

**COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ**

AVIS DE LA CNEDiMts

12 juillet 2016

Faisant suite à l'examen du 28 juin 2016, la CNEDiMts a adopté le projet d'avis le 12 juillet 2016.

CONCLUSIONS

Système FREESTYLE LIBRE, Système flash d'autosurveillance du glucose

Demandeur : ABBOTT S.A.S (France)

Fabricant : ABBOTT (Etats-Unis)

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

Indications retenues :	Mesure du glucose interstitiel dans le traitement des patients atteints d'un diabète de type 1 ou de type 2 (adultes et enfants âgés d'au moins 4 ans) traités par insulinothérapie intensifiée (par pompe externe ou ≥ 3 injections par jour) et pratiquant une autosurveillance glycémique (ASG) pluriquotidienne ($\geq 3/j$). Le système FREESTYLE LIBRE est réservé aux patients ayant reçu une éducation thérapeutique ainsi qu'une formation spécifique à l'utilisation du système flash d'autosurveillance du glucose interstitiel.
Service Attendu (SA) :	Suffisant , en raison de : <ul style="list-style-type: none"> - l'intérêt diagnostique du système FREESTYLE LIBRE ; - l'intérêt de santé publique au vu de la gravité des complications engendrées par le diabète de type 1 ou de type 2
Comparateur retenu :	Autosurveillance glycémique par lecteur de glycémie capillaire seul.
Amélioration du SA :	ASA de niveau III
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	<ul style="list-style-type: none"> - Deux études de performances prospectives, non randomisées, multicentriques, évaluant sur 75 patients adultes et 89 patients âgés de 4 à 17 ans traités par insulinothérapie, la performance de FREESTYLE LIBRE en termes d'exactitude et de précision par rapport aux valeurs de glycémie capillaire. - Une étude contrôlée randomisée évaluant, chez 239 patients diabétiques de type 1 sous multi-injections quotidiennes ou pompe (étude IMPACT), l'impact à 6 mois de l'utilisation de FREESTYLE LIBRE sur le temps passé en hypoglycémie (<70 mg/dl) par rapport à un groupe contrôle pratiquant l'autosurveillance glycémique capillaire. - Une étude contrôlée randomisée comparant, chez 224 patients diabétiques de type 2 traités par insuline (étude REPLACE), le taux d'HbA1c à 6 mois dans le groupe FREESTYLE LIBRE par rapport au groupe contrôle pratiquant l'autosurveillance glycémique capillaire.
Éléments conditionnant le SA : Spécifications techniques :	<p>Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel.</p> <p>Durée de garantie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - du lecteur : 4 ans - du capteur : 14 jours <p>En cas de panne, durant la période de garantie, un remplacement standard du lecteur défectueux par un lecteur neuf est assuré dans un délai de 3 jours ouvrés.</p>
Modalités de prescription et d'utilisation :	<p><u>Prescription :</u></p> <p>La prescription initiale du système FREESTYLE LIBRE doit être assurée par un diabétologue ou par un pédiatre expérimenté en diabétologie.</p> <p>Phase d'initiation :</p> <p>Avant prescription à long terme, les modalités de prise en charge devront permettre la mise à disposition du système FREESTYLE LIBRE pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Une période d'essai d'une durée minimale d'un mois pour tout patient candidat au système FREESTYLE LIBRE. Cette période doit permettre de sélectionner les patients capables d'utiliser FREESTYLE LIBRE et de porter le capteur. <p>Les critères d'arrêt peuvent notamment être liés au choix du patient et/ou de son entourage, à la mauvaise tolérance cutanée du capteur, à l'incapacité de porter sur soi un capteur en permanence.</p> <ul style="list-style-type: none"> - A l'issue de cette période d'essai, pour les patients poursuivant l'utilisation du système FREESTYLE LIBRE, une évaluation à 3 mois doit être effectuée afin d'envisager ou non la poursuite du système. <p>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).</p>

Renouvellement :

Le renouvellement est assuré par tout médecin.

Education spécifique du patient et/ou de leur entourage :

Avant prescription, les patients doivent avoir reçu une éducation spécifique leur permettant d'acquérir la maîtrise de l'application du capteur et d'apprendre à interpréter et utiliser les informations fournies par le système FREESTYLE LIBRE pour optimiser leur traitement. Le patient doit être également informé de la moindre fiabilité des résultats du système FREESTYLE LIBRE le premier jour de pose. Cette formation est assurée par un centre initiateur de pompe ou tout autre centre prenant en charge des patients diabétiques et impliqué dans les programmes d'éducation thérapeutique validés par les ARS¹. Il est indispensable d'organiser avec le patient et/ou son entourage cette autosurveillance glycémique avec la détermination de sa fréquence, des objectifs et des décisions thérapeutiques à prendre en fonction des résultats.

Modalités de prise en charge :

FREESTYLE LIBRE intègre un lecteur de glycémie capillaire. Sa prise en charge exclut celle d'un autre lecteur de glycémie capillaire. Les modalités de prise en charge du système FREESTYLE LIBRE devront permettre la mise à disposition dans le cadre d'une prescription de longue durée, des éléments du système FREESTYLE LIBRE : lecteur et capteur (durée de port de 14 jours), après une période initiale de 3 mois.

- La durée de port du capteur étant de 14 jours, le nombre total de capteurs à prendre en charge par an et par patient est limité à 28 capteurs.
- Dans les situations cliniques où le fabricant préconise la mesure de la glycémie capillaire, la prise en charge de bandelettes et de lancettes pour lecteur de glycémie capillaire doit être limitée à 100 bandelettes et 100 lancettes, par patient et par an.

Modalités d'utilisation :

La mesure du glucose interstitiel à l'aide de FREESTYLE LIBRE nécessite l'intervention du patient via un scan du lecteur sur le capteur, afin d'obtenir les valeurs de glucose. En cas de scan espacé (> 8 heures), les premières valeurs sont perdues. Ce dispositif est conçu pour remplacer la mesure de la glycémie capillaire, sauf dans les cas répertoriés ci-dessous ou le fabricant préconise d'utiliser un lecteur de glycémie capillaire pour vérifier les résultats du taux de glucose.

Ces différents cas sont les suivants :

- Lors des moments d'évolution rapide du taux de glucose, le taux de glucose interstitiel tel que mesuré par le capteur et rapporté comme étant actuel peut ne pas refléter précisément le taux de glycémie. Quand les taux de glucose sont en baisse rapide, les résultats du taux de glucose interstitiel mesurés avec le capteur peuvent être supérieurs aux taux de glycémie. A l'inverse, quand les taux de glucose sont en augmentation rapide, les résultats de taux de glucose interstitiel mesurés avec le capteur peuvent être inférieurs aux taux de glycémie.
- Afin de confirmer une hypoglycémie ou une hypoglycémie imminente telle que rapportée par le capteur.

¹ Deux décrets (D2010-904 et D2010-906) et deux arrêtés du 2 août 2010, fixant les modalités d'autorisation des programmes d'éducation thérapeutique du patient par les Agences régionales de santé et les compétences requises pour les dispenser, sont parus au JO du 4 août 2010.

Conformément à ces textes, tout programme d'éducation thérapeutique mis en œuvre doit faire l'objet d'une demande d'autorisation à l'ARS.

	<ul style="list-style-type: none"> - Si les symptômes ne correspondent pas au résultat du système FREESTYLE LIBRE. Les symptômes qui peuvent être dus à une glycémie basse ou élevée ne doivent pas être ignorés. <p>Aucune astreinte 24h/24h n'est nécessaire en cas de défaillance du système. Aucune maintenance préventive n'est nécessaire pour le système FREESTYLE LIBRE.</p>
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations
Population cible :	Environ 300 000 patients

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODELES ET REFERENCES

Produit	Références
FREESTYLE LIBRE - système flash d'autosurveillance du glucose - capteur	7153801
FREESTYLE LIBRE - système flash d'autosurveillance du glucose - lecteur	7154501

01.2. CONDITIONNEMENT

Le système est livré sous forme d'un kit lecteur et d'un kit capteur.

Le kit du lecteur comprend :

- 1 lecteur FREESTYLE LIBRE
- 1 câble USB
- 1 adaptateur électrique
- 1 guide de démarrage rapide
- 1 manuel d'utilisation

Le kit du capteur comprend :

- 1 capteur
- 1 applicateur de capteur
- 1 lingette imprégnée d'alcool
- la notice du produit

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

Mesure du glucose interstitiel dans le traitement des patients atteints d'un diabète de type 1 et de type 2 (adultes et enfants âgés d'au moins 4 ans) traités par insulinothérapie intensifiée (par pompe externe ou multi-injections).

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

L'autosurveillance de la glycémie par prélèvement capillaire (méthode de référence).

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR de FREESTYLE LIBRE.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe IIb, notification par British Standards Institute (n°597686), UK.

03.2. DESCRIPTION

Le Système flash d'autosurveillance du glucose interstitiel FREESTYLE LIBRE est composé de deux parties principales :

- un lecteur qui vise à obtenir les résultats de glucose interstitiel à partir du capteur par scan (balayage du lecteur au-dessus du capteur). Le scan peut être réalisé au-dessus des vêtements et nécessite une distance maximale de 4 cm entre le lecteur et le capteur pour obtenir les valeurs.

Le scan permet au lecteur d'afficher la valeur du glucose interstitiel, l'historique des 8 dernières heures et une flèche de tendance indiquant le sens et la vitesse de variation du glucose. Un rapport de variabilité du glucose peut être généré.

Le lecteur peut conserver environ 90 jours d'historique des données de taux de glucose, ainsi que les remarques saisies par l'utilisateur concernant ses activités quotidiennes, comme la prise d'insuline, l'ingestion de nourriture ou l'activité physique.

Ce lecteur permet également la mesure de la glycémie et de la cétonémie, sur prélèvement capillaire. Il fonctionne avec des électrodes de glycémie et de cétonémie FREESTYLE OPTIUM.

- un capteur inséré en sous-cutané par le patient à l'aide de l'applicateur de capteur sur la face postérieure du bras (uniquement). Il mesure et enregistre les résultats de glucose interstitiel.

Il comporte un filament stérile souple (0,4 mm d'épaisseur), qui est inséré sous la peau (à environ 5 mm), dans le liquide interstitiel. Le filament est relié à un petit disque (dimensions 30 mm × 5 mm) et un adhésif médical est utilisé pour maintenir le capteur sur la peau une fois inséré.

Le capteur peut être porté pendant un maximum de 14 jours. Il est résistant à l'eau, pendant 30 minutes jusqu'à un mètre de profondeur. Aucune calibration n'est préconisée par le fabricant pendant les 14 jours de port. Le fabricant précise également que le capteur peut être utilisé pour vérifier le taux de glucose au bout de 60 minutes après la pose.

Le capteur permet de collecter et de conserver les données de mesure du glucose générées automatiquement toutes les 15 minutes, avec une mémoire tampon de 8 heures. Ainsi, pour obtenir toutes les données du glucose sur une journée, le patient doit au minimum scanner son capteur toutes les 8 heures. En cas de scan plus espacé (> 8 heures), les premières données sont perdues.

La température de fonctionnement (lecteur et capteur) est située entre 10 et 45 degrés.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Mesure du glucose interstitiel.

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1. DONNEES SPECIFIQUES

L'étude IMPACT, non publiée². Il s'agit d'une étude ouverte, multicentrique (23 centres), contrôlée randomisée. L'objectif était d'évaluer à 6 mois l'impact de l'utilisation de FREESTYLE LIBRE sur le temps passé en hypoglycémie [nombre d'heures par jour < 70 mg/dL], par rapport à un groupe contrôle pratiquant l'autosurveillance glycémique (ASG) par prélèvement capillaire. Les patients analysés étaient des adultes diabétiques de type 1 sous multi-injections quotidiennes ou pompe à insuline (n=239) avec une HbA1c moyenne de 6,74 ± 0,56% (144/239 patients (60,3%) avaient une HbA1c < 7,0%).

Le temps passé en hypoglycémie était significativement inférieur dans le groupe FREESTYLE LIBRE par rapport au groupe contrôle (différence moyenne de -1,24 ± 0,239 heures/Jour (p<0,0001), à 6 mois).

Les résultats issus des analyses multiples en faveur de FREESTYLE LIBRE ont concerné le temps passé dans l'objectif glycémique (70 à 180 mg/dL) avec une différence moyenne de 1 ± 0,30 heures/jour (p=0,0006) entre les groupes à 6 mois, le temps passé en hyperglycémie (>240 mg/dL) avec une différence de - 0,37 ± 0,163 heures/jour (p=0,0247), le score total de satisfaction (questionnaire DTSQ : Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire) et le score de satisfaction relatif au traitement (Questionnaire DQoL : Diabetes Quality of Life).

Les résultats n'ayant pas montré de différence entre le groupe FREESTYLE LIBRE et le groupe contrôle ont concerné la réduction moyenne d'HbA1c à 3 et 6 mois, le temps passé en hyperglycémie > 180 et 300 mg/dL, les autres dimensions des scores DTSQ et DQoL ainsi que les scores HFS (Hypoglycaemia Fear Survey) et DDS (Diabetes Distress Screening).

Concernant le nombre de tests, dans le groupe intervention, le nombre moyen d'ASG est passé de 5,5 ± 2 tests / jour (entre 0 et 15 jours) à 0,6 ± 0,1 tests / jour à 6 mois. Le nombre moyen de scans a diminué de 18,5 ± 9,4 tests / jour à 14,5 ± 9,8 tests / jour à 6 mois.

Dans le groupe contrôle, le nombre moyen d'ASG est passé de 5,8 ± 1,7 tests / jour (entre 0 et 15 jours) à 5,6 ± 2,2 tests / jour à 6 mois. La durée de port du capteur dans le groupe FREESTYLE LIBRE (entre J15 et J208) était comprise entre 40% et 99%, avec une moyenne de 92,8 ± 7,3 %.

Cette étude est détaillée en Annexe.

L'étude REPLACE, non publiée³. Il s'agit d'une étude ouverte, multicentrique (26 centres), contrôlée randomisée. L'objectif était de comparer le taux d'HbA1c à 6 mois entre FREESTYLE LIBRE (n=149) et un groupe contrôle (n=75) pratiquant l'autosurveillance glycémique (ASG) par prélèvement capillaire. Les patients inclus étaient des adultes diabétiques de type 2 sous insuline (n=5/224 (2,2%) avec une insuline prandiale uniquement, n=207/224 (92,4%) avec une insuline prandiale et basale, et 12 patients (5,4%) sous pompe à insuline), avec une HbA1c comprise entre 7,5% et 12,0% (moyenne de 8,68%).

Les résultats n'ont pas indiqué de différence statistiquement significative entre les deux groupes en termes de réduction du taux d'HbA1c à 6 mois (moyenne de 0,03% ± 0,114, p=NS).

² Rapport d'étude IMPACT "Randomised Controlled Study to Evaluate the impact of novel glucose sensing technology on hypoglycaemia in Type 1 Diabetes"- 25 janvier 2016.

³ Rapport d'étude REPLACE « Randomised Controlled Study to Evaluate the impact of novel glucose sensing technology on HbA1c in type 2 diabetes" – 23 octobre 2015.

Concernant les questionnaires de qualité de vie, les résultats étaient en faveur de FREESTYLE LIBRE concernant le score total de satisfaction du questionnaire DTSQ (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire) et le score de satisfaction du questionnaire DQoL (Diabetes Quality of Life). Les autres dimensions du score DQoL et le questionnaire DDS (Diabetes Distress Screening) n'étaient pas différents entre les groupes.

Concernant le nombre de tests, dans le groupe intervention, le nombre moyen d'ASG était de $0,3 \pm 0,7$ tests/jour et le nombre moyen de scans de $8,3 \pm 4,3$ tests/jour (entre J15 et J208). Dans le groupe contrôle (n=51), le nombre moyen d'ASG était de $3,0 \pm 1,1$ tests/jour. La durée de port du capteur dans le groupe FREESTYLE LIBRE (entre J15 et J208) était comprise entre 48% et 99%, avec une moyenne de $88,7 \pm 9,2$ %.

Cette étude est détaillée en Annexe.

L'étude de Bailey et al.⁴ Il s'agit d'une étude prospective, non randomisée, multicentrique (4 centres aux Etats-unis) utilisant le dispositif FREESTYLE LIBRE en mode masqué.

L'objectif de cette étude était d'évaluer la performance en termes d'exactitude et de précision de FREESTYLE LIBRE par rapport aux valeurs de glycémie capillaire.

Au total, 75 patients adultes diabétiques de type 1 ou 2 traités par insulinothérapie ont été sélectionnés et la durée de suivi était de 14 jours.

Le critère de jugement principal était le pourcentage de paires de mesures (FREESTYLE LIBRE/ASG) retrouvées dans la zone A de la grille d'erreur de consensus (zone correspondant à des valeurs précises cliniquement sans aucun effet sur l'action clinique).

L'analyse a indiqué que 86,7% des résultats du dispositif FREESTYLE LIBRE se trouvaient dans la zone A de la grille d'erreur de consensus⁵ comparés aux résultats par prélèvement capillaire. Le premier jour d'utilisation, 72% des résultats se trouvaient dans la zone A de la grille d'erreur de consensus.

L'étude BEAGLE de Edge et al., non publiée⁶. Il s'agit d'une étude prospective, non randomisée, multicentrique (9 centres au Royaume-Uni) utilisant le dispositif FREESTYLE LIBRE en mode masqué.

L'objectif de cette étude était d'évaluer la précision de la mesure du dispositif FREESTYLE LIBRE chez les enfants lors d'une utilisation en ambulatoire.

Au total, 89 patients ont été inclus. Les patients étaient âgés de 4 à 17 ans, étaient diabétiques de type 1 ou 2 et étaient traités par insulinothérapie.

Le critère de jugement principal était le pourcentage de paires de mesures (FREESTYLE LIBRE/ASG) retrouvées dans la zone A de la grille d'erreur de consensus⁵ (zone correspondant à des valeurs précises cliniquement sans aucun effet sur l'action clinique).

L'analyse a indiqué que 83,8% des résultats du dispositif FREESTYLE LIBRE se trouvaient dans la zone A de la grille d'erreur de consensus comparés aux résultats par prélèvement capillaire.

04.1.1.2. MATERIOVIGILANCE

FREESTYLE LIBRE est commercialisé depuis septembre 2014. Dix-sept (17) déclarations de matériovigilance ont été notifiées à l'ANSM sur la période 2014 – 2015.

⁴ Bailey T., Bode B., Christiansen M., Klaff L., Alva S. et al. The performance and usability of a factory-Calibrate flash glucose monitoring system. *Diabetes Technol The.* 2015; 17(11).

⁵ Parkes JL et al, A new consensus Error Grid to evaluate the clinical Significance of inaccuracies in the measurement of blood glucose, *Diabetes Care* 23:1143-1148,2000.

⁶ Edge J.A., Acerini C., Campbell F., Hamilton-Sheild J., Moudiotis C. "Clinical accuracy evaluation of the freestyle libre flash glucose monitoring system when used by children and young people with diabetes".

Tableau : Nombre d'incidents déclarés à l'ANSM en fonction du nombre d'unités vendues

	Nombre d'incidents (lecteur + capteur)	Nombre d'unités « capteur » vendues
2014	3	5 166
2015	14	40 647

Les déclarations de matériovigilance étaient des réactions cutanées (n=9) et des discordances de résultats entre le scan et la glycémie capillaire (n=8). Le nombre de lecteurs vendus est de 17 174, y compris les échantillons (période de septembre 2014 à mai 2016).

La demande repose sur deux études cliniques spécifiques contrôlées randomisées (l'une spécifique des diabétiques de type 1 et l'autre des diabétiques de type 2) et deux études de performance. Ces données rapportent la faisabilité de l'utilisation de FREESTYLE LIBRE en termes de performance technique.

La première étude (IMPACT) évalue l'intérêt clinique de FREESTYLE LIBRE chez les patients adultes diabétiques de type 1 traités par insulinothérapie intensifiée (multi-injections ou pompe à insuline) avec une HbA1c moyenne de 6,74%. Le temps passé en hypoglycémie (< 70 mg/dl) était inférieur dans le groupe FREESTYLE LIBRE par rapport au groupe contrôle (différence moyenne de -1,24 heures/jour, à 6 mois). Il n'y avait pas de différence en termes de réduction moyenne d'HbA1c entre les groupes.

La deuxième étude clinique (REPLACE) porte sur une population de patients adultes diabétiques de type 2 sous insuline avec une HbA1c moyenne de 8,68%. Cette étude ne met pas en évidence de différence en termes de réduction du taux d'HbA1c à 6 mois. Cette étude n'était pas spécifique des patients traités par insulinothérapie intensifiée.

Dans ces deux études cliniques, les résultats issus des questionnaires de qualité de vie étaient en faveur de FREESTYLE LIBRE, en termes de satisfaction du patient.

Concernant les données de tolérance, les événements indésirables issus des études cliniques sont principalement liés à des réactions au niveau du site d'insertion du capteur (rash cutanés, infections, allergies, érythèmes, nécroses). Le nombre d'incidents déclarés dans le cadre d'une matériovigilance est faible.

Les données disponibles ne permettent pas d'évaluer l'impact de FREESTYLE LIBRE sur la fréquence des événements évités ni sur les conséquences de ceux-ci. Toutefois, la diminution du temps passé en hypoglycémie (<70mg/dL) et l'augmentation du temps passé dans l'objectif glycémique sont de nature à préserver le patient de la survenue d'hypoglycémies sévères. L'interprétation des résultats issus des critères secondaires des études était limitée, en raison de la multiplicité des critères évalués.

Le Conseil National Professionnel d'Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques et la Fédération Française des Diabétiques ont été auditionnés par la Commission. Ces derniers ont confirmé l'intérêt du système FREESTYLE LIBRE dans les indications et les conditions de prescription et d'utilisation définies. La moindre fiabilité des résultats du système FREESTYLE LIBRE le premier jour de pose a néanmoins été portée à la connaissance de la Commission.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE DIAGNOSTIQUE

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

Le traitement pharmacologique du contrôle glycémique du diabète de type 1 et du diabète de type 2 insulino-réquerant 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-injection ou par pompe à insuline externe repose notamment sur les préférences des patients.

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

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

La mesure du glucose interstitiel à l'aide de FREESTYLE LIBRE a pour particularité qu'elle nécessite l'intervention du patient via un scan du lecteur sur le capteur, afin d'obtenir les valeurs de glucose. En cas de scan espacé (> 8 heures), les premières valeurs sont perdues. Ce dispositif est conçu pour remplacer la mesure de la glycémie capillaire, sauf dans les cas répertoriés ci-dessous ou le fabricant préconise d'utiliser un lecteur de glycémie capillaire pour vérifier les résultats du taux de glucose.

Ces différents cas sont les suivants :

- Lors des moments d'évolution rapide du taux de glucose, le taux de glucose interstitiel tel que mesuré par le capteur et rapporté comme étant actuel peut ne pas refléter précisément le taux de glycémie. Quand les taux de glucose sont en baisse rapide, les résultats du taux de glucose interstitiel mesurés avec le capteur peuvent être supérieurs aux taux de glycémie. A l'inverse, quand les taux de glucose sont en augmentation rapide, les résultats de taux de glucose interstitiel mesurés avec le capteur peuvent être inférieurs aux taux de glycémie.
- Afin de confirmer une hypoglycémie ou une hypoglycémie imminente telle que rapportée par le capteur.
- Si les symptômes ne correspondent pas au résultat du système FREESTYLE LIBRE. Les symptômes qui peuvent être dus à une glycémie basse ou élevée ne doivent pas être ignorés.

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

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

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

Au vu des données, la Commission estime que FREESTYLE LIBRE a un intérêt dans la prise en charge du diabète et constitue un nouvel outil dans le cadre d'une autosurveillance du glucose, à partir des données de glucose interstitiel mais ne s'y substitue pas totalement.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données disponibles et compte tenu des avis émis par le Conseil National Professionnel d'Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques et la Fédération Française des Diabétiques, la Commission souligne l'intérêt du dispositif FREESTYLE LIBRE pour l'autosurveillance du glucose interstitiel, dans les indications et conditions d'utilisation retenues.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

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

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

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

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

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Les résultats de l'enquête Entred 2007-2010 ont permis d'estimer la population diabétique adulte à 2,4 millions en métropole. Cette estimation a été portée par l'InVS en 2013 à plus de 3 millions de patients traités.

Le diabète de type 2 est la forme la plus fréquente (92 %, soit 2,76 millions de personnes en métropole). Les patients diabétiques de type 2 traités par insulinothérapie représentent 17% des patients diabétiques de type 2 (soit 469 200 patients).

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

Les enfants représenteraient environ 12 000 personnes atteintes selon l'étude Entred ; ils sont principalement diabétiques de type 1.

La population totale diabétique de type 1 suivie est estimée à 170 000 patients. La population totale de patients diabétiques de type 2 insulino-traités est estimée à 470 000.

04.2.3. IMPACT

L'autosurveillance glycémique est assurée par les lecteurs de glycémie capillaire. Aucun dispositif de mesure par scan de la glycémie interstitielle n'est actuellement inscrit sur la LPPR.

Ce type de dispositif médical constitue un nouvel outil dans l'arsenal d'autosurveillance du diabète.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

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

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est suffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes :

Mesure du glucose interstitiel dans le traitement des patients atteints d'un diabète de type 1 ou de type 2 (adultes et enfants âgés d'au moins 4 ans) traités par insulinothérapie intensifiée (par pompe externe ou ≥ 3 injections par jour) et pratiquant une autosurveillance glycémique (ASG) pluriquotidienne ($\geq 3/j$).

Le système FREESTYLE LIBRE est réservé aux patients ayant reçu une éducation thérapeutique ainsi qu'une formation spécifique à l'utilisation du système flash d'autosurveillance du glucose interstitiel.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

Durée de garantie :

- du lecteur : 4 ans
- du capteur : 14 jours

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Prescription :

La prescription initiale du système FREESTYLE LIBRE doit être assurée par un diabétologue ou par un pédiatre expérimenté en diabétologie.

Phase d'initiation :

Avant prescription à long terme, les modalités de prise en charge devront permettre la mise à disposition du système FREESTYLE LIBRE pour :

- Une période d'essai d'une durée minimale d'un mois pour tout patient candidat au système FREESTYLE LIBRE. Cette période doit permettre de sélectionner les patients capables d'utiliser FREESTYLE LIBRE et de porter le capteur.

Les critères d'arrêt peuvent notamment être liés au choix du patient et/ou de son entourage, à la mauvaise tolérance cutanée du capteur, à l'incapacité de porter sur soi un capteur en permanence.

- A l'issue de cette période d'essai, pour les patients poursuivant l'utilisation du système FREESTYLE LIBRE, 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).

Renouvellement :

Le renouvellement est assuré par tout médecin.

Education spécifique du patient et/ou de leur entourage :

Avant prescription, les patients doivent avoir reçu une éducation spécifique leur permettant d'acquérir la maîtrise de l'application du capteur et d'apprendre à interpréter et utiliser les informations fournies par le système FREESTYLE LIBRE pour optimiser leur traitement. Le patient doit être également informé de la moindre fiabilité des résultats du système FREESTYLE LIBRE le premier jour de pose. Cette formation est assurée par un centre initiateur de pompe ou tout autre centre prenant en charge des patients diabétiques et impliqué dans les programmes d'éducation thérapeutique validés par les ARS⁷. Il est indispensable d'organiser avec le patient et/ou son entourage cette autosurveillance glycémique avec la détermination de sa fréquence, des objectifs et des décisions thérapeutiques à prendre en fonction des résultats.

Modalités de prise en charge :

FREESTYLE LIBRE intègre un lecteur de glycémie capillaire. Sa prise en charge exclut celle d'un autre lecteur de glycémie capillaire. Les modalités de prise en charge du système FREESTYLE LIBRE devront permettre la mise à disposition dans le cadre d'une prescription de longue durée, des éléments du système FREESTYLE LIBRE : lecteur et capteur (durée de port de 14 jours), après une période initiale de 3 mois.

- La durée de port du capteur étant de 14 jours, le nombre total de capteurs à prendre en charge par an et par patient est limité à 28 capteurs.
- Dans les situations cliniques où le fabricant préconise la mesure de la glycémie capillaire, la prise en charge de bandelettes et de lancettes pour lecteur de glycémie capillaire doit être limitée à 100 bandelettes et 100 lancettes, par patient et par an.

Modalités d'utilisation

La mesure du glucose interstitiel à l'aide de FREESTYLE LIBRE nécessite l'intervention du patient via un scan du lecteur sur le capteur, afin d'obtenir les valeurs de glucose. En cas de scan espacé (> 8 heures), les premières valeurs sont perdues. Ce dispositif est conçu pour remplacer la mesure de la glycémie capillaire, sauf dans les cas répertoriés ci-dessous où le fabricant préconise d'utiliser un lecteur de glycémie capillaire pour vérifier les résultats du taux de glucose.

Ces différents cas sont les suivants :

- Lors des moments d'évolution rapide du taux de glucose, le taux de glucose interstitiel tel que mesuré par le capteur et rapporté comme étant actuel peut ne pas refléter précisément le taux de glycémie. Quand les taux de glucose sont en baisse rapide, les résultats du taux de glucose interstitiel mesurés avec le capteur peuvent être supérieurs aux taux de glycémie. A l'inverse, quand les taux de glucose sont en augmentation rapide, les résultats de taux de glucose interstitiel mesurés avec le capteur peuvent être inférieurs aux taux de glycémie.
- Afin de confirmer une hypoglycémie ou une hypoglycémie imminente telle que rapportée par le capteur.
- Si les symptômes ne correspondent pas au résultat du système FREESTYLE LIBRE. Les symptômes qui peuvent être dus à une glycémie basse ou élevée ne doivent pas être ignorés.

Aucune astreinte 24h/24h n'est nécessaire en cas de défaillance du système.

Aucune maintenance préventive n'est nécessaire pour le système FREESTYLE LIBRE.

⁷ Deux décrets (D2010-904 et D2010-906) et deux arrêtés du 2 août 2010, fixant les modalités d'autorisation des programmes d'éducation thérapeutique du patient par les Agences régionales de santé et les compétences requises pour les dispenser, sont parus au JO du 4 août 2010.

Conformément à ces textes, tout programme d'éducation thérapeutique mis en œuvre doit faire l'objet d'une demande d'autorisation à l'ARS.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR RETENU

Autosurveillance glycémique par lecteur de glycémie capillaire seul.

06.2. NIVEAU D'ASA

La Commission souligne que le confort du patient et l'amélioration de sa qualité de vie due à la diminution des glycémies capillaires par piqure au bout des doigts sont améliorés avec le système FREESTYLE LIBRE.

La Commission s'est prononcée pour une amélioration modérée du service attendu (ASA III) de FREESTYLE LIBRE par rapport à l'autosurveillance glycémique par lecteur de glycémie capillaire seul.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans.

08 POPULATION CIBLE

La population rejointe du dispositif FREESTYLE LIBRE a été estimée à partir d'une analyse des données individuelles de remboursement de dépenses de santé⁸.

Les critères de sélection étaient les suivants :

- au moins un traitement par insuline remboursé dans l'année 2015 (code ATC: A10A)

Associé à

- au moins une bandelette pour lecteur de glycémie capillaire remboursée dans l'année 2015 (codes LPPR : 1173487, 1136894, 1186722, 1180441, 1187408, 1177611, 1179337, 1172861).

Les résultats ont montré que le nombre d'individus insulinotraités et utilisateurs de bandelettes pour lecteur de glycémie capillaire en 2015 était de :

- 288 963 lorsqu'au moins 1095 bandelettes étaient remboursées (reflétant une consommation moyenne journalière de 3 bandelettes ou plus).
- 136 127 lorsqu'au moins 1460 bandelettes étaient remboursés (reflétant une consommation moyenne journalière de 4 bandelettes ou plus).
- 72 540 lorsqu'au moins 1825 bandelettes étaient remboursés (reflétant une consommation moyenne journalière de 5 bandelettes ou plus).

⁸ Il s'agit de la base de données de l'Assurance Maladie DCIR (données de consommation inter-régimes) qui regroupent notamment les données de soins de ville remboursés aux bénéficiaires en France.

En considérant que le remboursement individuel reflète l'utilisation réelle du produit et que la fréquence d'utilisation de bandelettes pour lecteur de glycémie capillaire est liée à celle des injections d'insuline, on peut estimer que le nombre de patients réalisant au minimum 3 injections d'insuline par jour serait d'environ 300 000 par an.

ANNEXE I

DONNEES CLINIQUES

Référence	Etude IMPACT – Non publiée Rapport d'étude "Randomised Controlled Study to Evaluate the impact of novel glucose sensing technology on hypoglycaemia in Type 1 Diabetes"
Type de l'étude	Etude contrôlée randomisée multicentrique ouverte
Date et durée de l'étude	Inclusion des patients entre septembre 2014 et janvier 2015
Objectif de l'étude	Comparer à 6 mois l'impact de l'utilisation de FREESTYLE LIBRE sur le temps passé en hypoglycémie [nombre d'heures par jour < 70 mg/dL], chez les patients diabétiques de type 1 bien contrôlés (HbA1c ≤ 7,5%) par rapport à un groupe contrôle pratiquant l'autosurveillance glycémique par prélèvement capillaire.
METHODE	
Critères de sélection	<p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Age ≥ 18 ans - Patients diabétiques de type 1 diagnostiqués depuis au moins 5 ans avant l'inclusion dans l'étude et suivant leur traitement actuel depuis minimum 3 mois avant l'inclusion - Sous insulinothérapie intensifiée depuis au moins 6 mois (multi-injections quotidiennes ou pompe), - HbA1c ≤ 7.5% (sans hypoglycémies non ressenties) - Pratiquant au moins 3 tests capillaires/jour sur les 2 mois minimum avant l'inclusion - Patients capables d'utiliser le dispositif FREESTYLE LIBRE - Patients proactifs et capables de modifier leur traitement. <p>Critères de non inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypoglycémies non ressenties (consignée dans les notes du patient ou après avis de l'investigateur) - Patient sous insuline animale - Patient sous traitement stéroïde oral en raison d'une maladie chronique ou aigue - Hypersensibilité cutanée connue à des produits contenant des adhésifs - Patient utilisant un dispositif de mesure de mesure en continue du glucose (MCG) ou prévoyant d'en utiliser - Patient utilisant un capteur relié à une pompe - Femmes enceintes ou allaitantes - Patients sous dialyse, patients utilisant un stimulateur cardiaque ou patient ayant eu un infarctus du myocarde dans les 6 mois précédent l'étude.
Cadre et lieu de l'étude	23 centres (5 en Allemagne, 6 en Autriche, 3 en Espagne, 6 aux Pays-Bas, 3 en Suède)
Produits étudiés	FREESTYLE LIBRE, lecteur + capteurs (groupe intervention) FREESTYLE LITE ou FREESTYLE OPTIUM, lecteur + bandelettes (groupe témoin)
Critère de jugement principal	Nombre d'heures par jour passées en hypoglycémie (<70 mg/dL) entre les groupes FREESTYLE LIBRE et autosurveillance glycémique (ASG) par prélèvement capillaire.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	<u>Données sur l'équilibre glycémique</u> Temps passé dans l'objectif glycémique : 70 à 180 mg/dL <u>HbA1c</u> Différence d'HbA1c entre les groupes à 6 mois <u>Hypoglycémies</u> Nombre et durée des hypoglycémies (<70mg/ dL).

	<p>Nombre et durée des hypoglycémies sévères (hypoglycémies nécessitant l'aide d'une tierce personne et/ou une hospitalisation)</p> <p><u>Hyperglycémies</u></p> <p>Nombre et durée des hyperglycémies (>180 mg/dL; > 240 mg/dL ; > 300 mg/dL)</p> <p><u>Paramètres physiques et biologiques</u></p> <p>Poids corporel et Indice de Masse Corporelle (IMC)</p> <p>Taux de cholestérol et de triglycérides à jeun</p> <p>Tension artérielle</p> <p><u>Satisfaction et Qualité de Vie</u></p> <p>Questionnaire utilisateur (patients du bras interventionnel et professionnels de santé)</p> <p>Mesures de la Qualité de vie : (DTSQ⁹/DQoL¹⁰/DDS¹¹/HFS¹²)</p> <p><u>Utilisation des données du capteur</u></p> <p>Exposition : définie comme la durée de port du capteur, exprimée en pourcentage.</p> <p><u>Nombre de tests</u></p> <p>Nombre de tests de glycémie capillaire réalisés par jour</p> <p>Nombre de scans réalisés avec le lecteur du dispositif FREESTYLE LIBRE</p> <p><u>Tolérance</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Effets secondaires (événements cardiaques aigus inclus), épisodes d'hypoglycémie sévère ; acidocétose et hyperglycémie • Signes et symptômes au site d'insertion. Si le symptôme au site d'insertion était reporté comme sévère et durait plus de quelques jours ou nécessitait une intervention médicale autre qu'un traitement sans prescription, l'évènement était classé en évènement indésirable.
Taille de l'échantillon	<p>En estimant le taux de perdus de vue à 20%, un total de 224 patients randomisés est nécessaire afin d'obtenir un minimum de 178 patients (89 dans le groupe contrôle et 89 dans le groupe FREESTYLE LIBRE). Cet effectif est nécessaire pour détecter une différence de 30% du temps passé en hypoglycémie (0,3 heures/jour à une moyenne de 1,0 heure/jour) entre les groupes, avec une puissance de 80% et un risque de première espèce de 0,05. Un maximum de 35% patients sous pompe devait être recruté.</p>
Méthode de randomisation	<p>Randomisation selon un ratio 1 :1 (méthode « Biased Coin Minimisation »). Aucune autre information sur la méthode de randomisation.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>Toutes les analyses à 3 ou 6 mois mesurant une variation entre la phase initiale et à 3 ou 6 mois, ont été effectuées en utilisant un modèle de covariance (ANCOVA) mesurant les différences entre les mesures de base et les mesures à 3 ou 6 mois pour les différents groupes en incluant la méthode d'administration de l'insuline (multi-injections quotidiennes ou pompe), le centre d'étude et les valeurs démographiques initiales comme covariables. Les intervalles de confiance (IC) ont été calculés.</p> <p>L'analyse du critère principal a été réalisée sur la population FAS, Full Analysis Set.</p> <p>L'analyse des critères secondaires a été réalisée sur la population FAS et/ou per protocole (PP).</p> <p>L'analyse de la tolérance a été réalisée sur le nombre de patients inclus.</p> <p>Une valeur du p <0,05 était considérée comme statistiquement significative.</p>
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	<p>328 patients diabétiques sélectionnés. Sur ces 328 patients, 87 ont arrêté prématurément l'étude (n=61 pour non-conformité aux critères d'inclusion ; n=9 pour retrait du consentement ; n= 8 pour autres raisons ; n=1 décision de l'investigateur, n=3 sujets recrutés dans le sous-groupe des patients sous pompe après arrêt du recrutement dans ce sous-groupe (capacité maximale atteinte), n=2 pour écart au protocole, n=2 pour non-observance avec le</p>

⁹Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire : 8 questions sur une échelle de 0 à 6, score élevé = satisfaction élevée.

¹⁰ Diabetes Quality of Life : 46 items (échelle de 0 à 5).

¹¹ Diabetes Distress Screening

¹² Hypoglycaemia fear survey

	<p>dispositif et n=1 pour des problèmes techniques). Deux cent cinquante-deux (252) patients ont intégré la phase initiale de l'étude au cours de laquelle le dispositif FREESTYLE LIBRE était porté en mode masqué par tous les participants (pendant 2 semaines, avant la randomisation). A la fin de cette phase, 241 patients ont été randomisés (n=121 dans le groupe contrôle ASG et n=120 dans le groupe intervention FREESTYLE LIBRE). Onze patients ont arrêté prématurément l'étude (n=3 pour un arrêt de l'étude sur décision du promoteur, n=2 pour non-conformité aux critères d'inclusion ; n=2 pour retrait de consentement ; n=1 décision de l'investigateur ; n=1 pour des problèmes techniques ; n=2 pour non-observance avec le dispositif). Deux patientes ont été exclues de l'analyse (une patiente dans chaque groupe) en raison de leurs grossesses (critère d'exclusion). L'analyse (en FAS) a été réalisée sur 239 patients.</p>																																																																																
Durée du suivi	6 mois (208 jours)																																																																																
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<p>Age moyen (\pm écart type) : 43,7 (\pm 13,9) ans Ancienneté moyenne du diabète (\pm écart type) : 22 (\pm 12) ans HbA1c moyenne : 6,74% (\pm 0,56%), avec 144/239 patients (60,3%) avec une HbA1c < 7,0% La majorité des patients n=161 (67,4%) était sous multi-injections quotidiennes d'insuline et 78 patients (32,6%) avaient un traitement par pompe à insuline. Hypoglycémies sévères les 12 derniers mois (\geq1) :25/239 (10,5%) dont 15 dans le groupe contrôle. Comparabilité entre les groupes sur les critères évalués non renseignée.</p>																																																																																
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Le temps passé en hypoglycémie (<70 mg/dL) était significativement réduit dans le groupe FREESTYLE LIBRE par rapport au groupe contrôle ASG avec une différence moyenne de -1,24 \pm 0,239 heures/jour (p<0,0001), à 6 mois.																																																																																
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Critères étudiés</th> <th>FREESTYLE LIBRE</th> <th>ASG</th> <th>Différence moyenne \pmSD [IC 95%]</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">HbA1c</td> </tr> <tr> <td>HbA1c à 3 mois (%)</td> <td>6,85 \pm 0,65</td> <td>6,92 \pm 0,67</td> <td>-0,06 \pm 0,054 [-0,17-0,04]</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>HbA1c à 6 mois (%)</td> <td>6,94 \pm 0,65</td> <td>6,95 \pm 0,66</td> <td>0,00 \pm 0,059 [-0,11-0,12]</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Objectif glycémique : temps passé dans l'objectif glycémique (70 à 180 mg/dL)</td> </tr> <tr> <td>A 3 mois (h/j)</td> <td>16,0 \pm 2,8</td> <td>14,3 \pm 3,1</td> <td>1,6 \pm 0,30 [1,0- 2,2]</td> <td><0,0001</td> </tr> <tr> <td>A 6 mois (h/j)</td> <td>15,8 \pm 2,9</td> <td>14,6 \pm 2,9</td> <td>1,0 \pm 0,30 [0,5-1,6]</td> <td>0,0006</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Hypoglycémies (<70mg/dL)</td> </tr> <tr> <td>Nb épisodes / jour</td> <td>1,32 \pm 0,81</td> <td>1,69 \pm 0,83</td> <td>-0,45 \pm 0,089</td> <td><0,0001</td> </tr> <tr> <td>Tps moyen (h/j)</td> <td>2,03 \pm 1,93</td> <td>3,27 \pm 2,58</td> <td>-1,24 \pm 0,239</td> <td><0,0001</td> </tr> <tr> <td>Hypoglycémie sévère (%)</td> <td>2 (1,7)</td> <td>4(3,3)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Hyperglycémies : temps passé en hyperglycémie à 6 mois (h/j)</td> </tr> <tr> <td>>180 mg/dL</td> <td>6,16 \pm 3,05</td> <td>6,08 \pm 3,20</td> <td>0,19 \pm 0,33</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>> 240 mg/dL</td> <td>1,67 \pm 1,36</td> <td>2,06 \pm 1,61</td> <td>-0,37 \pm 0,163</td> <td>0,0247</td> </tr> <tr> <td>> 300 mg/dL</td> <td>0,34 \pm 0,46</td> <td>0,44 \pm 0,54</td> <td>-0,11 \pm 0,06</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Paramètres physiques et biologiques</td> <td colspan="4">Pas de différence significative entre les groupes en termes de poids corporel, IMC, pression artérielle systolique et diastolique, cholestérol, LDL, HDL et triglycérides.</td> </tr> </tbody> </table> <p>Satisfaction et Qualité de Vie :</p> <ul style="list-style-type: none"> Questionnaire DTSQ (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire) : score total de satisfaction amélioré dans le groupe FREESTYLE LIBRE (n=103) par rapport au groupe ASG (n=86) : différence moyenne de 6,1 [4,4 ; 7,7] (p<0,0001). Fréquence perçue des hyperglycémies améliorée dans le groupe FREESTYLE LIBRE (n=119) par rapport au groupe ASG (n=120) : différence moyenne de -1,0 [-1,4 ; -0,6] (p<0,0001) Les autres dimensions du score (fréquence perçue des hypoglycémies) ne sont pas significativement différentes entre les deux groupes 	Critères étudiés	FREESTYLE LIBRE	ASG	Différence moyenne \pm SD [IC 95%]	p	HbA1c					HbA1c à 3 mois (%)	6,85 \pm 0,65	6,92 \pm 0,67	-0,06 \pm 0,054 [-0,17-0,04]	NS	HbA1c à 6 mois (%)	6,94 \pm 0,65	6,95 \pm 0,66	0,00 \pm 0,059 [-0,11-0,12]	NS	Objectif glycémique : temps passé dans l'objectif glycémique (70 à 180 mg/dL)					A 3 mois (h/j)	16,0 \pm 2,8	14,3 \pm 3,1	1,6 \pm 0,30 [1,0- 2,2]	<0,0001	A 6 mois (h/j)	15,8 \pm 2,9	14,6 \pm 2,9	1,0 \pm 0,30 [0,5-1,6]	0,0006	Hypoglycémies (<70mg/dL)					Nb épisodes / jour	1,32 \pm 0,81	1,69 \pm 0,83	-0,45 \pm 0,089	<0,0001	Tps moyen (h/j)	2,03 \pm 1,93	3,27 \pm 2,58	-1,24 \pm 0,239	<0,0001	Hypoglycémie sévère (%)	2 (1,7)	4(3,3)	-	-	Hyperglycémies : temps passé en hyperglycémie à 6 mois (h/j)					>180 mg/dL	6,16 \pm 3,05	6,08 \pm 3,20	0,19 \pm 0,33	NS	> 240 mg/dL	1,67 \pm 1,36	2,06 \pm 1,61	-0,37 \pm 0,163	0,0247	> 300 mg/dL	0,34 \pm 0,46	0,44 \pm 0,54	-0,11 \pm 0,06	NS	Paramètres physiques et biologiques	Pas de différence significative entre les groupes en termes de poids corporel, IMC, pression artérielle systolique et diastolique, cholestérol, LDL, HDL et triglycérides.			
Critères étudiés	FREESTYLE LIBRE	ASG	Différence moyenne \pm SD [IC 95%]	p																																																																													
HbA1c																																																																																	
HbA1c à 3 mois (%)	6,85 \pm 0,65	6,92 \pm 0,67	-0,06 \pm 0,054 [-0,17-0,04]	NS																																																																													
HbA1c à 6 mois (%)	6,94 \pm 0,65	6,95 \pm 0,66	0,00 \pm 0,059 [-0,11-0,12]	NS																																																																													
Objectif glycémique : temps passé dans l'objectif glycémique (70 à 180 mg/dL)																																																																																	
A 3 mois (h/j)	16,0 \pm 2,8	14,3 \pm 3,1	1,6 \pm 0,30 [1,0- 2,2]	<0,0001																																																																													
A 6 mois (h/j)	15,8 \pm 2,9	14,6 \pm 2,9	1,0 \pm 0,30 [0,5-1,6]	0,0006																																																																													
Hypoglycémies (<70mg/dL)																																																																																	
Nb épisodes / jour	1,32 \pm 0,81	1,69 \pm 0,83	-0,45 \pm 0,089	<0,0001																																																																													
Tps moyen (h/j)	2,03 \pm 1,93	3,27 \pm 2,58	-1,24 \pm 0,239	<0,0001																																																																													
Hypoglycémie sévère (%)	2 (1,7)	4(3,3)	-	-																																																																													
Hyperglycémies : temps passé en hyperglycémie à 6 mois (h/j)																																																																																	
>180 mg/dL	6,16 \pm 3,05	6,08 \pm 3,20	0,19 \pm 0,33	NS																																																																													
> 240 mg/dL	1,67 \pm 1,36	2,06 \pm 1,61	-0,37 \pm 0,163	0,0247																																																																													
> 300 mg/dL	0,34 \pm 0,46	0,44 \pm 0,54	-0,11 \pm 0,06	NS																																																																													
Paramètres physiques et biologiques	Pas de différence significative entre les groupes en termes de poids corporel, IMC, pression artérielle systolique et diastolique, cholestérol, LDL, HDL et triglycérides.																																																																																

	<ul style="list-style-type: none"> • Questionnaire DQoL (Diabetes Quality of Life), le score de satisfaction relatif au traitement a été amélioré pour les patients du groupe FREESTYLE LIBRE : différence moyenne de $-0,24 \pm 0,049$ ($p < 0,0001$), les autres dimensions du score (impact du traitement, inquiétude globale, inquiétude liée à la maladie, inquiétude sociale, impact du traitement) ne sont pas significativement différentes entre les deux groupes. • Les questionnaires HFS (hypoglycemia Fear Survey) et DDS (Diabetes Distress Screening) n'ont pas montré de différence entre les deux groupes. <p><u>Utilisation des données du capteur</u> L'exposition entre (J15 et J208) était comprise entre 40% et 99%, avec une moyenne de $92,8 \pm 7,3$ [95,2%].</p> <p><u>Nombre de tests par jour :</u> Dans le groupe intervention : le nombre moyen d'ASG est passé de $5,5 \pm 2$ tests / jour (entre 0 et 15 jours) à $0,6 \pm 0,1$ tests / jour à 6 mois. Le nombre moyen de scans est passé de $18,5 \pm 9,4$ tests / jour à $14,5 \pm 9,8$ tests / jour à 6 mois. Dans le groupe contrôle : nombre moyen de d'ASG est passé de $5,8 \pm 1,7$ tests / jour (entre 0 et 15 jours) à $5,6 \pm 2,2$ tests / jour à 6 mois.</p>																																													
Effets indésirables	124/328 patients (37,8%) ont eu 276 évènements indésirables (EI) dont 10 graves, non liés au dispositif.																																													
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>FREESTYLE LIBRE (n = 119)</th> <th>ASG (n = 120)</th> <th>Non FAS (n=89)</th> <th>Total (n = 328)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nombre total (%) de patients présentant un évènement indésirable (EI)</td> <td>62 (52,1%)</td> <td>60 (50,0%)</td> <td>2 (2,2%)</td> <td>124 (37,8%)</td> </tr> <tr> <td>Nombre total d'EI</td> <td>137</td> <td>136</td> <td>3</td> <td>276</td> </tr> <tr> <td>Nombre total de patients avec un EI grave (%)</td> <td>5 (4,2%)</td> <td>4 (3,3%)</td> <td>0</td> <td>9 (2,7%)</td> </tr> <tr> <td>Nombre total d'EI graves</td> <td>5</td> <td>5</td> <td></td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Nombre de patients (%) avec un EI lié au dispositif</td> <td>10 (8,4%)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>10 (3,0%)</td> </tr> <tr> <td>Nombre d'EI liés au dispositif</td> <td>13</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>Nombre de patients (%) ayant arrêté l'étude pour cause d'EI</td> <td>6 (5,0%)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>6 (1,8)</td> </tr> <tr> <td>Nombre total d'EI conduisant à l'arrêt de l'étude</td> <td>7</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>7</td> </tr> </tbody> </table>		FREESTYLE LIBRE (n = 119)	ASG (n = 120)	Non FAS (n=89)	Total (n = 328)	Nombre total (%) de patients présentant un évènement indésirable (EI)	62 (52,1%)	60 (50,0%)	2 (2,2%)	124 (37,8%)	Nombre total d'EI	137	136	3	276	Nombre total de patients avec un EI grave (%)	5 (4,2%)	4 (3,3%)	0	9 (2,7%)	Nombre total d'EI graves	5	5		10	Nombre de patients (%) avec un EI lié au dispositif	10 (8,4%)	0	0	10 (3,0%)	Nombre d'EI liés au dispositif	13	0	0	13	Nombre de patients (%) ayant arrêté l'étude pour cause d'EI	6 (5,0%)	0	0	6 (1,8)	Nombre total d'EI conduisant à l'arrêt de l'étude	7	0	0	7
		FREESTYLE LIBRE (n = 119)	ASG (n = 120)	Non FAS (n=89)	Total (n = 328)																																									
	Nombre total (%) de patients présentant un évènement indésirable (EI)	62 (52,1%)	60 (50,0%)	2 (2,2%)	124 (37,8%)																																									
	Nombre total d'EI	137	136	3	276																																									
	Nombre total de patients avec un EI grave (%)	5 (4,2%)	4 (3,3%)	0	9 (2,7%)																																									
	Nombre total d'EI graves	5	5		10																																									
	Nombre de patients (%) avec un EI lié au dispositif	10 (8,4%)	0	0	10 (3,0%)																																									
	Nombre d'EI liés au dispositif	13	0	0	13																																									
Nombre de patients (%) ayant arrêté l'étude pour cause d'EI	6 (5,0%)	0	0	6 (1,8)																																										
Nombre total d'EI conduisant à l'arrêt de l'étude	7	0	0	7																																										
10 patients ont eu 13 évènements indésirables considérés comme liés au dispositif (3 légers, 4 modérés et 6 sévères). Les évènements indésirables sévères étaient les suivants : 1 allergie, 4 symptômes liés au site d'insertion du capteur, 1 érythème. Au total 6 patients sont sortis prématurément de l'étude.																																														
Remarques	Méthode de randomisation non renseignée. Analyses multiples sans ajustement du risque α . Absence d'informations sur la comparabilité des groupes.																																													

Référence	Etude REPLACE (Clinical Study Report) – non publiée “Randomised Controlled Study to Evaluate the impact of Novel Glucose Sensing Technology on HbA1c in type 2 Diabetes”.
Type de l'étude	Etude ouverte contrôlée randomisée multicentrique
Date et durée de l'étude	Inclusion des patients entre le 13 mars 2014 et le 15 octobre 2014. Etude de 6 mois avec une phase de 6 mois supplémentaires pour les patients du groupe interventionnel.
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité sur l'équilibre glycémique de FREESTYLE LIBRE chez les patients diabétiques de type 2 en comparaison à l'autosurveillance glycémique par prélèvement capillaire.
METHODE	
Critères de sélection	<p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Age \geq 18 ans - Diabète de type 2 sous insuline depuis minimum 6 mois avant l'inclusion dans l'étude et patients suivant son traitement actuel depuis minimum 3 mois avant l'inclusion - Sous insulinothérapie : <ul style="list-style-type: none"> ▪ au moins une injection d'insuline prandiale /jour ; ▪ ou au moins une injection d'insuline prandiale /jour + au moins une injection d'insuline basale /jour ; ▪ ou sous pompe à insuline. - HbA1c \geq7,5% et \leq12,0% - Pratiquant au moins 10 tests capillaires/semaine sur les 2 mois minimum avant l'inclusion - Patients capables d'utiliser le dispositif FREESTYLE LIBRE - Patients proactifs et capables de modifier leur traitement <p>Critères de non inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient sous insuline biphasique ou sous insuline basale seule - Patient sous insuline animale - Patient sous traitement stéroïde oral en raison d'une maladie chronique ou aigue - Hypersensibilité cutanée connue à des produits contenant des adhésifs - Patient participant à une autre étude avec un médicament ou un dispositif pouvant modifier la glycémie ou le contrôle de la glycémie - Patient utilisant un dispositif de mesure de mesure en continu du glucose (MCG), ayant utilisé ce type de dispositif dans les 4 derniers mois ou prévoyant d'en utiliser. - Dose journalière d'insuline $>$1,75 ui/kg à l'entrée dans l'étude - Maladie concomitante pouvant affecter la sécurité du patient : maladie coronaire instable, fibrose kystique, trouble psychiatrique grave ou autre situation médicale non contrôlée - Femmes enceintes ou allaitantes - Patients sous dialyse, patients utilisant un stimulateur cardiaque ou patient ayant eu un infarctus du myocarde dans les 6 mois précédent l'étude. - Patients ayant eu une hypoglycémie sévère (ayant nécessité une prise en charge hospitalière), une acidocétose diabétique ou une hyperglycémie hyperosmolaire dans les 6 derniers mois.
Cadre et lieu de l'étude	26 centres (10 en Allemagne, 8 en France et 8 en Grande Bretagne)
Produits étudiés	FREESTYLE LIBRE, lecteur + capteurs (groupe intervention) FREESTYLE LITE ou FREESTYLE OPTIUM, lecteur + bandelettes (groupe témoin)

Critère de jugement principal	Comparer le taux d'HbA1c à 6 mois entre les 2 groupes.
Critères de jugement secondaires	<p><u>Données sur l'équilibre glycémique</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Temps passé dans la cible 70 à 180 mg/dL <p><u>HBA1c</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Proportion de patients ayant une réduction d'HbA1c $\geq 0,5\%$ par rapport à l'inclusion - Proportion de patients atteignant un niveau d'HbA1c $\leq 7,5\%$ - Différence d'HbA1c entre les groupes à 3 mois <p><u>Hypoglycémies</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Nombre et durée des hypoglycémies (<70mg/ dL ; <55 mg/dL ; <45 mg/dL) <p><u>Hyperglycémies</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Nombre et durée des hyperglycémies (>180 mg/dL ; > 240 mg/dL) <p><u>Paramètres physiques et biologiques</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Poids corporel et Indice de Masse Corporelle (IMC) - Taux de cholestérol et de triglycérides à jeun - Tension artérielle <p><u>Satisfaction et Qualité de Vie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Questionnaire de satisfaction (patients et professionnels de santé) - Mesures de la Qualité de vie (DQoL/DDS/DTSQs/DTSQc) <p><u>Nombre de tests</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Nombre de tests de glycémie capillaire réalisés - Nombre de scans réalisés avec FREESTYLE LIBRE <p><u>Utilisation des données du capteur</u></p> <p>Exposition : définie comme la durée de port du capteur, exprimée en pourcentage.</p> <p><u>Analyse de la tolérance</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Effets secondaires (événements cardiaques aigus inclus). - Signes et symptômes au site d'insertion.
Taille de l'échantillon	<p>Un total de 165 patients (55 dans le groupe contrôle et 110 dans le groupe interventionnel) a été défini comme nécessaire et suffisant pour détecter une différence de 0,35% de l'HbA1c à 6 mois (jour 194) entre les groupes – différence qui a été considérée comme cliniquement significative.</p> <p>Ce calcul du nombre de sujets nécessaires a pris en compte une puissance de 90%, un risque de première espèce de 0,05. Afin d'obtenir 165 sujets évaluable, un total de 210 patients a été jugé nécessaire (taux de perdus de vue estimé à 20%).</p>
Méthode de randomisation	Randomisation en 2 groupes selon le ratio 2 :1 (FREESTYLE LIBRE/ASG). Randomisation assistée par ordinateur (IWRS).
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Critère de jugement principal :</u> Analyse en intention de traiter. Test d'ANCOVA</p> <p><u>Critères de jugement secondaires :</u> Analyse en intention de traiter et/ou en per protocole. Test d'ANCOVA</p>
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	<p>Entre 13 mars 2014 et 15 Octobre 2014, 302 patients diabétiques de type 2 ont été sélectionnés pour une inclusion dans l'étude ; 240 patients ont intégré la phase initiale de l'étude REPLACE (phase initiale de 14 jours au cours de laquelle un dispositif FREESTYLE LIBRE était porté en mode masqué par tous les participants ; cela permettait de recueillir pour chaque patient, avant la randomisation, différentes données dont les données de variabilité du glucose). A la fin de cette phase, 224 patients ont été randomisés dans le groupe contrôle ASG (n=75) ou dans le groupe intervention FREESTYLE LIBRE (n=149). Aucun patient n'a été exclu de l'analyse. L'analyse (en ITT – Intention de Traiter) a été réalisée sur 224 patients.</p>
Durée du suivi	6 mois (208 jours) puis possibilité de continuer l'étude 6 mois supplémentaires en ouvert pour les patients du bras intervention uniquement (FREESTYLE LIBRE)

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<p>Age moyen 59,2 ans ($\pm 10,3$), 123/149 patients (82,6%) ≥ 50 ans. HbA1c moyenne à l'inclusion 8,68% $\pm 1,00$. Ancienneté moyenne du diabète (\pm écart type) : 17 (± 8) ans Durée de traitement sous insuline : 9 (± 6) ans Fréquence d'ASG/jour : 3,7 $\pm 1,30$ La majorité des patients était sous injections d'insuline (n=5/224 (2,2%) insuline prandiale uniquement, n=207/224 (92,4%) insuline prandiale + basale) et 12 patients (5,4%) avaient un traitement par pompe à insuline. Hypoglycémie sévère les 12 derniers mois (≥ 1) : 6/224 (2,7%), dans le groupe intervention. Comparabilité entre les groupes sur les critères évalués non renseignée.</p>																																																																										
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<p>Pas de différence significative entre les deux groupes en terme de réduction du taux d'HbA1c à 6 mois (p=0,8222) Différence moyenne de 0,03% $\pm 0,114$ IC 95% [-0,20 ; 0,25] : - Groupe FREESTYLE LIBRE : -0,29 $\pm 0,069$% - Groupe autosurveillance glycémique capillaire : - 0,31 $\pm 0,095$ %</p>																																																																										
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	<table border="1" data-bbox="456 712 1410 1503"> <thead> <tr> <th>Critères étudiés</th> <th>FREESTYLE LIBRE</th> <th>ASG</th> <th>Différence moyenne</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Hypoglycémies (<70mg/dL)</td> </tr> <tr> <td>Nb épisodes /jour à 6 mois</td> <td>0,38 $\pm 0,45$</td> <td>0,53 $\pm 0,59$</td> <td>-0,16 $\pm 0,065$</td> <td>0,0164</td> </tr> <tr> <td>Tps moyen (h/j) à 6 mois</td> <td>0,59 $\pm 0,82$</td> <td>0,99 $\pm 1,29$</td> <td>-0,47 $\pm 0,134$</td> <td><0,0001</td> </tr> <tr> <td>Hypoglycémie sévères (%)</td> <td>3 (2,0)</td> <td>1 (1,3)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td colspan="5">HbA1c</td> </tr> <tr> <td>Réduction moyenne à 3 mois</td> <td>-0,44 $\pm 0,062$</td> <td>-0,40 $\pm 0,085$</td> <td>-0,04 $\pm 0,102$ [-0,25-0,16]</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>% de patients avec HbA1c $\leq 7,5$ % à 6 mois</td> <td>14,8</td> <td>22,7</td> <td>-</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Objectif glycémique : temps passé dans l'objectif glycémique (70 à 180 mg/dL)</td> </tr> <tr> <td>A 6 mois (h/j)</td> <td>13,6 $\pm 4,6$</td> <td>13,2 $\pm 4,9$</td> <td>0,2 [-1,0 ; 1,3]</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Hyperglycémies (> 180mg/dl)</td> </tr> <tr> <td>Nb épisodes/jour à 6 mois</td> <td>2,6 $\pm 0,7$</td> <td>2,4 $\pm 0,7$</td> <td>0,2 $\pm 0,10$</td> <td>0,0260</td> </tr> <tr> <td>Tps moyen (h/j) à 6 mois</td> <td>9,8 $\pm 4,8$</td> <td>9,8 $\pm 5,4$</td> <td>0,3 $\pm 0,63$</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Paramètres physiques et biologiques</td> <td colspan="4">Pas de différence significative entre les groupes en termes de poids corporel, IMC, PAS, cholestérol, LDL, HDL et triglycérides entre phase initiale et fin d'étude. Différence en terme de pression artérielle diastolique (p=0,0171).</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Résultats aux questionnaires de satisfaction (DTSQ, DQoL, DDS)</u> - Questionnaire DTSQ (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*) : score total de satisfaction amélioré dans le groupe FREESTYLE LIBRE (n=149) par rapport au groupe ASG (n=7) : différence moyenne ajustée de 4,1 [2,5 ; 5,6] (p<0,001). - Questionnaire DQoL (Diabetes Quality of Life**), le score de satisfaction relatif au traitement a été amélioré pour les patients du groupe FREESTYLE LIBRE : différence moyenne ajustée de -0,2 $\pm 0,07$ (p=0,0259). Les autres dimensions des scores DTSQ, DQoL et DDS n'ont pas montré de différence significative entre les deux groupes. Utilisation des données du capteur L'exposition entre (J15 et J208) était comprise entre 48% et 99%, avec une moyenne de 88,7 $\pm 9,2$ [90,7%]. Nombre de tests de glycémie capillaire réalisés et nombre de scans réalisés avec FREESTYLE LIBRE Analyse en per protocole sur la période de traitement (jour 15 à 208)</p>					Critères étudiés	FREESTYLE LIBRE	ASG	Différence moyenne	p	Hypoglycémies (<70mg/dL)					Nb épisodes /jour à 6 mois	0,38 $\pm 0,45$	0,53 $\pm 0,59$	-0,16 $\pm 0,065$	0,0164	Tps moyen (h/j) à 6 mois	0,59 $\pm 0,82$	0,99 $\pm 1,29$	-0,47 $\pm 0,134$	<0,0001	Hypoglycémie sévères (%)	3 (2,0)	1 (1,3)	-	-	HbA1c					Réduction moyenne à 3 mois	-0,44 $\pm 0,062$	-0,40 $\pm 0,085$	-0,04 $\pm 0,102$ [-0,25-0,16]	NS	% de patients avec HbA1c $\leq 7,5$ % à 6 mois	14,8	22,7	-	NS	Objectif glycémique : temps passé dans l'objectif glycémique (70 à 180 mg/dL)					A 6 mois (h/j)	13,6 $\pm 4,6$	13,2 $\pm 4,9$	0,2 [-1,0 ; 1,3]	NS	Hyperglycémies (> 180mg/dl)					Nb épisodes/jour à 6 mois	2,6 $\pm 0,7$	2,4 $\pm 0,7$	0,2 $\pm 0,10$	0,0260	Tps moyen (h/j) à 6 mois	9,8 $\pm 4,8$	9,8 $\pm 5,4$	0,3 $\pm 0,63$	NS	Paramètres physiques et biologiques	Pas de différence significative entre les groupes en termes de poids corporel, IMC, PAS, cholestérol, LDL, HDL et triglycérides entre phase initiale et fin d'étude. Différence en terme de pression artérielle diastolique (p=0,0171).			
Critères étudiés	FREESTYLE LIBRE	ASG	Différence moyenne	p																																																																							
Hypoglycémies (<70mg/dL)																																																																											
Nb épisodes /jour à 6 mois	0,38 $\pm 0,45$	0,53 $\pm 0,59$	-0,16 $\pm 0,065$	0,0164																																																																							
Tps moyen (h/j) à 6 mois	0,59 $\pm 0,82$	0,99 $\pm 1,29$	-0,47 $\pm 0,134$	<0,0001																																																																							
Hypoglycémie sévères (%)	3 (2,0)	1 (1,3)	-	-																																																																							
HbA1c																																																																											
Réduction moyenne à 3 mois	-0,44 $\pm 0,062$	-0,40 $\pm 0,085$	-0,04 $\pm 0,102$ [-0,25-0,16]	NS																																																																							
% de patients avec HbA1c $\leq 7,5$ % à 6 mois	14,8	22,7	-	NS																																																																							
Objectif glycémique : temps passé dans l'objectif glycémique (70 à 180 mg/dL)																																																																											
A 6 mois (h/j)	13,6 $\pm 4,6$	13,2 $\pm 4,9$	0,2 [-1,0 ; 1,3]	NS																																																																							
Hyperglycémies (> 180mg/dl)																																																																											
Nb épisodes/jour à 6 mois	2,6 $\pm 0,7$	2,4 $\pm 0,7$	0,2 $\pm 0,10$	0,0260																																																																							
Tps moyen (h/j) à 6 mois	9,8 $\pm 4,8$	9,8 $\pm 5,4$	0,3 $\pm 0,63$	NS																																																																							
Paramètres physiques et biologiques	Pas de différence significative entre les groupes en termes de poids corporel, IMC, PAS, cholestérol, LDL, HDL et triglycérides entre phase initiale et fin d'étude. Différence en terme de pression artérielle diastolique (p=0,0171).																																																																										

	<p>Groupe FREESTYLE (n=128)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nombre moyen de tests glycémiques : $0,3 \pm 0,7$ tests/jour - Nombre moyen de scans : $8,3 \pm 4,3$ tests/jour <p>Groupe contrôle (n=51)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nombre moyen de test glycémique : $3,0 \pm 1,1$ tests/jour <p>Au cours des 14 premiers jours, dans le groupe intervention, le nombre moyen de tests glycémiques était de $3,8 \pm 1,4$ tests/jour. Il était de $4 \pm 1,4$ tests/jour dans le groupe contrôle. Pendant les deux premières semaines de FREESTYLE LIBRE, les patients ont réalisé une moyenne de $9,5 \pm 6,1$ scans/jours.</p>				
Effets indésirables		FREESTYLE LIBRE (n = 149)	ASG (n = 75)	Non randomisés (n=78)	Total (n = 302)
	Nombre total (%) de patients présentant un évènement indésirable (EI)	114 (76.5)	47 (62.7)	4 (5.1%)	165 (54.6%)
	Nombre total d'EI	336	179	5	520
	Nombre de patients (%) avec un EI lié au dispositif d'étude	6 (4.0)	0	0	6 (2.0)
	Nombre d'EI liés au dispositif d'étude	9	0	0	9
	Interruption de l'étude pour cause d'EI n (%)	2 (1.3)	2 (2.7)	0	4 (1.8)
	Nombre de patient avec un EI grave (%)	16 (10.7)	12 (16.0)	1 (1.3%)	29 (9.6%)
	Nombre total d'EI graves	20	22	2	44
	Dont EI graves liés au dispositif	0	0	0	0
	<p>165/302 patients (54,6%) ont eu 520 évènements indésirables (EI) dont 44 graves (29 patients), non liés au dispositif. Trois décès non liés au dispositif. Au total, 6 patients ont eu 9 évènements considérés comme liés au dispositif (2 rash cutanés, 2 infections au niveau du site d'insertion du capteur, 1 allergie, 1 réaction au niveau du site d'insertion, 1 érythème, 1 nécrose sur le site d'insertion). Un patient est sorti de l'étude précocement.</p>				
Remarques	<p>Analyses multiples sans ajustement du risque α. Absence d'informations sur la comparabilité des groupes.</p>				