelle spécifique du système CONTROL-IQ, la Commission estime que :

- les données cliniques disponibles sont en faveur du système CONTROL-IQ sur différents paramètres de suivi instantané de l'équilibre glycémique ;
- les événements indésirables reportés dans les études cliniques disponibles n'ont pas mis en évidence de différence statistiquement significative en termes de nombre total d'événements indésirables entre les groupes de traitement. Une étude a rapporté 1 événement indésirable grave (acidocétose diabétique) chez 1 patient dans le groupe CONTROL-IQ.

Au vu de ces éléments et de l'apport potentiel de ce type de technologie dans l'automatisation du traitement, la Commission considère que le système CONTROL-IQ a un intérêt dans l'indication revendiquée par le demandeur, à savoir, les patients diabétiques de type 1, adultes et enfants âgés d'au moins 6 ans (avec une dose quotidienne totale d'insuline  $\geq 10$  unités par jour), dont l'équilibre glycémique préalable est insuffisant (taux d'HbA1c  $\geq 8\%$ ) en dépit d'une insulinothérapie intensifiée bien conduite par pompe externe depuis plus de 6 mois et d'une autosurveillance glycémique pluriquotidienne ( $\geq 4/j$ ).

Bien que les études menées avec le système CONTROL-IQ aient été réalisées chez les patients diabétiques de type 1, sans restriction sur le seuil d'HbA1c, la Commission regrette que cette indication soit restreinte aux indications de prise en charge du système DEXCOM G6 nécessaire au fonctionnement du système CONTROL-IQ, en termes de taux d'HbA1c  $\geq 8\%$ . La Commission constate l'absence de données spécifiques objectivant l'impact du système CONTROL-IQ sur l'équilibre glycémique et la qualité de vie des patients à moyen terme dans l'indication retenue et

<sup>18</sup> Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the International Consensus on time in range. *Diabetes Care*. 2019 ; 42: 1593 – 1603.

<sup>19</sup> Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, Kollman C, Li Z, Brown AS et al. Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials. *Diabetes Care*. 2019 ; 42(3):400-405.

<sup>20</sup> Hirsch IB, Sherr JL, Hood KK. Connecting the dots: validation of time in range metrics with microvascular outcomes. *Diabetes Care*. 2019 ; 42(3): 345-348.

confirmant l'absence de risque assorti à l'utilisation du système, notamment sur la survenue des épisodes d'hypoglycémies sévères.

## 4.2 Intérêt de santé publique

### 4.2.1 Gravité de la pathologie

Le diabète de type 1 est dû à une carence en insuline résultant de la destruction des cellules bêta du pancréas ; le traitement repose sur une insulinothérapie mimant la sécrétion physiologique du pancréas grâce à un schéma basal/bolus, obtenu soit par multi-injection, soit par pompe. L'objectif de ce traitement est d'approcher la normoglycémie afin de prévenir, à long terme, les complications dégénératives du diabète qui sont sources de handicaps, d'incapacités, d'altération de la qualité de vie et d'augmentation de la mortalité chez les personnes atteintes. À court terme, les complications aiguës du diabète sont des urgences métaboliques (malaises voire coma) par hyperglycémie et acidocétose ou par hypoglycémie. Un contrôle métabolique durablement obtenu est nécessaire pour prévenir ces complications. La HAS recommande comme objectif thérapeutique une HbA1c < 7 ou 7,5%<sup>21</sup> dans le diabète de type 1, tout en limitant les risques d'hypoglycémies et en respectant la qualité de vie des patients.

**Le diabète est une maladie grave en raison des complications qui peuvent survenir. Le contrôle métabolique de la glycémie est donc essentiel.**

### 4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

Le rapport de l'Assurance maladie au ministre chargé de la Sécurité sociale et au Parlement sur l'évolution des charges et produits au titre de 2022<sup>22</sup> indique qu'en 2019 environ 4 000 000 patients diabétiques étaient traités, tous régimes confondus.

Les données de prévalence des personnes prises en charge par le régime général de l'Assurance Maladie pour affection de longue durée<sup>23</sup> ont été estimées en 2019 à 316 700 patients atteints de diabète de type 1 en France. L'enquête Entred<sup>24</sup> rapporte que 38% des diabétiques de type 1 de cet échantillon avaient une HbA1c lors du dernier contrôle > 8% ; par extrapolation à l'ensemble des diabétiques de type 1, ce sont 120 400 patients qui seraient en échec de contrôle métabolique de leur diabète.

Selon les données épidémiologiques de la Fédération Internationale des diabétiques de 2019<sup>25</sup>, il y a environ 27 000 enfants (âgés de 0 à 19 ans) atteints de diabète de type 1 en France. Les résultats de l'enquête Entred rapportent que 92% des enfants diabétiques de type 1 sont âgés de 6 à 17 ans. Ainsi, les enfants de 6 à 17 ans représenteraient environ 24 850 personnes en France.

<sup>21</sup> Fiche de bon usage des dispositifs médicaux

[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/autoanalyse\\_glycemie\\_2007\\_2007\\_11\\_13\\_10\\_25\\_9\\_463.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/autoanalyse_glycemie_2007_2007_11_13_10_25_9_463.pdf)

<sup>22</sup> Rapport au ministre chargé de la Sécurité sociale et au Parlement sur l'évolution des charges et produits de l'Assurance maladie au titre de 2022 (loi du 13 août 2004). Juillet 2021. [https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2021-07\\_rapport-propositions-pour-2022\\_assurance-maladie\\_3.pdf](https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2021-07_rapport-propositions-pour-2022_assurance-maladie_3.pdf).

<sup>23</sup> Tableau III : effectifs, prévalences et caractéristiques des personnes prises en charge pour affection de longue durée (ALD30-31), pour le régime général en 2019 <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/prevalence-beneficiaires-ald-2019>

<sup>24</sup> Résultats épidémiologiques principaux d'Entred-métropole, INVS. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/documents/rapport-synthese/etude-entred-2007-2010>.

<sup>25</sup> International Diabetes Federation. L'atlas du diabète de la FID, 9ème édition 2019. International Diabetes Federation; 2019. [https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302\\_133352\\_2406-IDF-ATLAS-FRENCH-BOOK.pdf](https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133352_2406-IDF-ATLAS-FRENCH-BOOK.pdf)

### 4.2.3 Impact

Les systèmes de boucle semi-fermée dédiés à la gestion « automatisée » du diabète de type 1 constituent une évolution technologique bénéfique pour aider les patients à optimiser leur contrôle glycémique.

Deux systèmes en boucle semi-fermée ont fait l'objet d'un avis favorable par la CNEDiMITS<sup>26,27</sup> pour leur prise en charge par la solidarité nationale et un système est inscrit sur la LPPR depuis septembre 2021.

Pour ce type de technologies, des impacts en termes de diminution des complications à long terme et des hospitalisations liées aux complications métaboliques aiguës sont attendus.

#### Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de la fréquence et de la gravité du diabète de type 1 et de l'intérêt potentiel des systèmes en boucle semi-fermée pour diminuer les complications associées, le système CONTROL-IQ a un intérêt de santé publique.

## 4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service attendu (SA) est suffisant pour l'inscription du système CONTROL-IQ sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission retient les indications suivantes :

**Patients diabétiques de type 1, adultes et enfants âgés d'au moins 6 ans (avec une dose quotidienne totale d'insuline  $\geq 10$  unités par jour), dont l'équilibre glycémique préalable est insuffisant (taux d'HbA1c  $\geq 8\%$ ) en dépit d'une insulinothérapie intensifiée bien conduite par pompe externe depuis plus de 6 mois et d'une autosurveillance glycémique pluriquotidienne ( $\geq 4/j$ ).**

Bien que les études menées avec le système CONTROL-IQ aient été réalisées chez les patients diabétiques de type 1, sans restriction sur le seuil d'HbA1c, la Commission regrette que cette indication soit restreinte aux indications de prise en charge du système DEXCOM G6 nécessaire au fonctionnement du système CONTROL-IQ, en termes de taux d'HbA1c  $\geq 8\%$ .

## 5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

### 5.1 Spécifications techniques minimales

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.  
Durée de garantie de conformité de la pompe : 4 ans.

<sup>26</sup> Avis de la CNEDiMITS du 28 janvier 2020 relatif au système DBLG1, système de boucle semi-fermée dédié à la gestion automatisée du diabète de type 1 [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDiMITS-5998\\_DBLG1%205998\\_occultation.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDiMITS-5998_DBLG1%205998_occultation.pdf)

<sup>27</sup> Avis de la CNEDiMITS du 19 octobre 2021 relatif au système MINIMED 780G, système de boucle semi-fermée dédié à la gestion automatisée du diabète de type 1 [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDiMITS-6564\\_SYSTEME%20MINIMED%20780G\\_19\\_octobre\\_2021\\_\(6564\)\\_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDiMITS-6564_SYSTEME%20MINIMED%20780G_19_octobre_2021_(6564)_avis.pdf)

## 5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

Le système CONTROL-IQ est destiné aux patients ayant reçu une éducation thérapeutique adaptée à leur pathologie et une formation initiale spécifique à l'emploi de ce système.

### Prescription

La prescription du système CONTROL-IQ ainsi que la formation spécifique des patients et/ou de leur entourage à l'utilisation de ce dispositif doivent être assurés par un centre initiateur de pompes au sens de l'arrêté du 17 juillet 2006.

L'équipe du centre initiateur doit avoir reçu la formation adéquate à l'utilisation du dispositif. La prescription initiale est validée par une demande d'accord préalable du service médical placé auprès des caisses de l'Assurance Maladie.

Chez l'adulte, le renouvellement est assuré par un diabétologue d'un centre initiateur de pompes désigné ci-dessus.

Chez l'enfant, le renouvellement peut être effectué par un pédiatre expérimenté en diabétologie du centre initiateur pédiatrique désigné ci-dessus ou d'une structure pédiatrique travaillant en concertation avec le centre initiateur pédiatrique.

### Formation initiale du patient

Avant prescription, la formation initiale spécifique du patient et/ou de son entourage à l'emploi de ce dispositif doit lui permettre d'acquérir la maîtrise de :

- L'insertion des capteurs DEXCOM G6 ;
- L'apprentissage du fonctionnement de la pompe et son utilisation ;
- L'utilisation et la gestion de la technologie CONTROL-IQ, ainsi que l'interprétation des informations fournies par le système CONTROL-IQ pour optimiser leur traitement ;
- L'utilisation du système de suivi et d'analyse des données DIASEND, le cas échéant.

### Éducation spécifique

Avant prescription, les patients doivent avoir reçu une éducation spécifique leur permettant d'interpréter et d'utiliser les informations fournies par le système CONTROL-IQ pour optimiser leur traitement. Cette éducation spécifique doit notamment concerner l'insulinothérapie fonctionnelle nécessaire au comptage des glucides lors des repas ainsi que l'utilisation de la Technologie CONTROL-IQ du système.

### Modalités de prise en charge

Les modalités de prise en charge du système CONTROL-IQ devront permettre la mise à disposition dans le cadre d'une prescription de longue durée du système, après une période initiale de 3 mois.

#### *Période initiale*

Avant prescription à long terme, les modalités de prise en charge devront permettre la mise à disposition du système CONTROL-IQ pour une période d'essai, d'un mois maximum, pour tout patient candidat au système CONTROL-IQ. Cette période doit permettre de sélectionner les patients motivés, capables de porter et d'utiliser le système CONTROL-IQ selon :

- Les critères de poursuite suivants :
  - Adhésion du patient à la technologie ;
  - Temps de port du capteur DEXCOM G6 suffisant (au minimum 75% du temps) ;
  - Utilisation suffisante de la technologie CONTROL-IQ du système (temps d'utilisation minimal en boucle semi-fermée de 75%) ;
- Les critères d'arrêts suivants :
  - Choix du patient et/ou de son entourage ;
  - Mauvaise tolérance ;
  - Non-respect des consignes demandées par la technologie CONTROL-IQ ;
  - Temps de port du capteur DEXCOM G6 inférieur à 75% du temps ;
  - Temps d'utilisation du système en mode boucle fermé inférieur à 75% ;
  - Non-respect des consignes de consultation de suivi ;
  - Non-respect du matériel.

Pour les patients poursuivant l'utilisation du système CONTROL-IQ après la période d'essai, une évaluation à 3 mois doit être effectuée afin d'envisager ou non la poursuite du système. Cette évaluation se fonde sur les critères précédemment cités auxquels s'ajoute une évaluation clinique au regard des objectifs fixés *a priori* (hypoglycémies sévères, décompensation acido-cétosique, temps passé au-dessus ou en-dessous des valeurs seuils fixées) et/ou biologique (HbA1c).

### **Poursuite du traitement**

Pour les patients poursuivant l'utilisation du système CONTROL-IQ à l'issue de cette période initiale, une réévaluation, selon les mêmes critères qu'à trois mois et au moins annuelle chez l'adulte (plus fréquemment chez l'enfant, idéalement tous les 3 mois), devra être effectuée en vue du renouvellement de la prescription du système CONTROL-IQ. La dégradation de l'équilibre métabolique ou de la qualité de vie peuvent conduire à l'arrêt de l'utilisation du système.

### **Modalités d'utilisation**

Le système CONTROL-IQ ne nécessite pas de calibration pour permettre son fonctionnement. Néanmoins, ce système n'est pas destiné à se substituer totalement à la mesure de la glycémie capillaire. L'autosurveillance glycémique est recommandée dans les situations suivantes mentionnées dans le manuel d'utilisation :

- Lorsque le « code capteur » n'est pas renseigné après insertion de chaque nouveau capteur DEXCOM G6,
- Lors de la période de démarrage du capteur DEXCOM G6 (période de 2 heures dite « d'échauffement » du capteur), \*
- Indisponibilité ou défaillance d'un des composants (capteur, transmetteur ou récepteur) ;
- Alerte générée par le système demandant une mesure de glycémie capillaire ;
- Suspicion ou symptômes d'hypoglycémie, hyperglycémie, acidocétose diabétique ;
- Après un changement d'altitude progressif jusqu'à 305 mètres (la précision peut varier jusqu'à 15% jusqu'à ce que 3 unités d'insuline au total aient été administrées ou jusqu'à ce que l'altitude ait changé de plus de 305 mètres).

En cas de défaillance du capteur de glucose interstitiel en continu, le relais est assuré par l'autosurveillance glycémique capillaire en attendant le remplacement du matériel ; pour ces dispositifs, aucune astreinte 24h/24h n'est nécessaire.

Aucune maintenance préventive n'est nécessaire pour le capteur de mesure du taux de glucose interstitiel.

Concernant la pompe à insuline du système, les modalités d'utilisation mentionnées ci-dessous prévues par l'arrêté du 17 juillet 2006 s'appliquent :

Une astreinte médicale est assurée 24 heures sur 24. Pour les patients adultes, cette astreinte est assurée par l'équipe diabétologique du centre initiateur. Pour les enfants, le suivi est assuré par un pédiatre expérimenté en diabétologie du centre initiateur pédiatrique ou d'une structure pédiatrique travaillant en concertation avec le centre initiateur pédiatrique selon l'organisation régionale. La structure travaille en coordination avec un secteur d'hospitalisation à proximité équipé pour l'accueil des urgences.

Un programme structuré d'éducation concernant les pompes est élaboré et écrit, ainsi que des documents d'évaluation et de synthèse. Des documents écrits concernant les différents aspects de l'éducation au traitement sont remis au patient, notamment en ce qui concerne la conduite à tenir en cas d'incident et le schéma de remplacement, ainsi que la conduite à tenir lors des astreintes de son centre.

L'initiation au traitement requiert une formation intensive du patient en hospitalisation.

## 6. Amélioration du Service attendu (ASA)

### 6.1 Comparateur(s) retenu(s)

Les comparateurs retenus sont les systèmes (dits en boucle ouverte) composés d'une pompe à insuline externe et d'un capteur de mesure du taux de glucose interstitiel, fonctionnant indépendamment.

### 6.2 Niveau(x) d'ASA

Les données disponibles mettent en évidence un effet favorable sur différents paramètres de suivi instantané de l'équilibre glycémique. Un bénéfice sur les complications, notamment en termes de complications à long terme et des hospitalisations liées aux complications métaboliques aiguës, sur le taux d'HbA1c et sur la qualité de vie en est attendu. Pour les patients concernés, le contrôle métabolique implique un suivi lourd et l'automatisation apportée par ce système en boucle semi-fermée vise à optimiser la gestion de leur traitement et avoir, de fait, un impact en termes de qualité de vie. Les données disponibles ne permettent pas d'objectiver totalement cet impact en raison des limites des études analysées.

**La Commission s'est prononcée pour une amélioration modérée du service attendu (ASA III) du système CONTROL-IQ par rapport aux systèmes (dits en boucle ouverte), composés d'une pompe à insuline externe et d'un capteur de mesure du taux de glucose interstitiel fonctionnant indépendamment, dans les indications et conditions d'utilisation retenues.**



## 7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription

La Commission subordonne le renouvellement d'inscription du système CONTROL-IQ à la réalisation d'une étude clinique prospective exhaustive sur l'ensemble des patients utilisateurs du système. Les résultats devront documenter, après au moins 1 an d'utilisation :

- l'intérêt sur l'équilibre glycémique et la qualité de vie ;
- les complications ;
- le taux d'utilisation du système en boucle semi-fermée.

L'évaluation de ces résultats pourra aboutir à la recommandation par la CNEDiMts du maintien ou à la suppression de prise en charge du système CONTROL-IQ concerné.

## 8. Durée d'inscription proposée

5 ans

## 9. Population cible

La population totale diabétique de type 1 est estimée à 316 700 patients<sup>23</sup>.

Les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas de déterminer la population cible, à savoir les patients diabétiques de type 1, adultes et enfants âgés d'au moins 6 ans (avec une dose quotidienne totale d'insuline  $\geq 10$  unités par jour), dont l'équilibre glycémique préalable est insuffisant (taux d'HbA1c  $\geq 8\%$ ) en dépit d'une insulinothérapie intensifiée bien conduite par pompe externe depuis plus de 6 mois et d'une autosurveillance glycémique pluriquotidienne ( $\geq 4/j$ ).

Une estimation de la population rejointe a été réalisée à partir des données de remboursement de l'Assurance maladie<sup>28</sup>. Le Tableau 16 mentionne le nombre de bénéficiaires ayant eu un remboursement par l'Assurance Maladie selon les codes LPPR 1115047, 1102330 et 1131170, entre 2017 et 2021.

Tableau 16 - Nombre de bénéficiaires ayant eu un remboursement par l'Assurance Maladie selon les codes LPPR 1115047, 1102330 et 1131170, entre 2017 et 2020

Nombre de bénéficiaires	2017	2018	2019	2020	2021
<b>OMNIPOD</b> Forfait journalier POD (Code 1115047)	15 753	24 944	32 046	35 669	33 553
<b>OMNIPOD DASH</b> Forfait journalier POD (Code 1102330)	NA	NA	NA	901	13 953

<sup>28</sup> Source : Open LPP : base complète sur les dépenses de dispositifs médicaux inscrits à la liste de produits et prestations (LPP) interrégimes. <http://open-data-assurance-maladie.ameli.fr/LPP/index.php>

Nombre de bénéficiaires	2017	2018	2019	2020	2021
<b>POMPE EXTERNE A INSULINE (avec tubulure extérieure)</b>	54 764	50 996	50 098	48 999	51 013
<b>Location et prestation, forfait journalier (code 1131170)</b>					
<b>Total</b>	70 517	75 940	82 144	85 569	98 519

D'après ces données, entre 2017 et 2021, le nombre de patients sous pompe à insuline (patients ayant un diabète de type 1 ou 2) est passé de 70 517 à 98 519, soit une croissance d'environ 10% par an.

La part des patients diabétiques de type 1, dans cette population utilisatrice de pompe à insuline, n'est pas connue.

Les données disponibles par ailleurs<sup>29</sup> rapportent, en 2015, que 73% des patients sous pompe étaient des patients diabétiques de type 1. En appliquant ces chiffres à l'année 2021, on peut estimer que 72 000 patients diabétiques de type 1 seraient utilisateurs d'une pompe à insuline.

La proportion de patients ayant un taux d'HbA1c > 8% a été estimée à 38% des diabétiques de type 1<sup>24</sup>. Parmi ces patients, la proportion de patients bénéficiant d'une insulinothérapie intensifiée bien conduite et d'une autosurveillance glycémique pluriquotidienne (≥ 4/j) ne peut être estimée avec des données récentes, compte tenu de l'évolution de la prise des patients diabétiques de type 1 en termes d'outils supplémentaires d'autosurveillance par la mesure du glucose interstitiel.

En 2021, le nombre de patients diabétiques de type 1 sous pompe à insuline ayant un taux d'HbA1c ≥ 8% pourrait donc être estimé au maximum à 27 360 patients. Toutefois compte tenu de l'augmentation (+10% par an) du nombre de patients porteurs d'une pompe à insuline, celle-ci devrait suivre cette progression et pourrait donc être en 2022 aux environs de 30 000 patients.

Parmi ces patients diabétiques de type 1 sous pompe à insuline ayant un taux d'HbA1c ≥ 8%, il n'existe pas de données épidémiologiques permettant d'estimer le nombre de patients susceptibles d'utiliser le système CONTROL IQ. Il s'agit donc d'une estimation maximale.

**Au total, la CNEDiMTS regrette l'absence de données épidémiologiques françaises récentes et constate donc que la population cible est difficile à estimer par manque de données dans la population visée. Au vu des données disponibles, la Commission considère que l'estimation basse ne peut être établie en raison de fortes incertitudes liées aux évolutions récentes de prise en charge mais qu'elle peut être estimée au maximum à 30 000 patients.**

<sup>29</sup> Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses. Propositions de l'Assurance Maladie pour 2020. Rapport au ministre chargé de la Sécurité sociale et au Parlement sur l'évolution des charges et produits de l'Assurance Maladie au titre de 2020. Assurance Maladie, 2019. [https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/rapport-charges\\_produit-2020.pdf](https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/rapport-charges_produit-2020.pdf)

# Annexes

## Annexe 1. Données cliniques

<b>Référence</b>	<b>Étude de Breton et al., 2020 (DCLP5)</b> <b>Breton MD, Kanapka LG, Beck RW, Ekhlaspour L, Forlenza GP, Cengiz E, et al. A Randomized Trial of Closed-Loop Control in Children with Type 1 Diabetes. N Engl J Med. 2020 ;383(9):836-845.</b>
<b>Type de l'étude</b>	Étude multicentrique contrôlée randomisée en groupe parallèle réalisée en ouvert
<b>Date et durée de l'étude</b>	De juin à décembre 2019.
<b>Objectif de l'étude</b>	Comparer l'efficacité et la tolérance du système CONTROL-IQ en boucle semi-fermée par rapport au système en boucle ouverte composé d'une pompe à insuline externe et d'un capteur de mesure du taux de glucose interstitiel, fonctionnant indépendamment.

### Méthode

<b>Critères de sélection</b>	<p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>— Patients diabétiques de type 1 depuis au moins un an et traités par insulinothérapie depuis au moins 6 mois ;</li><li>— Âge <math>\geq 6</math> et <math>\leq 13</math> ans ;</li><li>— Poids <math>\geq 25</math> kg et <math>\leq 140</math> kg ;</li><li>— Dose totale d'insuline <math>\geq 10</math> unités ;</li><li>— Bonne connaissance et utilisation d'un ratio glucidique pour les bolus de repas ;</li><li>— Vivre avec au moins un parent ou un tuteur qui a connaissance des procédures d'urgence en cas d'hypoglycémie sévère.</li></ul> <p>Pas de limitation en termes de taux d'HbA1c.</p>
<b>Cadre et lieu de l'étude</b>	4 centres pédiatriques aux USA (University of Virginia, Barbara Davis Center, YaleDiabetes Research Program, Stanford University).
<b>Produits étudiés</b>	<p>Comparaison de 2 groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>— Groupe Boucle semi-fermée (BSF) :</li></ul> <p>Pompe à insuline t:slim X2 avec technologie Control-IQ (version non précisée). Système de mesure en continu du glucose interstitiel (DEXCOM G6).</p> <ul style="list-style-type: none"><li>— Groupe contrôle : système en boucle ouverte</li></ul> <p>Pompe à insuline : pompe préalablement utilisée par le patient, avec ou sans fonction arrêt avant hypo. Si le patient recevait des multi-injections d'insuline avant son inclusion dans l'étude, il bénéficiait de la pompe t:slim X2 avec fonction arrêt avant hypo. Système de mesure en continu du glucose interstitiel (DEXCOM G6).</p> <p>Dans les 2 bras, le lecteur de glycémie est Roche Accu-Chek Guide (Roche Diabetes Care) et le lecteur de cétonémie est Abbott Precision Xtra (Abbott Diabetes Care).</p>
<b>Critère de jugement principal</b>	Temps passé dans l'intervalle cible de 70-180 mg/dL mesuré par le système de mesure en continu du glucose interstitiel DEXCOM G6 dans le groupe BSF par rapport au groupe contrôle.
<b>Critère(s) de jugement secondaire(s)</b>	<p>Critères de jugement secondaires hiérarchisés afin de maintenir le risque de 1ère espèce à 5% (ordre hiérarchique) :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>— Pourcentage de temps mesuré passé dans la zone supérieure à 180 mg/dL ;</li><li>— Taux de glucose moyen mesuré ;</li><li>— Taux d'HbA1c à 16 semaines (%) ;</li><li>— Pourcentage de temps passé dans la zone inférieure à 70 mg/dL ;</li><li>— Pourcentage de temps passé dans la zone inférieure à 54 mg/dL ;</li><li>— Pourcentage de temps passé dans la zone supérieure à 250 mg/dL ;</li><li>— Variabilité du glucose mesurée par le coefficient de variation (CV).</li></ul>

<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>La taille de l'échantillon a été calculée à 60 patients à partir des hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Randomisation selon un ratio d'allocation 3 :1 ;</li> <li>– Puissance : 90% ;</li> <li>– 10,0% d'augmentation absolue en % du temps dans l'intervalle 70-180 mg/dL ;</li> <li>– Écart-type de 10% ;</li> <li>– Erreur de type I (bilatérale) de 5%.</li> </ul> <p>La taille totale de l'échantillon a été portée à 100 pour tenir compte des abandons.</p>
<b>Méthode de randomisation</b>	<p>Randomisation selon un ratio 3 :1 (groupe actif et groupe contrôle) par bloc (de 4 à 8) généré par un ordinateur et stratifié par centre.</p> <p>Période de <i>run in</i> de deux à quatre semaines chez les patients non utilisateurs d'une pompe à insuline et de DEXCOM G6.</p>
<b>Encadrement des patients</b>	<p>Après la période de <i>run in</i>, les patients avaient des visites programmées à 2, 8 et 16 semaines, et étaient contactés par téléphone à 1, 4, 6, 10, 12 et 14 semaines.</p> <p>Les données issues des dispositifs étaient téléchargées et évaluées à chaque visite et durant le contact téléphonique.</p>
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p>Toutes les analyses comparatives ont été réalisées en intention de traiter (ITT).</p> <p>Analyse du critère de jugement principal et des critères secondaires hiérarchisés, à l'aide d'un modèle de régression linéaire à effets mixtes.</p> <p>Les variables binaires ont été calculées à partir d'un modèle de régression logistique.</p> <p>Analyse par le logiciel SAS, version 9.4.</p>

## Résultats

<b>Nombre de sujets analysés</b>	<p>101 patients inclus et randomisés (19 à 28 patients par centre). Aucun sorti d'étude avant la randomisation. 78 dans le groupe boucle semi-fermée (BSF) et 23 dans le groupe contrôle.</p> <p>Tous les participants ont complété l'étude dans le groupe BSF, 1 patient n'a pas complété l'étude dans le groupe contrôle. Pour les 100 patients qui ont participé à l'essai, 99,3% des visites et 99,2% des contacts téléphoniques ont été effectués. Au total, 19 visites non programmées ont eu lieu dans le groupe en BSF et 1 dans le groupe contrôle.</p>																																															
<b>Durée du suivi</b>	16 semaines (4 mois)																																															
<b>Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes</b>	<p>Les caractéristiques principales des patients sont décrites dans le tableau ci-dessous :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Paramètres</th> <th>Groupe BSF (n=78)</th> <th>Groupe Contrôle (n=23)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Age (année)</b></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>6-9, n (%)</td> <td>21 (27)</td> <td>8 (35)</td> </tr> <tr> <td>10-13, n (%)</td> <td>57 (73)</td> <td>15 (65)</td> </tr> <tr> <td><b>Moyenne ± écart-type, n</b></td> <td>11,3 ± 2,0</td> <td>10,8 ± 2,4</td> </tr> <tr> <td><b>Durée du diabète (année)</b></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>Moyenne ± écart-type, n</b></td> <td>5,0 ± 2,8</td> <td>6,0 ± 2,8</td> </tr> <tr> <td><b>Modalités d'insulinothérapie, n (%)</b></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Pompe à insuline</td> <td>62 (79)</td> <td>19 (83)</td> </tr> <tr> <td>Multi-injections</td> <td>16 (21)</td> <td>4 (17)</td> </tr> <tr> <td><b>Utilisation précédente de MCG, n (%)</b></td> <td>72 (92)</td> <td>21 (91)</td> </tr> <tr> <td><b>HbA1c – lors de la randomisation</b></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>&lt; 8,0%, n (%)</td> <td>50 (64)</td> <td>11 (48)</td> </tr> <tr> <td>8,0% &lt; 9,0%, n (%)</td> <td>20 (26)</td> <td>10 (43)</td> </tr> <tr> <td>≥ 9,0%, n (%)</td> <td>8 (10)</td> <td>2 (9)</td> </tr> </tbody> </table>			Paramètres	Groupe BSF (n=78)	Groupe Contrôle (n=23)	<b>Age (année)</b>			6-9, n (%)	21 (27)	8 (35)	10-13, n (%)	57 (73)	15 (65)	<b>Moyenne ± écart-type, n</b>	11,3 ± 2,0	10,8 ± 2,4	<b>Durée du diabète (année)</b>			<b>Moyenne ± écart-type, n</b>	5,0 ± 2,8	6,0 ± 2,8	<b>Modalités d'insulinothérapie, n (%)</b>			Pompe à insuline	62 (79)	19 (83)	Multi-injections	16 (21)	4 (17)	<b>Utilisation précédente de MCG, n (%)</b>	72 (92)	21 (91)	<b>HbA1c – lors de la randomisation</b>			< 8,0%, n (%)	50 (64)	11 (48)	8,0% < 9,0%, n (%)	20 (26)	10 (43)	≥ 9,0%, n (%)	8 (10)	2 (9)
Paramètres	Groupe BSF (n=78)	Groupe Contrôle (n=23)																																														
<b>Age (année)</b>																																																
6-9, n (%)	21 (27)	8 (35)																																														
10-13, n (%)	57 (73)	15 (65)																																														
<b>Moyenne ± écart-type, n</b>	11,3 ± 2,0	10,8 ± 2,4																																														
<b>Durée du diabète (année)</b>																																																
<b>Moyenne ± écart-type, n</b>	5,0 ± 2,8	6,0 ± 2,8																																														
<b>Modalités d'insulinothérapie, n (%)</b>																																																
Pompe à insuline	62 (79)	19 (83)																																														
Multi-injections	16 (21)	4 (17)																																														
<b>Utilisation précédente de MCG, n (%)</b>	72 (92)	21 (91)																																														
<b>HbA1c – lors de la randomisation</b>																																																
< 8,0%, n (%)	50 (64)	11 (48)																																														
8,0% < 9,0%, n (%)	20 (26)	10 (43)																																														
≥ 9,0%, n (%)	8 (10)	2 (9)																																														

Moyenne $\pm$ écart-type, %	7,6 $\pm$ 1,0	7,9 $\pm$ 0,9
$\geq 1$ acidocétose au cours des 12 derniers mois, n (%)	4 (5)	0 (0)
$\geq 1$ hypoglycémie au cours des 12 derniers mois, n (%)	0 (0)	0 (0)

Comparabilité des groupes non renseignée.

Résultats inhérents au critère de jugement principal	Paramètre moyenne $\pm$ écart-type	À l'inclusion		16 semaines		Différence selon modèle ajusté [IC95%]	P
		Groupe BSF (N=77)	Groupe Contrôle (N=23)	Groupe BSF (N=78)	Groupe Contrôle (N=22)		
Heures de données MCG		306 $\pm$ 33	311 $\pm$ 23	2637 $\pm$ 134	2609 $\pm$ 128		
% temps dans l'intervalle 70-180 mg/dL		53 $\pm$ 17	51 $\pm$ 16	67 $\pm$ 10	55 $\pm$ 13	11 [7,0 ; 14,0]	<0,001

Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)

Données d'utilisation :

Paramètres à 16 semaines de suivi : médiane [écart interquartile]	Groupe BSF (n=78)	Groupe Contrôle (n=23)
% d'utilisation du DEXCOM G6	97 [95-98]	96 [91-98]
% d'utilisation du système en boucle semi-fermée	93 [91-95]	NA
Nombre médian de glycémie capillaire / jour	0,37 [0,18-0,64]	0,36 [0,13-0,72]

Critères secondaires hiérarchisés

Paramètre (moyenne $\pm$ écart-type ou médiane [écart interquartile])	À l'inclusion		16 semaines		Différence selon modèle ajusté [IC95%]	P
	Groupe BSF (N=77)	Groupe Contrôle (N=23)	Groupe BSF (N=78)	Groupe Contrôle (N=22)		
% temps > 180 mg/dL	45 $\pm$ 18	47 $\pm$ 17	31 $\pm$ 10	43 $\pm$ 14	-10 [-14 ; -6]	<0,001
Glucose moyen, mg/dL	183 $\pm$ 34	189 $\pm$ 34	162 $\pm$ 18	179 $\pm$ 26	-13 [-20 ; -7]	<0,001
HbA1c, %	7,6 $\pm$ 1,0	7,9 $\pm$ 0,9	7,0 $\pm$ 0,8	7,6 $\pm$ 0,9	-0,4 [-0,9 ; 0,1]	NS
% temps < 70 mg/dL	1,2 [0,5 ; 2,4]	1,0 [0,2 ; 2,1]	1,6 [0,8 ; 2,4]	1,8 [1,1 ; 3,0]	-0,40 [-0,83 ; -0,02]	N/A
% temps < 54 mg/dL	0,1 [0,0 ; 0,4]	0,1 [0,0 ; 0,3]	0,2 [0,1 ; 0,4]	0,3 [0,1 ; 0,6]	-0,07 [-0,19 ; 0,02]	N/A
% temps > 250 mg/dL	17,2 [8,6 ; 27,6]	20,7 [12,4 ; 32,6]	7,8 [5,1 ; 14,3]	18,4 [9,4 ; 24,6]	-5,8 [-8,7 ; -3,0]	N/A
Coefficient variation (CV, %)	38 $\pm$ 5	38 $\pm$ 4	38 $\pm$ 4	39 $\pm$ 4	-1,6 [-2,8 ; -0,4]	N/A

**Effets indésirables**

Pas de différence statistiquement significative en termes d'évènements indésirables : 16 évènements indésirables signalés chez 15 patients (19%) dans le groupe BSF et 3 évènements indésirables signalés chez 2 patients (9%) dans le groupe contrôle. Les évènements indésirables étaient liés au dispositif de perfusion.

Nombre d'évènements hyperglycémiques plus important ( $p < 0,001$ ) dans le groupe BSF (12 évènements chez 12 patients) par rapport au groupe contrôle (1 évènement chez 4 patients).

Aucun évènement hypoglycémique sévère ou acidocétose diabétique n'est survenu dans les deux groupes de traitement.

	Groupe BSF (N=78)	Groupe Contrôle (N=23)	P
<b>Tout évènement indésirable (EI)</b>			
<b>Nombre d'évènements, n</b>	16	3	
<b>Nombre de patients avec <math>\geq 1</math> EI, n (%)</b>	15 (19)	2 (9)	
<b>Taux d'incidence pour 100 personnes-années</b>	65,3	41,3	NS
<b>Évènements spécifiques (nombre de patients (%) [nombre d'évènements])</b>			
<b>Évènements indésirables graves</b>	1* (1) [1]	0 (0)	
<b>Nombre d'hypoglycémie sévère (HS)</b>	0 (0)	0 (0)	
<b>Nombre d'acidocétose diabétique (ACD)</b>	0 (0)	0 (0)	
<b>Hyperglycémie ou cétose (sans ACD) relatives à un problème inhérent à la pompe à insuline</b>	12 (15) [12]	1 (4) [1]	
<b>Autres évènements indésirables (infection virale, injection d'un bolus trop important d'insuline, notamment)</b>	3 (4) [3]	1 (4) [2]	
<b>Autres données de tolérance</b>			
<b>Altération du niveau d'HbA1c <math>\geq 0,5\%</math>, n (%)</b>	2 (3)	2 (9)	
<b>Médiane du nombre d'évènements hypoglycémiques par semaine [écart interquartile]</b>	0,5 [0,1 ; 0,8]	0,6 [0,1 ; 1,0]	NS
<b>Médiane du nombre d'évènements hyperglycémiques par semaine [écart interquartile]</b>	3,0 [1,7 ; 5,2]	5,6 [3,4 ; 8,1]	0,001
<b>Jours avec <math>\geq 1</math> mesure de glycémie <math>&lt; 54</math> mg/dL – nombre de jours (% du total de suivi en personnes-jours)</b>	87 (0,97)	23 (0,87)	
<b>Jours avec <math>\geq 1</math> mesure de glycémie <math>&gt; 350</math> mg/dL – nombre de jours (% du total de suivi en personnes-jours)</b>	259 (2,89)	114 (4,30)	
<b>Jours avec <math>\geq 1</math> mesure de cétonémie <math>&gt; 1,0</math> mmol/L – nombre de jours (% du total de suivi en personnes-jours)</b>	24 (0,27)	3 (0,11)	NS

\*1 hospitalisation pour gastro-entérite impliquant une cétose, sans lien avec le DM.

**Commentaires**

Durée de suivi courte (16 semaines), comparabilité des groupes randomisés non renseignée, formation et accompagnement soutenu des patients par l'équipe médicale (contact fréquent avec programmation de 6 consultations téléphoniques avec le centre investigateur et 3 visites programmées sur les 16 semaines), ce qui limite l'interprétation des résultats.

Ces modalités ne sont pas reprises par le demandeur dans les conditions d'utilisation revendiquées.

À noter par ailleurs qu'il n'y avait pas de limitation en termes de taux d'HbA1c dans les critères d'inclusion de l'étude et que les patients inclus avaient un taux d'HbA1c moyen de 7,6% et 7,9% selon les groupes.

<b>Référence</b>	<b>Étude Ekhlaspour et al.</b> Ekhlaspour L, Forlenza GP, Chernavsky D, Maahs DM, Wadwa RP, Deboer MD, et al. Closed loop control in adolescents and children during winter sports: Use of the Tandem Control-IQ AP system. <i>Pediatr Diabetes</i> . 2019 ;20(6):759-768.
<b>Type de l'étude</b>	Étude multicentrique contrôlée randomisée en groupe parallèle réalisée en ouvert
<b>Date et durée de l'étude</b>	Non renseigné
<b>Objectif de l'étude</b>	Comparer l'efficacité et la tolérance du système CONTROL-IQ en boucle semi-fermée par rapport au système en boucle ouverte composé d'une pompe à insuline externe et d'un capteur de mesure du taux de glucose interstitiel, fonctionnant indépendamment, lorsque les patients sont en altitude.
<b>Méthode</b>	
<b>Critères de sélection</b>	<p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfants diabétiques de type 1 de 6 à 18 ans ;</li> <li>- traités par insuline depuis plus d'1 an, sous pompe à insuline pendant au moins 3 mois.</li> </ul> <p>Critères de non inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypoglycémie sévère ou acidocétose diabétique au cours des 6 derniers mois ;</li> <li>- Antécédents de toute maladie cardiaque, y compris de coronaropathie, d'insuffisance cardiaque ou d'arythmie ;</li> <li>- Historique de mal des montagnes ;</li> <li>- Antécédents de maladie rénale en cours (autre que la microalbuminurie) ;</li> <li>- Sujets nécessitant d'autres médicaments antidiabétiques que l'insuline (orale ou injectable) ;</li> <li>- Grossesse.</li> </ul>
<b>Cadre et lieu de l'étude</b>	Trois stations de ski aux Etats-Unis : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Wintergreen, Virginie, à une altitude de 1071 m</li> <li>- Kirkwood, California, à une altitude de 2400 m (stage de Stanford)</li> <li>- Breckenridge, Colorado, à une altitude de 2960 m.</li> </ul>
<b>Produits étudiés</b>	<p>Comparaison de 2 groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Groupe Boucle semi-fermée (BSF) :</li> </ul> <p>Pompe à insuline t:slim X2 avec technologie Control-IQ (version non précisée) Système de mesure en continu du glucose interstitiel (DEXCOM G6)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Groupe contrôle : système en boucle ouverte</li> </ul> <p>Pompe à insuline préalablement utilisée par le patient sans fonction arrêt avant hypo. Système de mesure en continu du glucose interstitiel (DEXCOM G5)</p>
<b>Critère de jugement principal</b>	Pourcentage de temps passé dans l'intervalle de glycémie 70-180mg/dL
<b>Critère(s) de jugement secondaire(s)</b>	<p>Critères multiples et non hiérarchisés parmi lesquels :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pourcentage de temps passé dans la zone &lt;70 mg/dL, ;</li> <li>- Pourcentage de temps passé dans la zone &gt;180 mg/dL ;</li> <li>- Temps d'utilisation de la boucle semi-fermée.</li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon</b>	Non renseigné.
<b>Méthode de randomisation</b>	Randomisation par bloc 1:1 par site.
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	Analyse de la variance univariée ANOVA. P < 0,05 significatif.

## Résultats

<b>Nombre de sujets analysés</b>	54 patients inclus dans 3 sites, 48 ont participé et terminé l'étude dans trois sites (24 en Virginie, 12 au Colorado et 12 à Stanford). Un sujet a signé le consentement mais ne remplissait pas les critères d'inclusion (pas d'antécédents d'utilisation de la pompe), et cinq sujets ont quitté l'étude après un changement des dates du stage de Stanford (lié aux conditions météorologiques).			
<b>Durée du suivi</b>	48 heures.			
<b>Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes</b>	Les caractéristiques des patients sont décrites ci-dessous :			
	<b>Paramètre moyenne ± écart-type</b>	<b>Groupe Boucle semi-fermée (BSF) n=24</b>	<b>Groupe contrôle n=24</b>	
	<b>Age, années</b>	12,5 ± 3,1	12,0 ± 3,2	
	<b>Durée du diabète, années</b>	5,7 ± 2,9	5,0 ± 2,0	
	<b>Utilisation de pompe, années</b>	5,3 ± 3,0	4,2 ± 2,0	
<b>Taux d'HbA1c, %</b>	7,8 ± 1,3	7,7 ± 0,9		
	Pas de différence statistiquement significative sur les paramètres évalués entre les groupes.			
<b>Résultats inhérents au critère de jugement principal</b>	<b>Paramètre moyenne ± écart-type</b>	<b>Groupe Boucle semi-fermée (BSF) n=24</b>	<b>Groupe contrôle n=24</b>	<b>p</b>
	<b>Pourcentage de temps passé dans l'intervalle de glycémie 70-180mg/dL</b>	66,4 ± 16,4	53,9 ± 24,8	0,01
<b>Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)</b>	<b>Paramètre médiane [écart interquartile]</b>	<b>Groupe Boucle semi-fermée (BSF) n=24</b>	<b>Groupe contrôle n=24</b>	
	<b>% temps &gt; 180 mg/dL</b>	31,4 ± 17,6	43 ± 24,5	
	<b>% temps &lt; 70 mg/dL</b>	2 [0,5 ; 3,8]	0,8 [0 ; 3,7]	
	<b>% Temps d'utilisation de la BSF</b>	94%		
<b>Effets indésirables</b>	Aucune acidocétose ou hyperglycémie sévère n'a été reporté.			
<b>Commentaires</b>	Durée de suivi courte (48h), encadrement soutenu des patients par l'équipe médicale, faible effectif (48 patients). Calcul du nombre de sujets nécessaires non renseigné. L'étude a été réalisée sur une génération antérieure du système DEXCOM pour les patients inclus dans le groupe contrôle Les hypoglycémies sévères ou acidocétoses diabétiques au cours des 6 derniers mois étaient des critères de non inclusion. À noter par ailleurs qu'il n'y avait pas de limitation en termes de taux d'HbA1c dans les critères d'inclusion de l'étude et que le taux d'HbA1c à l'inclusion des patients est de 7,8% et 7,7%.			



<b>Référence</b>	<b>Étude Forlenza et al.</b> Forlenza GP, Ekhlaspour L, Breton M, Maahs DM, Wadwa RP, DeBoer M, et al. <b>Successful At-Home Use of the Tandem Control-IQ Artificial Pancreas System in Young Children During a Randomized Controlled Trial.</b> <i>Diabetes Technol Ther.</i> 2019 ;21(4):159-169.
<b>Type de l'étude</b>	Étude multicentrique contrôlée randomisée en groupe parallèle réalisée en ouvert
<b>Date et durée de l'étude</b>	Non renseigné
<b>Objectif de l'étude</b>	Comparer l'efficacité et la tolérance du système CONTROL-IQ en boucle semi-fermée par rapport au système en boucle ouverte composé d'une pompe à insuline externe et d'un capteur de mesure du taux de glucose interstitiel, fonctionnant indépendamment, lorsque les patients sont à domicile.
<b>Méthode</b>	
<b>Critères de sélection</b>	<p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfants diabétiques de type 1 de 6 à 12 ans ayant préalablement participé à l'étude de Ekhlaspour L et al. ;</li> <li>- Traités par insuline depuis <math>\geq 6</math> mois, sous pompe à insuline pendant au moins 3 mois ;</li> <li>- Volonté de porter un capteur de MCG et un moniteur pendant la durée de l'étude ;</li> <li>- Un parent ou un tuteur disponible pour la formation relative au système et s'engageant à être le principal responsable de l'utilisation du système à domicile.</li> </ul> <p>Critères de non inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prise de médicaments contenant du paracétamol ;</li> <li>- Hypoglycémie sévère ou acidocétose diabétique au cours des 6 derniers mois ;</li> <li>- Crise d'hypoglycémie ou perte de conscience au cours des 6 derniers mois ;</li> <li>- Antécédents de toute maladie cardiaque, y compris de coronaropathie, d'insuffisance cardiaque ou d'arythmie ;</li> <li>- Historique de mal des montagnes ;</li> <li>- Maladies pulmonaires chroniques pouvant nuire à l'oxygénation ;</li> <li>- Prise de glucocorticoïdes oraux, de bêta-bloquants ou d'autres médicaments, qui, de l'avis de l'investigateur, seraient une contre-indication à la participation à l'étude ;</li> <li>- Antécédents de maladie rénale en cours (autre que la microalbuminurie) ;</li> <li>- Sujets nécessitant d'autres médicaments antidiabétiques que l'insuline (orale ou injectable) ;</li> <li>- Maladie fébrile.</li> </ul>
<b>Cadre et lieu de l'étude</b>	2 centres aux Etats-Unis : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Stanford University ;</li> <li>- University of Colorado.</li> </ul>
<b>Produits étudiés</b>	<p>Comparaison de 2 groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Groupe Boucle semi-fermée (BSF) :</li> </ul> <p>Pompe à insuline t:slim X2 avec technologie Control-IQ (version non précisée). Système de mesure en continu du glucose interstitiel (DEXCOM G6).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Groupe contrôle : système en boucle ouverte</li> </ul> <p>Pompe à insuline préalablement utilisée par le patient sans fonction arrêt avant hypo. Système de mesure en continu du glucose interstitiel (DEXCOM G5).</p>
<b>Critère de jugement principal</b>	Pourcentage de temps passé dans l'intervalle de glycémie 70-180 mg/dL
<b>Critère(s) de jugement secondaire(s)</b>	<p>Critères multiples et non hiérarchisés parmi lesquels :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pourcentage de temps passé dans la zone <math>&lt;70</math> mg/dL, ;</li> <li>- Pourcentage de temps passé dans la zone <math>&gt;180</math> mg/dL ;</li> <li>- Temps d'utilisation de la boucle semi-fermée ;</li> </ul>

	Expérience du patient à l'aide du questionnaire « Technology Acceptance Questionnaire » dont les réponses sont quantifiées à l'aide d'une échelle de Likert à 5 points (1= complètement en désaccord ; 5= complètement d'accord).
<b>Taille de l'échantillon</b>	Le calcul de la taille de l'échantillon repose sur l'hypothèse d'une taille d'effet moyenne de 0,3 ; une ANOVA 3x2 entre les mesures répétées, avec une corrélation de 0,5 entre les mesures. En utilisant l'analyse « G-power 3.1.9.2 (Universität Düsseldorf) », l'échantillon est calculé à 24 patients, avec une puissance de 91,7% pour détecter une différence sur le critère de jugement principal de 0,3.
<b>Méthode de randomisation</b>	Randomisation par bloc 1:1 par site.
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	Analyse statistique avec SPSS 25 (IBM). Significativité si $p < 0,05$ .

## Résultats

<b>Nombre de sujets analysés</b>	24 patients inclus et complétant l'étude.			
<b>Durée du suivi</b>	3 jours.			
<b>Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes</b>	Les caractéristiques des patients sont décrites ci-dessous			
	<b>Paramètre moyenne <math>\pm</math> écart-type</b>	<b>Groupe Boucle semi-fermée (BSF) n=12</b>	<b>Groupe contrôle n=12</b>	
	<b>Age, années</b>	10,0 $\pm$ 2,1	9,2 $\pm$ 1,5	
	<b>Durée du diabète, années</b>	4,7 $\pm$ 2,3	4,4 $\pm$ 1,4	
	<b>Utilisation de pompe, années</b>	4,1 $\pm$ 1,9	3,5 $\pm$ 1,7	
	<b>Taux d'HbA1c, %</b>	7,35 $\pm$ 0,74	7,36 $\pm$ 0,65	
	Pas de différence statistiquement significative sur les paramètres évalués entre les groupes.			
<b>Résultats inhérents au critère de jugement principal</b>	<b>Paramètre moyenne <math>\pm</math> écart-type</b>	<b>Groupe Boucle semi-fermée (BSF) n=12</b>	<b>Groupe contrôle n=12</b>	<b>p</b>
	<b>Pourcentage de temps passé dans l'intervalle de glycémie 70-180mg/dL</b>	71,0 $\pm$ 6,6	52,8 $\pm$ 13,5	0,001
<b>Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)</b>	<b>Paramètre médiane [écart interquartile]</b>	<b>Groupe Boucle semi-fermée (BSF) n=12</b>	<b>Groupe contrôle n=12</b>	
	<b>% temps &gt; 180 mg/dL</b>	26,2 $\pm$ 7,1	44,7 $\pm$ 13,8	
	<b>% temps &lt; 70 mg/dL</b>	2,1 $\pm$ 1,5	2,1 $\pm$ 2,9	
	<b>% Temps d'utilisation de la BSF</b>	94,4		
	Concernant le questionnaire d'acceptation des technologies :			
	Les patients étaient fortement en désaccord avec les énoncés suivants :			
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- "L'utilisation de l'appareil a posé plus de problèmes qu'il n'apportait de bénéfice" (1,42 <math>\pm</math> 1,0 ; 83,3%) ;</li> <li>- "Il y avait trop de problèmes et de bugs" (1,27 <math>\pm</math> 0,9 ; 90,9%) ;</li> <li>- "La technologie causait trop de soucis dans ma vie quotidienne" (1,50 <math>\pm</math> 1,17 ; 91,7%).</li> </ul>			

	<p>Les patients étaient d'accord avec les énoncés suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- "Je passe beaucoup moins de temps à penser à mon diabète" (<math>4,25 \pm 1,54</math> ; 83,3%) ;</li> <li>- Les appareils étaient "faciles à utiliser" (<math>4,2 \pm 1,48</math> ; 80,0%), "utiles dans la gestion de mon diabète" (<math>4,33 \pm 1,12</math> ; 77,8%) ;</li> <li>- "Je pouvais faire confiance au système" (<math>4,11 \pm 1,05</math> ; 77,8%) ;</li> <li>- "il sera difficile d'abandonner le dispositif une fois l'étude terminée" (<math>3,83 \pm 1,64</math> ; 66,7%).</li> </ul>
<b>Effets indésirables</b>	Non renseigné
<b>Commentaires</b>	Durée de suivi courte (3 jours), encadrement soutenu des patients par l'équipe médicale, faible effectif (24 patients). Les hypoglycémies sévères ou acidocétoses diabétiques au cours des 6 derniers mois étaient des critères de non inclusion. L'étude a été réalisée sur une génération antérieure du système DEXCOM pour les patients inclus dans le groupe contrôle. À noter par ailleurs qu'il n'y avait pas de limitation en termes de taux d'HbA1c dans les critères d'inclusion de l'étude et que les patients inclus avaient un taux d'HbA1c < 7,5%.

<b>Référence</b>	<b>Étude Brown et al. (DCLP3)</b> Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D, Lum JW, Buckingham BA, Kudva YC, et al. Six-Month Randomized, Multicenter Trial of Closed-Loop Control in Type 1 Diabetes. N Engl J Med. 2019 ; 381 (18):1707-17.
<b>Type de l'étude</b>	Étude multicentrique contrôlée randomisée en groupe parallèle réalisée en ouvert
<b>Date et durée de l'étude</b>	De novembre 2017 à aout 2018.
<b>Objectif de l'étude</b>	Comparer l'efficacité et la tolérance du système CONTROL-IQ en boucle semi-fermée par rapport au système en boucle ouverte composé d'une pompe à insuline externe et d'un capteur de mesure du taux de glucose interstitiel, fonctionnant indépendamment.
<b>Méthode</b>	
<b>Critères de sélection</b>	<p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diabète de type 1 depuis au moins un an et sous insuline (pompe ou multi-injection) depuis au moins un an ;</li> <li>- Âge ≥ 14 ans ;</li> <li>- Connaissance et utilisation d'un ratio glucidique pour les bolus de repas ;</li> <li>- Pour les participants âgés de moins de 18 ans : vivant avec un ou plusieurs parents/tuteurs légaux qui connaissent les procédures d'urgence en cas d'hypoglycémie grave ;</li> <li>- Dose quotidienne totale d'insuline d'au moins 10 UI/jour.</li> </ul> <p>Pas de limitation en termes de taux d'HbA1c.</p>
<b>Cadre et lieu de l'étude</b>	7 centres universitaires aux Etats-Unis.
<b>Produits étudiés</b>	<p>Comparaison de 2 groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Groupe Boucle semi-fermée (BSF) : Pompe à insuline t:slim X2 avec technologie Control-IQ (version non précisée). Système de mesure en continu du glucose interstitiel (DEXCOM G6).</li> <li>- Groupe contrôle : système en boucle ouverte Pompe à insuline préalablement utilisée par le patient sans fonction arrêt avant hypo. Si le patient recevaient des multi-injections d'insuline avant son inclusion dans l'étude, il bénéficiait de la pompe t:slim X2 sans fonction arrêt avant hypo. Système de mesure en continu du glucose interstitiel (DEXCOM G6).</li> </ul> <p>Dans les 2 bras, le lecteur de glycémie est Roche Accu-Chek Guide (Roche Diabetes Care) et le lecteur de cétonémie est Abbott Precision Xtra (Abbott Diabetes Care)</p>
<b>Critère de jugement principal</b>	Temps passé dans l'intervalle cible de 70-180 mg/dL mesuré par le système de mesure en continu du glucose interstitiel DEXCOM G6
<b>Critère(s) de jugement secondaire(s)</b>	<p>Critères de jugement secondaires hiérarchisés afin de maintenir le risque de 1ère espèce à 5% (ordre hiérarchique) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pourcentage de temps mesuré passé dans la zone supérieure à 180 mg/dL ;</li> <li>- Taux de glucose moyen ;</li> <li>- Taux d'HbA1c à 26 semaines (%) ;</li> <li>- Pourcentage de temps passé dans la zone inférieure à 70 mg/dL ;</li> <li>- Pourcentage de temps passé dans la zone inférieure à 54 mg/dL.</li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>La taille de l'échantillon a été calculée à 123 patients à partir des hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Randomisation selon un ratio d'allocation 2 :1 ;</li> <li>- Puissance : 90% ;</li> <li>- 7,5 % d'augmentation absolue en % du temps dans l'intervalle 70-180 mg/dL ;</li> <li>- Écart-type de 12% ;</li> <li>- Erreur de type I (bilatérale) de 5%.</li> </ul>

	La taille totale de l'échantillon a été portée à 168 pour tenir compte des abandons.
<b>Méthode de randomisation</b>	Randomisation par bloc 2:1, stratifié par site et généré par un ordinateur.
<b>Encadrement des patients</b>	Après la période de <i>run in</i> de 2 à 8 semaines, les patients avaient des visites programmées à 2, 6, 13 et 26 semaines, et étaient contactés par téléphone à 1, 4, 9, 17 et 21 semaines. Les données issues des dispositifs étaient téléchargées et évaluées à chaque visite et durant le contact téléphonique.
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	Toutes les analyses comparatives ont été réalisées en intention de traiter (ITT). Analyse du critère de jugement principal et des critères secondaires hiérarchisés à l'aide d'un modèle de régression linéaire à effets mixtes. Les variables binaires ont été calculées à partir d'un modèle de régression logistique. Analyse par le logiciel SAS, version 9.4.

## Résultats

<b>Nombre de sujets analysés</b>	Sur les 170 participants inclus dans l'étude, 168 ont été randomisés. Parmi les 2 patients exclus, 1 participant s'est retiré avant la randomisation et 1 participant a déménagé hors de la zone du site de l'étude. Au total, 168 participants ont été randomisés : 112 dans le groupe BSF et 56 dans le groupe contrôle. Aucun perdu de vue et tous ont terminé l'étude.
<b>Durée du suivi</b>	6 mois (26 semaines).

<b>Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes</b>	Les caractéristiques principales des patients sont décrites dans le tableau ci-dessous :		
	Paramètre	Groupe BSF n=112	Groupe contrôle n=56
	<b>Age, années (%)</b>		
	≥ 18 ans	81 (72)	39 (70)
	<b>Durée du diabète, années</b>		
	<b>Médiane [écart interquartile]</b>	17 [8 ; 28]	15 [7 ; 23]
	<b>Modalités d'insulinothérapie, n (%)</b>		
	<b>Pompe à insuline</b>	90 (80)	43 (77)
	<b>Multi-injections</b>	22 (20)	13 (23)
	<b>Utilisation d'un système de MCG, n (%)</b>	78 (70)	40 (71)
	<b>HbA1c –à l'inclusion, n (%)</b>		
	<b>Moyenne ± écart-type</b>	7,4 ± 1,0	7,4 ± 0,8
	<7,0%	38 (34)	19 (34)
	7,0% - <7,5%	23 (21)	10 (18)
	7,5% - <8,0%	22 (20)	12 (21)
	8,0% - <9,0%	23 (21)	14 (25)
	≥9,0%	6 (5)	1 (2)
	<b>Nombre de tests de mesure de la glycémie par jour Médiane [écart interquartile]</b>	3 [2 ; 5]	3 [2 ; 4]
	<b>Acidocétose au cours des 12 derniers mois</b>	4 (4)	1 (2)
	<b>Hypoglycémie sévère au cours des 12 derniers mois n (%)</b>	6 (5)	1 (2)
Pas de différence sur les paramètres évalués entre les groupes.			

Résultats inhérents au critère de jugement principal

	À l'inclusion		26 semaines		Différence selon modèle ajusté [IC95%]	P
	Groupe BSF (n=112)	Groupe Contrôle (n=56)	Groupe BSF (n=112)	Groupe Contrôle (n=56)		
Heures de données MCG médiane [écart inter-quartile]	307 [285-327]	306 [283-320]	4267 [4133-4348]	4141 [3922-4280]		
% temps dans l'intervalle 70-180 mg/dL moyenne ± écart-type	61 ± 17	59 ± 14	71 ± 12	59 ± 14	11 [9 ; 14]	<0,001

Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)

Critères secondaires hiérarchisés

Paramètre (moyenne ± écart-type ou médiane [écart inter-quartile])	À l'inclusion		26 semaines		Différence selon modèle ajusté [IC95%]	P
	Groupe BSF (n=112)	Groupe Contrôle (n=56)	Groupe BSF (n=112)	Groupe Contrôle (n=56)		
% temps > 180 mg/dL	36 ± 19	38 ± 15	27 ± 12	38 ± 15	-10 [-13 ; -8]	<0,001
Glucose moyen, mg/dL	166 ± 32	169 ± 25	156 ± 19	170 ± 25	-13 [-17 ; -8]	<0,001
HbA1c, %	<b>7,40 ± 0,96</b>	<b>7,40 ± 0,76</b>	<b>7,06 ± 0,79</b>	<b>7,39 ± 0,92</b>	<b>-0,33 [-0,53 ; -0,13]</b>	<b>0,001</b>
% temps < 70 mg/dL	3,58 ± 3,39	2,84 ± 2,54	1,58 ± 1,15	2,25 ± 1,46	-0,88 [-1,19 ; -0,57]	<0,001
% temps < 54 mg/dL	0,90 ± 1,36	0,56 ± 0,79	0,29 ± 0,29	0,35 ± 0,32	-0,10 [-0,19 ; -0,02]	0,02

Données d'utilisation :

Paramètres à 26 semaines de suivi : médiane [écart interquartile]	Groupe BSF (n=112)	Groupe Contrôle (n=56)
% d'utilisation du DEXCOM G6	97 [96-98]	96 [90-97]
% d'utilisation du système en boucle semi-fermée	90 [86-94]	NA

Effets indésirables

- Événements indésirables liés à la matériovigilance

137 problèmes liés au système t:slim X2 avec la technologie Control-IQ signalés, principalement pour des problèmes de connectivité.

- Événements indésirables relatifs à la tolérance

	Groupe BSF (n=112)	Groupe Contrôle (n=56)	P
Tout événement indésirable			
Nombre d'événements	17	2	NR
Nombre de patients, n (%)	16 (14)	2 (4)	NS

<b>Évènements spécifiques, Nombre de patients (%) [Nombre d'évènements]</b>			
<b>Hypoglycémie sévère</b>	0	0	NR
<b>Acidocétose diabétique</b>	1 (1) [1]	0	NR
<b>Évènement indésirable grave lié au dispositif</b>	1 (1) [1]*	0	NR
<b>Autres évènements indésirables</b>	3 (3) [3]**	0	NR
<b>Hyperglycémie ou cétose (sans acidocétose diabétique)</b>	12 (11) [13]	2 (4) [2]	NR
<b>Altération du taux d'HbA1c <math>\geq</math> 0,5%, nombre de patients (%)</b>	8 (7)	5 (9)	NS
<b>Médiane du nombre d'évènements hypoglycémiques par semaine [écart interquartile]</b>	0,4 [0,1 ; 0,9]	0,5 [0,2 ; 0,9]	NS
<b>Médiane du nombre d'évènements hyperglycémiques par semaine [écart interquartile]</b>	1,2 [0,4 ; 2,6]	2,7 [1,1 ; 4,6]	<0,001

\* acidocétose à la suite d'une défaillance du dispositif de perfusion de la pompe.

\*\* hospitalisations pour commotions cérébrales, otite et maladie cardiaque avec une chirurgie de pontage.

#### Commentaires

Durée de suivi courte (26 semaines), formation et accompagnement soutenu des patients par l'équipe médicale (contact fréquent avec programmation de 5 consultations téléphoniques avec le centre investigateur et 4 visites programmées sur les 26 semaines), ce qui limite l'interprétation des résultats.

Ces modalités ne sont pas reprises par le demandeur dans les conditions d'utilisation revendiquées.

À noter par ailleurs qu'il n'y avait pas de limitation en termes de taux d'HbA1c dans les critères d'inclusion de l'étude et que les patients inclus avaient un taux d'HbA1c moyen de 7,4%.