

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

AVIS DE LA CNEDiMts

28 janvier 2020

Faisant suite à l'examen du 19/11/2019, la CNEDiMts a adopté un projet d'avis le 03/12/2019.

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 14/01/2020. La CNEDiMts a adopté l'avis le 28/01/2020.

CONCLUSIONS

DBLG1, Système de boucle semi-fermée dédié à la gestion automatisée du diabète de type 1

Demandeur : DIABELOOP (France)

Fabricant : DIABELOOP (France)

Les modèles et références proposés par le demandeur (cf. page 4)

Indications retenues :	Patients diabétiques de type 1 adultes dont l'équilibre glycémique préalable est insuffisant (taux d'HbA1c \geq 8%) en dépit d'une insulinothérapie intensive bien conduite par perfusion sous-cutanée continue d'insuline (pompe externe) pendant plus de 6 mois et d'une autosurveillance glycémique pluriquotidienne (\geq 4/j).
Service Attendu (SA) :	Suffisant
Comparateur(s) retenu(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.
Amélioration du SA :	ASA de niveau III (modérée)
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	3 ans

Données analysées :	<ul style="list-style-type: none"> Une étude (étude SP7) multicentrique (12 centres), comparative en <i>cross-over</i>, contrôlée, randomisée, réalisée en ouvert. L'objectif était de comparer l'efficacité et la sécurité du système DBLG1 (groupe boucle semi-fermée) par rapport à une insulinothérapie par pompe à insuline associée à la mesure
---------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

du taux de glucose interstitiel (groupe boucle ouverte) pendant 12 semaines. Les patients inclus étaient des patients diabétiques adultes de type 1 depuis au moins deux ans, vivant dans une zone couverte par un réseau GSM « Global system for mobile communication », avec une HbA1c \leq 10%, des besoins en insuline \leq 50 UI/j et traités par pompe à insuline externe depuis au moins 6 mois. La diminution du ressenti des hypoglycémies (score Gold $>$ 4) et les hypoglycémies sévères ayant conduit à des convulsions ou à une perte de conscience au cours des 12 derniers mois, étaient des critères d'exclusion.

- Une étude (étude SP6.2) multicentrique (9 centres), comparative en *cross-over*, contrôlée, randomisée, réalisée en ouvert. L'objectif était d'évaluer la non-infériorité du contrôle glycémique nocturne avec le système DBLG1 (boucle semi-fermée), par rapport à une insulinothérapie par pompe à insuline externe associée à la mesure du taux de glucose interstitiel (groupe boucle ouverte), en situations de sédentarité, de repas exceptionnels et d'activité physique pendant 3 jours, dans un contexte hospitalier ou en semi-ambulatoire, la gestion du traitement étant assurée par une infirmière munie d'un kit d'urgence et d'un système lui permettant de suivre à distance les données du patient. Les patients inclus étaient des patients diabétiques adultes de type 1 avec une HbA1c comprise entre 7,5 et 9,5%, et traités par pompe à insuline externe depuis au moins 6 mois.
- Une étude de performance (DBLG1-RD-2019) dont l'objectif était d'évaluer la pertinence des décisions prises par le modèle qualifié par le demandeur de « machine learning physiologique » par rapport au modèle qualifié de « système expert » chez 56 patients pendant l'étude SP7.

Éléments

conditionnant le SA :

- **Spécifications techniques :** Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
Garantie du système DBLG1 : 4 ans, hors consommables.
- **Modalités de prescription et d'utilisation :** Les modalités de prescription et d'utilisation du système DBLG1 sont mentionnées en page 23 à 25 du présent avis.

Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription : La Commission subordonne le renouvellement d'inscription du système DBLG1 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.

Population cible : La population cible est difficile à estimer par manque de données dans la population visée. Au vu des données disponibles, la Commission considère qu'elle peut être estimée au maximum à 7 300 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 DBLG1 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 a 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

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

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

Référence	Descriptif
KITG1-FR DBLG1 System	Kit d'initiation (Starter Kit)
CONSO-DBLG1-FR	Consommables pour la pompe à insuline Kaleido (Vicentra) et le CGM Dexcom G6 (Dexcom)
K6610 (DK006)	Top-up Kit 6mm/5cm (diamètre 6mm-longueur 5cm) Consommables pour pompe Kaleido (30 jours)
K6611(DK001)	Top-up Kit 6mm/30cm (diamètre 6mm-longueur 30cm) Consommables pour pompe Kaleido (30 jours)
K6910 (DK009)	Top-up Kit 9mm/5cm (diamètre 9mm-longueur 5cm) Consommables pour pompe Kaleido (30 jours)
K6911 (DK002)	Top-up Kit 9mm/30cm (diamètre 9mm-longueur 30cm) Consommables pour pompe Kaleido (30 jours)
STS-GS-003 (GL001)	G6 Dexcom Kit Sensor G6 Capteurs Dexcom G6 (30 jours)
STT-GS-003 (GL003)	Dexcom Transmitter G6 Transmetteur Dexcom G6 (3 mois)
ALGO-DBLG1-FR	Abonnement à la licence d'utilisation de l'algorithme du système DBLG1 – version 1.3.0 du 16/05/2019 (mensuel)

01.2. CONDITIONNEMENT

Kit d'initiation (Starter Kit)

1 boîte comprenant :

- 2 pompes à insuline Kaleido (Vicentra), 1 inserteur Kaleido, 1 kit de chargement Kaleido ;
- 1 Terminal (Sony XZ1) avec une carte SIM intégrée, 1 chargeur terminal, 1 câble USB terminal ;
- 1 transmetteur Dexcom G6 ;
- 1 notice d'utilisation.

Consommables pour pompe Kaleido (Vicentra)

1 boîte comprenant (30 jours) :

10 dispositifs de perfusion (avec canule de diamètre de 6 ou 9 mm), 10 cartouches à insuline (avec tubulure de 5 ou 30 cm), 10 seringues de remplissage, 10 aiguilles, 10 compresses imprégnées, 10 patchs dermiques, 10 patchs de pompe.

Consommables pour Dexcom G6 (Dexcom)

- Capteur : pack non stérile de 3 capteurs unitaires stériles (30 jours) ;
- Transmetteur : conditionnement unitaire (à remplacer tous les 3 mois).

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

Patients diabétiques de type 1 adultes dont l'équilibre glycémique préalable est insuffisant (taux d'HbA1c \geq 8%) en dépit d'une insulinothérapie intensive bien conduite par perfusion sous-cutanée continue d'insuline (pompe externe) pendant plus de 6 mois, ou en l'absence d'autre alternative thérapeutique, et d'une autosurveillance glycémique pluriquotidienne (\geq 4/j).

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUE(S)

Les comparateurs revendiqués par le demandeur sont les suivants :

« Systèmes de régulation classiques de la glycémie (dits en boucle ouverte), composés d'une pompe à insuline externe et d'un capteur de mesure du taux de glucose interstitiel (CGM) utilisés seuls ».

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du système DBLG1.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT ET PRESTATION ASSOCIEE

03.1. MARQUAGE CE

Terminal mobile et logiciel DBLG1 (fabriqué par Diabeloop) :

Classe IIb, notification par TÜV Rheinland LGA Products GmbH (n°0197), Allemagne.

Pompe à insuline externe KALEIDO (fabriqué par Vicentra) :

Classe IIb, notification par LRQA (n°0088), Royaume-Uni.

Capteur et transmetteur G6 (fabriqué par Dexcom) :

Classe IIb, notification par BSI (n°0086), Royaume-Uni.

03.2. DESCRIPTION

Le système DBLG1 est composé de 3 éléments connectés entre eux par Bluetooth Low Energy (BLE) :

- **Un système de mesure en continu du glucose interstitiel** (G6, Dexcom) composé d'un capteur et d'un transmetteur ;
- **Une pompe à insuline** avec tubulure externe (Kaleido, Vicentra) ;
- **Un terminal mobile** (smartphone android Sony XZ1) qui héberge notamment le logiciel DBLG1 (version 1.3.0 du 16/05/2019).

Par ailleurs, ce système propose une interface de visualisation des données du patient (courbes de glucose interstitiel) nommée **YourLoops**. Ces données sont envoyées par le terminal DBLG1 au serveur, automatiquement via une carte SIM dédiée à la communication entre objets connectés. En l'absence de connexion, l'historique des données est stocké, et renvoyé lorsque la connexion mobile est rétablie. Les données sont envoyées au serveur sous format JSON propriétaire, via HTTPS et un tunnel crypté IPsec en AES-128.

Une distance maximale de 2 mètres entre chaque composant du système (capteur/transmetteur, pompe à insuline et terminal mobile) est nécessaire.

Les caractéristiques techniques du capteur/transmetteur, du terminal mobile et de la pompe à insuline sont mentionnées dans le tableau 1.

Tableau 1 - Caractéristiques techniques des composants du système DBLG1

	Capteur / transmetteur G6 (Dexcom)	Pompe à insuline Kaleido (Vicentra)	Terminal mobile
Durée d'utilisation	Capteur : 10 jours (jetable) Transmetteur : 3 mois (jetable)	Cartouche à insuline (200 UI), dispositif de perfusion et patches (dermique et pompe) : 3 jours (jetables) Corps de la pompe : Batterie rechargeable	Batterie rechargeable
Batterie	NA	Batterie Lithium-ions 260 mAh	Batterie Lithium-ions 2700 mAh
Cycle de vie de la batterie	NA	Corps de la pompe : > 3 jours à charge pleine	Entre 2,5 et 3 jours
Durée de vie	Durée d'utilisation	4 ans	4 ans
Temps de charge	NA	2 heures (au minimum)	Chargement toutes les nuits recommandé
Dimensions	Capteur / transmetteur : 47,5 x 30,5 x 15,2 mm	12,5 x 50 x 35 mm	73,4 x 148 x 7,4 mm
Poids	Capteur / transmetteur : 28,35 grammes	19 grammes	156 grammes
Protection contre la pénétration	IP 28 (immersion dans l'eau jusqu'à 2,4 m pendant 24h)	IP 68 (étanche à l'eau à 1 m de profondeur pendant 1h)	IP 22 (protection contre toute projection d'eau tombant verticalement)

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 le terminal mobile ; aucune calibration n'est nécessaire. Une durée jusqu'à 30 minutes peut être nécessaire pour permettre au terminal mobile de reconnaître le capteur. Pendant les 2 premières heures après la pose du capteur (phase d'initialisation), aucune valeur de glucose interstitiel n'est visualisée dans le terminal mobile ; 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 avec tubulure externe Kaleido, Vicentra

La pompe Kaleido est une pompe à insuline réutilisable, avec tubulure extérieure, qui se colle sur le corps à l'aide de patches au niveau de l'abdomen, les fessiers ou l'avant-bras. Elle s'utilise avec les insulines à action rapide Humalog et Novorapid U100. Le bolus maximal de cette pompe est limité à 20 UI¹.

Les spécifications techniques de la pompe Kaleido ne sont pas en conformité avec les spécifications techniques des pompes à insuline, portables et programmables avec tubulure extérieure mentionnées sous descriptions génériques de la LPPR. Le tableau de correspondance des différentes spécifications techniques requises est détaillé en Annexe II. Les données et l'état de la pompe à insuline (niveau de batterie, niveau du réservoir à insuline, débit de base et bolus en cours, date d'expiration de la cartouche) sont affichés et pilotés par le terminal mobile. Ces données sont communiquées toutes les 10 secondes au terminal mobile.

Après chaque utilisation de la pompe, il est nécessaire de changer le site de perfusion.

Terminal mobile DBLG1

Le terminal mobile fait office d'interface patient. Il permet de :

- Visualiser les informations de glucose interstitiel, l'insuline et l'état du système ;
- Contrôler la pompe à insuline ;
- Centraliser les alarmes ou toute demande éventuelle de resucrage que le système proposera en cas de risque d'hypoglycémie significatif (selon le système) ;
- Indiquer les repas ou activités physiques.

En cas de coupure d'alimentation du terminal mobile sur une période donnée, l'historique n'inclut pas les données manquantes sur cette période.

Il héberge :

- Le logiciel de supervision général : au démarrage du terminal, ce logiciel valide que le système fonctionne correctement (notamment la communication Bluetooth) ;
- Le logiciel DBLG1 (version 1.3.0 du 16/05/2019), qui permet la connexion des 3 dispositifs du système (terminal-capteur/transmetteur-pompe).

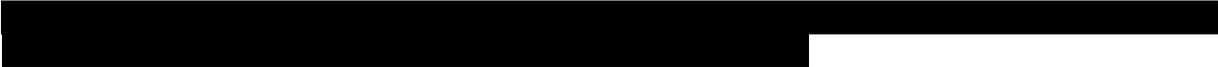
Le logiciel DBLG1 est constitué de 4 briques algorithmiques qui visent à piloter automatiquement la pompe à insuline ou proposer des recommandations :

- La brique « sécurité / Hypo Minimizer », intégrant un algorithme déterministe, indépendante des autres briques et prenant uniquement en compte le poids et la dose totale d'insuline quotidienne du patient, afin de s'assurer de l'absence d'hypoglycémie.
- La brique intitulée par le fabricant « machine learning physiologique » qui vise à prédire l'évolution de la glycémie et calculer la dose optimale d'insuline. Cette brique a une structure et des équations prédéfinies. Elle intègre un algorithme génétique qui est un algorithme d'optimisation ayant une capacité à s'adapter à partir des données du patient sur un historique de 48 heures de données. Les données d'entrée sont la valeur de glucose interstitiel, la délivrance d'insuline et les glucides ingérés. Ce module intègre 15 paramètres pour prédire l'évolution de la glycémie dont les principaux sont les caractéristiques du temps d'action de l'insuline et des glucides, les paramètres de sensibilité à l'insuline, la production endogène et la consommation de glucose.

Cette étape est enrichie d'un dispositif visant à tester sa fiabilité (superviseur).



¹ De ce fait, cette pompe ne répond pas aux spécifications techniques de la description générique des pompes à insuline définie à la LPPR (les spécifications techniques de la description générique imposent un bolus allant *a minima* de 0,1 à 25 UI)

- 
- La brique qualifiée par le fabricant de « système expert » qui intervient uniquement si le test de fiabilité réalisé par le superviseur n'est pas positif sur une des 3 métriques. Ce module est constitué d'un algorithme déterministe qui prend le relai et propose des actions correctrices, soit automatiques, soit par le biais d'alertes auprès du patient.
 - La brique qualifiée par le fabricant « auto-apprentissage long terme » qui permet d'ajuster les deux premières étapes à partir de plusieurs semaines de données. Ce module intègre un algorithme déterministe permettant un affinage de paramètres à partir de règles établies par le fabricant. Deux paramètres physiologiques du patient sont pris en compte : les ratio-repas et la sensibilité à l'insuline du patient (besoin basal en insuline), en fonction de l'heure de la journée.

Le terminal mobile (smartphone android Sony XZ1) est verrouillé ; il ne peut fonctionner qu'avec la pompe à insuline Kaleido (les 2 pompes fournies dans le kit sont identifiables par leur couleur) et le capteur/transmetteur G6.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Système de boucle semi-fermée dédié à la gestion automatisée du diabète de type 1.

Le capteur mesure toutes les 5 minutes le glucose interstitiel qui est transmis au terminal mobile. Ce terminal mobile vise à piloter automatiquement la pompe à insuline (sauf pour les bolus, injections d'insuline au moment des repas qui doivent être validées par le patient) ou proposer des recommandations (resucrage notamment), à partir des données du capteur, des données historiques du patient, de la pompe à insuline et des données rentrées par le patient (données relatives aux repas, au resucrage et à l'activité physique).

03.4. ACTES(S) ET PRESTATION(S) ASSOCIE(ES)

L'utilisation du système DBLG1 ne nécessite pas la création d'un nouvel acte spécifique.

Les prestations techniques sont définies selon 3 forfaits :

- **Forfait de formation technique initiale**

Formation technique à l'utilisation du système DBLG1.

La formation technique initiale du patient peut être faite par l'intervenant infirmier du prestataire ou un pharmacien d'officine, sur prescription du centre initiateur, si cette formation n'est pas réalisée par le centre initiateur. L'intervenant doit être formé à l'insulinothérapie ou "environnement médical" (formation validée par des experts cliniciens) et formé techniquement aux pompes à insuline par les fabricants. Il doit également participer au moins une fois par an à une formation continue sur les pompes.

La formation technique initiale a pour objectif d'assurer la maîtrise technique de l'utilisation du système en toute sécurité et est réalisée en plusieurs temps.

La prise en charge est assurée dans la limite d'un forfait par système DBLG1.

La formation technique initiale du patient doit contenir :

1. L'apprentissage du fonctionnement du système dans sa globalité avec ses fonctions simples et avancées incluant le fonctionnement de chacun de ses composants (système de mesure en continu du glucose interstitiel, pompe à insuline, terminal

mobile intégrant le logiciel DBLG1), ainsi que de l'utilisation de la plateforme YourLoops ;

2. L'évaluation des connaissances à l'issue de la mise sous DBLG1 ;
3. L'utilisation des consommables et la connaissance des règles de sécurité ;
4. L'attitude face aux alarmes et aux pannes du matériel ;
5. L'entretien courant du matériel ;
6. Les précautions d'utilisation ;
7. Les possibilités de port de la pompe et du capteur ;
8. Les connaissances de la procédure d'astreinte médicale avec notamment les différents numéros de téléphone, le schéma de remplacement et le kit d'urgence.

Cette formation technique initiale peut avoir lieu :

- chez le prestataire ou le pharmacien d'officine ;
- au domicile du patient ;
- au centre initiateur.

Cette formation technique initiale est suivie d'une évaluation des connaissances. Si cette évaluation est réalisée par le prestataire ou le pharmacien d'officine, un retour de l'information au prescripteur est nécessaire.

- Forfait de location du système (pompe et terminal mobile), d'abonnement à la licence (logiciel DBLG1) et prestation de suivi du patient

Le demandeur propose la mise à disposition du système sous forme de forfait comprenant la location de la pompe et du terminal mobile avec un abonnement pour l'accès au logiciel et la prestation de suivi.

Cette prestation comprend au minimum :

- la fourniture de la notice d'utilisation du matériel et d'un livret patient comprenant les coordonnées du prestataire ou le pharmacien d'officine et décrivant le contenu de la prestation ;
- la récupération, le nettoyage, la décontamination et la révision technique de la pompe selon les recommandations du fabricant ;
- le retour d'informations écrit au prescripteur sur le suivi des patients et les incidents ainsi que le compte rendu de toutes les interventions ;
- un rappel régulier de la formation technique initiale du patient ainsi que la vérification du bon fonctionnement de la pompe, du capteur et du terminal.

La formation est suivie d'une évaluation par le prestataire ou le pharmacien d'officine et d'un retour de l'information au prescripteur.

Ce suivi continu, réalisé par l'intervenant infirmier du prestataire ou le pharmacien d'officine, doit comprendre :

1. L'évaluation des connaissances du patient au début de la formation ainsi qu'à la fin ;
2. La reprise point par point de la formation technique initiale, en faisant refaire les manipulations par le patient ;
3. Le rappel des règles de sécurité ;
4. La reprise de ce qui n'a pas été compris ;
5. La vérification du terminal, de son bon entretien et la bonne connaissance par le patient de son fonctionnement ;
6. La vérification de la pompe, son bon entretien ;
7. La vérification du système de mesure du glucose interstitiel, de son bon entretien ;
8. La vérification que le patient a toujours son schéma de remplacement, ainsi que la date de péremption de l'insuline, du stylo et du kit d'urgence.

Le prestataire ou le pharmacien d'officine consulte les données du patient sur la plateforme afin de détecter tout problème technique. Il vérifie la bonne transmission des données techniques sur la période.

Le rappel aura lieu à 3 mois suivant la date d'installation, puis tous les 6 mois soit chez le prestataire ou pharmacien d'officine, soit au domicile du patient, ou selon toute autre modalité de télésanté autorisée, le cas échéant, pour les volets du suivi pour lesquels le suivi à distance est possible. Cette intervention est justifiée au domicile pour les personnes ayant des difficultés à se déplacer et pour permettre la formation technique continue des personnes de l'entourage (dont l'intervention est nécessaire dans le traitement) et ayant également des difficultés à se déplacer.

Tous les six mois, dans le cadre du compte rendu de visite de l'infirmier du prestataire ou du pharmacien d'officine, un récapitulatif complet de la consommation mensuelle des dispositifs de perfusion et des capteurs par le patient est transmis au médecin prescripteur et au patient.

- Forfait journalier pour les consommables (G6, Dexcom : capteurs et transmetteurs ; Pompe Kaleido, Vicentra : dispositifs de perfusion, cartouches à insuline, seringues de remplissage, aiguilles, compresses imprégnées, et patches)

Assistance technique

Selon le demandeur, le kit étant fourni avec 2 pompes, le patient garde une autonomie relative d'environ 48 heures sans avoir à revenir à son schéma de remplacement (insuline à action rapide et stylo d'insuline). Le prestataire communiquera au patient les numéros de téléphone spécifiques à contacter pour l'assistance technique (24H/24, 7j/7). La société Diabeloop intervient en support des prestataires si nécessaire mais pas directement auprès du patient.

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

- Deux études cliniques spécifiques du système DBLG1 sont fournies dans le dossier.

L'étude SP7 (protocole et rapports fournis), publiée (Benhamou PY *et al.*²).

Cette étude est multicentrique (n=12), comparative en *cross-over*, contrôlée, randomisée, réalisée en ouvert. L'objectif était de comparer l'efficacité et la sécurité du système DBLG1 (groupe boucle semi-fermée BF) par rapport à une insulinothérapie par pompe à insuline associée à la mesure du taux de glucose interstitiel (groupe boucle ouverte BO) pendant 12 semaines. Cette étude est détaillée en Annexe.

Les patients inclus étaient des patients diabétiques adultes de type 1 depuis au moins deux ans, vivant dans une zone couverte par un réseau GSM « Global system for mobile communication », avec une HbA1c ≤ 10%, des besoins en insuline ≤ 50 UI/j et traités par pompe à insuline externe depuis au moins 6 mois. La diminution du ressenti des

² Benhamou PY, Franc S, Reznik Y, Thivolet C, Schaepelynck P, Renard E et al. Closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes in real-life conditions: a 12-week multicentre, open-label randomised controlled crossover trial. *Lancet Digit Health*. 2019 ; 1: e17-25.

hypoglycémies (score Gold > 4) et les hypoglycémies sévères ayant conduit à des convulsions ou à une perte de conscience au cours des 12 derniers mois, étaient des critères d'exclusion.

Le système évalué était composé :

- d'un capteur de mesure du taux de glucose interstitiel (CGM) **Dexcom G5** ;
- d'un terminal mobile (Smartphone android Motorola XT1762) intégrant **l'algorithme DBLG1 (version v2017.04.20)** ;
- et d'une pompe à insuline externe réutilisable avec tubulure extérieure (**Cellnovo durant la 1^{ère} période et Kaleido durant la 2^{ème} période du cross-over**). En raison des incidents techniques liés à l'utilisation de la pompe Cellnovo, le protocole a été amendé afin de remplacer la pompe Cellnovo par la pompe Kaleido durant la 2^{ème} période.

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

Les patients assignés dans le groupe boucle semi-fermée (BF) avec le système DBLG1 étaient **admis à l'hôpital pendant 48 heures afin de recevoir une formation sur le système par une infirmière et un ingénieur Diabeloop, puis rejoignaient leur domicile. Une astreinte 24/24h était assurée par une infirmière et un ingénieur.** Des visites étaient programmées aux semaines 1, 3, 6, 9 et 12, afin de permettre le téléchargement des données du capteur ou du terminal mobile.

Pendant la période de *wash out*, les patients utilisaient la pompe à insuline et étaient autorisés à utiliser leurs anciens CGM ou système flash de surveillance du glucose interstitiel.

Parmi les 71 patients inclus, 68 ont été randomisés. 5 sont sortis d'étude pendant la période de *wash out* : 1 femme enceinte et 4 ont retiré leur consentement.

63 patients ont complété les 2 périodes de 12 semaines : 32 patients dans le groupe BF (DBLG1)/BO et 31 dans le groupe BO/BF (analyse ITT modifiée).

Le critère de jugement principal était le temps passé en normoglycémie (70-180 mg/dL), mesuré par le Dexcom G5. Les résultats sont mentionnés dans le tableau 2.

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

Paramètre	BF (DBLG1) (n=63)	BO (n=63)	Différence	p
Moyenne (\pm erreur standard)	68,5 (\pm 1,2)	59,4 (\pm 1,3)	9,2 (\pm 1,4)	$p < 0,0001$
95% IC	66,1 - 71	56,9 - 61,8	6,4 - 11,9	

BF = boucle semi-fermée ; BO = boucle ouverte.

Le protocole prévoyait notamment sur ce critère de jugement les résultats cibles suivants : 77,8% (groupe BF) et 71,5% (groupe BO), pour le calcul du nombre de sujets nécessaires (estimé à 60 patients avec une puissance statistique supérieure à 94%).

Les critères secondaires étaient multiples et non hiérarchisés. Ils sont rapportés en annexe. Parmi ces critères, les résultats sur le pourcentage de temps passé en normoglycémie (70-180 mg/dL) durant les nuits et en hypoglycémie < 70 mg/dL mesurés par le Dexcom G5, la différence d'Hb1Ac entre la fin et le début de la période de traitement, la moyenne des mesures de glucose interstitiel par le capteur et la dose totale d'insuline, sont reportés dans le tableau 3.

Tableau 3 – Résultats relatifs aux critères secondaires pré-cités (mITT)

Paramètre	BF (DBLG1) (n=63)	BO (n=63)	Différence
% de temps dans la zone 70-180 mg/dL durant les nuits (moyenne \pm erreur standard)	69,4 (\pm 1,5)	60,5 (\pm 1,5)	8,8 (\pm 1,7)
% de temps en hypoglycémie (< 70 mg/dL) (moyenne \pm erreur standard)	2,0 (\pm 0,3)	4,3 (\pm 0,3)	-2,4 (\pm 0,3)
Variation absolue : différence (%) d'Hb1Ac entre la fin et le début de la période de traitement	-0,29 (\pm 0,07)	-0,14 (\pm 0,07)	-0,15 (\pm 0,09)
Mesures de glucose interstitiel par le capteur (moyenne \pm erreur standard)	158,5 (\pm 2,1)	164,9 (\pm 2,1)	-6,4 (\pm 2,5)
Dose d'insuline totale par 24h (moyenne (\pm erreur standard)	32,5 (\pm 11,7)	NR	NR
Pourcentage de temps passé en boucle semi-fermée (moyenne \pm erreur standard)	79,5 (\pm 15,0)	NR	NR

NR : non renseigné

Le protocole prévoyait l'analyse de la satisfaction des patients à l'aide à l'aide du questionnaire DTSQ « Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire » et d'une échelle visuelle analogique « EVA ». Le rapport le plus complet sur cette analyse était le rapport CIR³ dont les résultats étaient parcellaires. Les résultats finaux étaient uniquement mentionnés dans les annexes de la publication de Benhamou *et al.* Ces résultats n'ont pas montré de différence entre les groupes.

Les limites de cette étude sont les suivantes :

- les critères d'inclusion des patients (notamment inclusion des patients avec une HbA1c < 10% avec 69,9% des patients analysés ayant une HbA1c < 8%) ne correspondent pas à l'indication revendiquée, plus restrictive (notamment, HbA1c \geq 8%),
- les critères de jugement secondaires sont multiples sans ajustement du risque alpha,
- la durée de suivi est courte (12 semaines),
- les résultats relatifs à la satisfaction des patients et événements indésirables étaient discordants selon les versions du rapport et la version publiée de l'étude,
- l'étude a été réalisée sur une génération antérieure du système DBLG1 (terminal, logiciel et capteur / transmetteur).

À noter par ailleurs que, dans cette étude, les patients ont bénéficié d'une période de *run in* de 2 semaines avant la randomisation, durant laquelle ils ont bénéficié d'une formation à l'utilisation du système, puis d'une hospitalisation pendant 48 heures après la randomisation avec un accompagnement et une astreinte 24/24h par une infirmière et un ingénieur Diabeloop. Ces modalités ne sont pas reprises par le demandeur dans les conditions d'utilisation revendiquées.

L'étude SP6.2 (protocole et rapport fournis), non publiée.

Cette étude est multicentrique (9 centres), comparative en *cross-over*, contrôlée, randomisée, réalisée en ouvert. L'objectif était d'évaluer la non-infériorité du contrôle glycémique nocturne avec le système DBLG1 (boucle semi-fermée BF), par rapport à une insulinothérapie fonctionnelle habituelle par pompe à insuline externe associée à la mesure du taux de glucose interstitiel (groupe boucle ouverte BO), en situations de sédentarité, de repas exceptionnels et d'activité physique pendant 3 jours (72 heures). Cette étude est détaillée en Annexe.

Les patients inclus étaient des patients diabétiques adultes de type 1 depuis au moins un an, avec une HbA1c comprise entre 7,5 et 9,5%, et traités par pompe à insuline externe depuis

³ Rapport CIR « clinical investigation report » rédigé par le CERITD, promoteur de l'essai clinique SP7 (version 1.2 du 01/10/19 signé le 14/10/19).

au moins 6 mois. La non perception des hypoglycémies et des besoins en insuline > 1,5 UI/kg/j étaient des critères d'exclusion.

Le système évalué était composé :

- d'un capteur de mesure du taux de glucose interstitiel (CGM) Dexcom Share AP ;
- d'un terminal mobile (Smartphone android Samsung) intégrant un algorithme Diabeloop (version non précisée) ;
- et d'une pompe à insuline : Cellnovo.

Le système était utilisé uniquement par les professionnels de l'étude (médecin, infirmière, ingénieur) ; il a été demandé au patient d'éviter de manipuler le système pendant toute la durée de l'étude.

Les patients avaient une période de *run in* de 2 semaines durant laquelle ils bénéficiaient d'une formation à l'utilisation du capteur CGM. Ils devaient impérativement contrôler leur glycémie capillaire avant tout ajustement thérapeutique.

Les patients étaient suivis à l'hôpital pendant 72 heures, ou en semi-ambulatoire, la gestion du traitement étant assurée par une infirmière munie d'un kit d'urgence et d'un système lui permettant de suivre à distance les données du patient.

Parmi les 42 patients inclus et randomisés, 38 ont été évalués au moins une fois au cours de l'étude (population d'analyse de tolérance) et 36 ont complété les deux sessions d'évaluation sans déviation majeure au protocole (population per protocole PP).

Le critère de jugement principal était le pourcentage de temps passé dans la zone de contrôle glycémique 80-140 mg/dL pendant la nuit (23h-7h), mesuré en continu durant 3 jours avec le capteur. Les résultats sont mentionnés dans le tableau 4.

Tableau 4 - Pourcentage de temps passé dans la zone 80-140 mg/dL durant 3 nuits (PP)

Paramètre	Total (n=36/42)	
	BF	BO
Moyenne	61,1	27,4
IC 95%	[56,1 –66,7]	[19,2 – 39,0]
p	p<0,0001	

BF = boucle semi-fermée ; BO = boucle ouverte.

Toutes situations confondues, le pourcentage de temps passé dans la zone de contrôle glycémique 80-140 mg/dL pendant la nuit, mesurée en continu durant 3 jours avec le capteur Dexcom Share AP était de 61,1% [56,1 –66,7] dans le groupe BF *versus* 27,4 % [19,2 – 39,0] dans le groupe BO, p<0,0001.

Les résultats de l'analyse prévue au protocole, dans les sous-groupes « sédentarité, repas exceptionnel et activité physique » sont mentionnés dans le tableau 5.

Tableau 5 - Pourcentage de temps passé dans la zone 80-140 mg/dL dans les sous-groupes « sédentarité, repas exceptionnel et activité physique » durant 3 nuits (PP)

Paramètre	Sédentarité (n=13)		Repas exceptionnel (n=10)		Activité physique (n=13)	
	BF	BO	BF	BO	BF	BO
Moyenne	58,7	45,2	58,4	14,7	66,6	30,6
IC 95%	[50,9 –67,7]	[25,2 –81,0]	[49,7 –68,7]	[7,6 – 28,6]	[57,8 –76,9]	[17,2 – 55,3]
p	p=NS		p<0,0001		p=0,0076	
Non infériorité	non		oui		oui	

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

Les critères secondaires étaient multiples et non hiérarchisés. Parmi ces critères, les résultats sur le pourcentage de temps passé dans l'intervalle 70-180 mg/dL (sur 72h), dans les zones < 70mg/dL (sur 72h), > 180mg/dL (3 nuits) et le nombre d'hypoglycémies < 70 (md/dL) (sur 72h) sont reportés dans le tableau 6.

Tableau 6 – Résultats relatifs aux critères secondaires pré-cités (PP, n=36/42)

Paramètre	Total		Sédentarité		Repas exceptionnel		Activité physique	
	BF	BO	BF	BO	BF	BO	BF	BO
% de temps passé dans l'intervalle 70-180 mg/dL (72h) Moyenne [IC 95%]	79,0 [75,6; 82,5]	60,8 [55,2 ; 67]	76,9 [71,6 ; 82,6]	70,5 [60,1 ; 82,7]	80,2 [73,9 ; 87,1]	51,7 [43,1 ; 62,0]	79,8 [74,2 ; 85,7]	61,8 [52,7 ; 72,5]
% de temps passé dans la zone < 70mg/dL (72h) Moyenne [IC 95%]	2,1 [1,7 ; 2,7]	2,7 [1,9 ; 3,7]	3,1 [2,2 ; 4,6]	3,1 [1,8 ; 5,3]	1,4 [0,9 ; 2,2]	2,5 [1,3 ; 4,7]	2,1 [1,5 ; 3,1]	2,5 [1,4 ; 4,3]
% de temps passé dans la zone > 180mg/dL (3 nuits) Moyenne [IC 95%]	6,4 [4,2 ; 9,5]	16 [4,2 ; 9,5]	6,6 [3,4 ; 13,0]	9,2 [4,5 ; 18,7]	9,4 [4,4 ; 20,2]	34,2 [15,2 ; 77,0]	4,1 [2,1 ; 8,1]	13,1 [6,4 ; 26,8]
Nombre d'hypoglycémies < 70 (md/dL) Moyenne	3,2	2,7	3,6	3,1	2,3	2,6	3,9	2,5

Les résultats relatifs à la satisfaction du patient après 3 jours sont mentionnés dans le tableau 7.

Tableau 7 – Résultats relatifs à la satisfaction du patient (PP)

Paramètres	BF (n=NR)	BO (n=NR)	Différence
Questionnaire DTSQ (score moyen ± DS /36)	31 ± 5,5	26 ± 5,5	4,83
EVA :			
- satisfaction du système	8,5 ± 2,2	6,8 ± 2,5	1,72
- facilité d'utilisation	8,4 ± 1,5	7,7 ± 2,1	0,74
- confort	7,2 ± 2,4	7,2 ± 2,4	0,70

NR : nombre de retours de questionnaire non renseigné

Les limites de cette étude sont les suivantes : Il s'agit d'une étude de faisabilité de l'utilisation du système DBLG1 sur une courte période (3 jours) avec une utilisation par un tiers professionnel et non par le patient, dans un environnement d'utilisation hospitalier ou sous surveillance par un professionnel. Ces modalités ne sont pas reprises par le demandeur dans les conditions d'utilisation revendiquées.

Les critères d'inclusion des patients (notamment avec une HbA1c comprise entre 7,5 et 9,5%, avec 57,9% (22/38) patients analysés ayant une HbA1c < 8%) ne correspondent pas à l'indication revendiquée, plus restrictive (notamment, HbA1c ≥ 8%), les critères de jugement secondaires sont multiples sans ajustement du risque alpha. L'étude a été réalisée sur une génération antérieure du système DBLG1 (capteur, terminal mobile et pompe à insuline). Le nombre de patients analysés pour l'analyse du critère de jugement principal est faible (36 patients).

- Une étude de performance DBLG1-RD-2019⁴ (rapport fourni), non publiée.

L'étude DBLG1-RD-2019, est une étude de simulation dont l'objectif est d'évaluer la performance du modèle qualifié par le fabricant de « machine learning physiologique » par rapport au modèle qualifié par le fabricant « système expert » pendant l'étude SP7.

La méthodologie employée repose sur l'utilisation d'un système de notation, à l'aide d'un simulateur (SimReal).

La note a été établie en comparant :

- la différence de dose d'insuline entre l'insuline délivrée pendant l'essai clinique à l'aide de l'algorithme qualifié de « machine learning physiologique » (« référence ») et l'insuline qu'aurait délivré l'algorithme qualifié par le fabricant « système expert »,
- à la situation glycémique ayant eu lieu 2 heures après l'instant d'évaluation (écart glycémique du patient par rapport à la zone cible (110 mg/dL)).

L'insuline prise en compte était l'insuline basale, ainsi que l'insuline des bolus de compensation convertis en débit basal (en UI/h) (mais les bolus repas ont été exclus). L'évaluation de la situation glycémique a été définie après 2 heures en raison du temps d'action de l'insuline et de son effet apparent sur la glycémie.

Sur ces périodes, l'algorithme qualifié de « système expert » a été en parallèle activé en l'alimentant avec l'historique des données nécessaires (glucose interstitiel, insuline, glucides ingérés) pour permettre son fonctionnement.

La note de l'algorithme de « référence » (ie intitulé « machine learning physiologique ») était de 100.

La note de l'algorithme qualifié de « système expert » a été élaborée de la manière suivante :

Note	
Note > 100	si dose d'insuline proposée < référence, avec une valeur glycémique réelle à t+2h < cible, ou si dose d'insuline proposée > référence, avec une valeur glycémique réelle à t+2h > cible.
Note < 100	si dose d'insuline proposée > référence, avec une valeur glycémique réelle à t+2h < cible ; si dose d'insuline proposée < référence, avec une valeur glycémique réelle à t+2h > cible.
Note = 100	si dose d'insuline proposée = référence.

Les notes individuelles ont été choisies de façon à produire des variations de notes continues selon une pondération pré-définie dans le simulateur SimReal.

Toute note obtenue pour l'algorithme qualifié de « système expert » supérieure à 100 constituait une prise de décision meilleure que celle prise par l'algorithme de « référence » (ie intitulé « machine learning physiologique ») et inversement pour une note inférieure à 100.

Sur 56 patients analysés, 125 358 notes ont été obtenues. Les caractéristiques de ces patients ne sont pas précisées.

Les résultats relatifs à la notation sont mentionnés dans le tableau 8.

Tableau 8 – Notation des algorithmes, à l'aide du simulateur SimReal

	Algorithme qualifié par le fabricant « machine learning physiologique MLP »	Algorithme qualifié par le fabricant « système expert SE »
Note	100	96
% notes MLP > notes SE	61,81	

⁴ Étude de performance MLP/SE version QA-temp-spec-Rev5. Non publiée.

Les résultats de cette simulation ont montré que 61,81% des notes étaient inférieures à 100, ce qui signifie que l'algorithme intitulé « machine learning physiologique » a donné de meilleures décisions que l'algorithme intitulé « système expert » 61,81% du temps sur l'ensemble des données des patients testés.

D'autre part, les écarts potentiels de doses d'insuline basale entre les 2 types d'algorithmes et l'amplitude effective de ces écarts a été estimée à l'aide du simulateur SimReal.

Chaque paire de décision a été comparée en valeur absolue puis classée en 4 catégories. Les résultats, à partir des 125 358 décisions prises pendant l'essai clinique SP7, sont mentionnés dans le tableau 9.

Tableau 9 : comparaison en valeur absolue du calcul de dose d'insuline entre les 2 algorithmes, à l'aide du simulateur SimReal

Catégories	Résultats
Catégorie 1 : inférieure strictement à 0,3 UI/h	49,5 %
Catégorie 2 : entre 0,3 UI/h et 0,5 UI/h	28,2 %
Catégorie 3 : entre 0,6 UI/h et 0,9 UI/h	14,5%
Catégorie 4 : supérieure ou égal à 1 UI/h	7,8%

Les résultats des calculs de dose d'insuline étaient proches (< 0,3 U/h) dans 50% des cas.

04.1.1.1. ÉVÈNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.1.1. ÉVÈNEMENTS INDESIRABLES LORS DES ESSAIS CLINIQUES

Etude SP7

Le protocole prévoyait une analyse des évènements indésirables observés au cours de l'étude via les CRF électroniques en utilisant les définitions du Code de la Santé Publique (article R.1123-46) pour classer les différents évènements indésirables de l'étude.

Les résultats étaient différents selon le rapport d'étude considéré (MCR⁵ et CIR³) :

- Le rapport MCR (version du 18/04/19) a pris en compte les évènements indésirables observés au cours de l'étude via les CRF électroniques et par les ingénieurs de Diabeloop, et a classé ces évènements selon la norme ISO14155:2011 ;
- Le rapport CIR (version du 14/10/19) a pris en compte les évènements indésirables observés au cours de l'étude via les CRF électroniques et a utilisé les définitions du Code de la Santé Publique (article R.1123-46) pour classer les différents évènements indésirables de l'étude.

Ces principaux évènements sont mentionnés dans le tableau 10.

Tableau 10 - Principaux évènements indésirables mentionnés dans l'étude SP7

Évènements indésirables	Résultats (n)
	<i>Rapport MCR (version du 18/04/19)</i>
Nombre total	272 : 220 (période 1) et 52 (période 2)
Principaux DM concernés et types de dysfonctionnement ayant induit un évènement indésirable	Période 1 : dysfonctionnements techniques de la pompe CellNovo (n=162), problèmes de connexion capteur CGM et terminal DBLG1 (n=52). Période 2 : incidents non liés aux dispositifs évalués (n=30), autres types d'incidents non précisés.
Nombre d'hypoglycémies sévères ayant nécessité	8 sur les 2 périodes : - 5 patients (groupe BF, DBLG1) : 3 en période 1 et 2 en période 2 ;

⁵ Rapport MCR « Manufacturer clinical report » rédigé par Diabeloop (version du 1 du 18/04/19).

Évènements indésirables	Résultats (n)
l'intervention d'un tiers confirmé par le comité scientifique	- 3 patients (groupe BO) : 2 en période 1 et 1 en période 2.
Nombre d'évènements indésirables graves en lien avec le système DBLG1	18 pendant la durée de l'étude (17 durant les 2 épisodes du <i>cross-over</i>).
<i>Rapport CIR (version du 14/10/19)</i>	
Nombre total	265 : 175 (groupe BF) et 43 (groupe BO)
Principaux types d'évènements	Hyperglycémie >3 g (n=41, dont 38 dans le groupe BF) Hypoglycémie (n=17 dont 13 dans le groupe BF)
Principaux DM concernés et types de dysfonctionnements ayant induit un évènement indésirable	- Pompe à insuline (n= 21 dont 19 dans le groupe BF), - Canule ou au cathéter de la pompe (n=12 dont 11 dans le groupe BF), - Capteur (n=10 dont 7 dans le groupe BF), - Problèmes de connexion (n=4 dans le groupe BF), - Logiciel (n=35).
Évènements indésirables graves pendant l'étude	29 (dont 14 dans le groupe BF et 4 dans le groupe BO) : - 9 épisodes d'hyperglycémie (groupe BF) ; - 13 épisodes d'hypoglycémie sévère (dont 5 dans le groupe BF et 4 dans le groupe BO) ; - 6 admissions hospitalières ou extension d'hospitalisation ; - 1 instabilité ou incapacité pendant la période de <i>wash-out</i> .

Selon la version du rapport considéré, 18 à 29 évènements indésirables graves en lien avec le système DBLG1 ont été recensés. Notamment, 8 hypoglycémies sévères ayant nécessité l'intervention d'un tiers confirmées par le comité scientifique ont été identifiées sur les 2 périodes du *cross-over*, dont 5 dans le groupe DBLG1 et 3 dans le groupe en boucle ouverte.

Etude SP6.2

Concernant les évènements indésirables :

- 1 évènement indésirable grave (hypoglycémie sévère < 0,6 g/L), non lié au dispositif DBLG1 a été reporté avant le démarrage du traitement ;
- 474 évènements autres ont été recensés, parmi lesquels 133 hypoglycémies symptomatiques, 51 hyperglycémies > 3 g/l sans acidocétose, 53 hypoglycémies asymptomatiques ≤ 70 mg/dl, 62 liés à la pompe, 13 au capteur, 12 au smartphone et 16 au logiciel (134 autres évènements dont la nature n'est pas renseignée).

4.1.1.1.2. MATERIOVIGILANCE

Selon le demandeur, le système n'étant pas encore commercialisé, aucun évènement indésirable n'a été rapporté en dehors de ceux rapportés pour les études cliniques SP7 et SP6.2.

Etude SP7

Aucun autre évènement de matériovigilance n'a été détaillé, en dehors de ceux ayant induit un évènement indésirable et mentionnés dans le tableau 10.

Etude SP6.2

Concernant les évènements de matériovigilance, aucun évènement majeur ou dysfonctionnement du système mettant en danger le pronostic vital du patient n'a été recensé pendant l'étude.

Au cours de l'étude, trois types d'évènements principaux survenus ont concerné :

- La perte de connexion pompe/smartphone, résolue par une réinitialisation de la communication.

- La perte de connexion avec le récepteur Dexcom, résolue par une réinitialisation de la communication avec le récepteur.
 - Un dysfonctionnement de l'application Diabeloop, résolu par une relance de la régulation.
- Aucun de ces évènements n'était associé à une hyperglycémie ou hypoglycémie sévère.

Ces principaux évènements sont mentionnés dans le tableau 11.

Tableau 11 - Principaux évènements de matériovigilance issus de l'étude SP6.2

	Événements de matériovigilance	Nombre de patients	Type d'évènements
Smartphone	176	21 patients	perte de connexion (n=132), dysfonctionnement de l'application (n=39)
Pompe à insuline	125 : 121 Cellnovo 4 Pompe autre	28 patients 3 patients	télétransmission pompe/smartphone (n=77), arrêt de l'application (n=6), dysfonctionnement de la pompe Cellnovo (n=38)
Capteur	40	13 patients	télétransmission récepteur Dexcom/smartphone (n=28)

Parmi ces évènements, 167 évènements mineurs ont été recensés.

Au total, la demande repose sur 2 études cliniques et une étude de performance relatives au système DBLG1, sur une durée de suivi maximale de 12 semaines :

- *Les résultats de l'étude SP7 indiquent, dans les conditions de réalisation de l'étude, des résultats en faveur du système DBLG1 sur différents paramètres de suivi instantané de l'équilibre glycémique, notamment un pourcentage de temps moyen passé en normoglycémie (70-180 mg/dL) supérieur de 9,2 % pour le système DBLG1 par rapport à une pompe à insuline externe couplée à un capteur de mesure en continu du glucose interstitiel (68,5 (± 1,2) vs 59,4 (± 1,3)), chez 63 patients diabétiques de type 1 sous pompe à insuline ayant une HbA1c ≤ 10% suivis pendant 12 semaines. Le pourcentage moyen de temps en hypoglycémie (< 70 mg/dl) était diminué de 2,4% (2,0 (± 0,3) vs 4,3 (± 0,3)). Les résultats de cette étude ne mettent toutefois pas en évidence de différence entre les groupes en termes de taux d'HbA1c et de satisfaction des patients.*
- *Les résultats de l'étude de faisabilité à court terme SP6.2 indiquent, dans les conditions de réalisation de l'étude, la non-infériorité du système DBLG1 par rapport au groupe contrôle (pompe à insuline externe couplée à un capteur de mesure en continu du glucose interstitiel). Les résultats rapportent un pourcentage de temps passé dans la zone 80-140 mg/dL pendant la nuit (61,1 [56,1 –66,7] vs 27,4 [19,2 – 39,0]), chez 36 patients diabétiques de type 1 sous pompe à insuline ayant une HbA1c entre 7,5 et 9,5 % suivis pendant 3 jours. Dans les analyses en sous-groupes prévues au protocole, la non-infériorité sur ce critère a été démontrée en situation de repas exceptionnel et activité physique, et non démontrée en situation de sédentarité. Les résultats en termes de satisfaction des patients n'ont pas montré de différence.*
- *Les résultats de l'étude de performance indiquent que l'algorithme intitulé « machine learning physiologique » a donné de meilleures décisions que l'algorithme intitulé « système expert » 62 % du temps sur les 56 patients testés avec le simulateur SimReal et que les doses d'insuline proposées étaient <0,3 UI/h dans 50% des cas.*

D'autre part, le nombre d'événements indésirables recensés dans les études était de 265 à 474, dont 18 à 29 événements indésirables graves en lien avec le système DBLG1 sur toute la durée de l'étude SP7. Ces événements indésirables étaient principalement liés à des dysfonctionnements techniques de la pompe et des anomalies de connexion entre les différents dispositifs (capteur, pompe, terminal mobile).

Huit hypoglycémies sévères ayant nécessité l'intervention d'un tiers et confirmées par le comité scientifique ont été identifiées dans l'étude SP7 sur les deux périodes du cross-over, à savoir 5 dans le groupe DBLG1 et 3 dans le groupe comparateur en boucle ouverte. Suite aux interrogations de la Commission sur le nombre d'événements indésirables graves reportés dans l'étude SP7, l'investigateur principal de l'étude confirme que 3 des 5 hypoglycémies sévères reportées dans le groupe DBLG1 étaient liées à un dysfonctionnement de la pompe CellNovo ayant engendré le changement de pompe, 1 à un mésusage et 1 à une erreur de manipulation du patient suite au changement de pompe entre les deux périodes du cross-over.

Ces études rapportent des éléments en faveur d'une optimisation de l'équilibre glycémique via l'utilisation du système DBLG1. Toutefois, les données disponibles n'ont pas montré d'impact en termes de satisfaction des patients et de réduction de l'HbA1c.

Par ailleurs, les patients inclus dans ces deux études ne correspondent pas à la population faisant l'objet de la demande (patients pour la plupart avec une HbA1c < 8% alors que l'indication revendiquée porte sur des patients avec une HbA1c ≥ 8%).

D'autre part, les conditions de réalisation des études ne sont pas superposables à celles revendiquées par le demandeur :

- Dans l'étude SP6.2, le système était commandé exclusivement par un tiers professionnel dans un environnement hospitalier ou semi-ambulatoire,*
- Dans l'étude SP7, les patients avaient une période de run in de 2 semaines, étaient hospitalisés pendant 48 heures puis bénéficiaient d'une surveillance 24/24h par une infirmière et un ingénieur.*

Il est à noter que les études ont été réalisées avec un système d'une génération antérieure à celui faisant l'objet de la demande, avec un changement de pompe à insuline lors de la 2ème période du cross-over de l'étude SP7 approuvé par l'ANSM, en raison d'un dysfonctionnement technique.

La Commission a auditionné la Fédération Française des Diabétiques et le Conseil National Professionnel d'Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques. Ces auditions ont confirmé, de façon générale, l'intérêt des systèmes en boucle semi-fermée comme un outil supplémentaire attendu par les patients et les professionnels pour la gestion du diabète de type 1 chez les patients adultes traités par insulinothérapie intensive bien conduite par perfusion sous-cutanée continue d'insuline (pompe externe) ne parvenant pas à équilibrer durablement leur glycémie.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le système DBLG1 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 pluri-quotidienne. 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) ;
- le système 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 préalablement à tout ajustement thérapeutique et pour la calibration ;
- le système flash d'autosurveillance du glucose interstitiel ne requiert pas de calibration, mais nécessite une mesure de glycémie capillaire confirmatoire dans certaines situations, notamment lors des évolutions rapides du taux de glucose, en cas d'hypoglycémies rapportées par le système flash ou en cas de discordance entre les symptômes et les résultats du système flash.

Les systèmes de suspension automatique du débit basal, s'appuyant sur les données issues des dispositifs de mesure en continu peuvent avoir un intérêt chez certains patients affectés par des hypoglycémies, en particulier sévères ou non ressenties⁶.

En plus de cette autosurveillance quotidienne, un suivi systématique de l'équilibre glycémique par la mesure de l'HbA1c 2 à 4 fois par an⁷ 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...)⁸.

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

⁶ 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_referentielmcg_ep11.pdf

⁷ 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

⁸ Référentiels bonnes pratiques actualisés. SFD paramédical, 2017.

https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/ressources/reco_sfd_surveillance_glycemique_mars2017.pdf

thérapeutique ou time in range (TIR). Ce paramètre est un outil complémentaire à la mesure de l'HbA1c^{9,10,11} 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. Le demandeur positionne le système DBLG1 chez les patients diabétiques de type 1 adultes dont l'équilibre glycémique préalable est insuffisant (taux d'HbA1c $\geq 8\%$) en dépit d'une insulinothérapie intensive bien conduite par perfusion sous-cutanée continue d'insuline (pompe externe) pendant plus de 6 mois et d'une autosurveillance glycémique pluriquotidienne ($\geq 4/j$).

Dans les préconisations de l'industriel, ce système ne nécessite pas de calibration, permet un ajustement automatique de l'insuline basale et propose au patient des recommandations, notamment des resucrages.

Selon les recommandations de l'industriel, 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 :

- Indisponibilité du capteur : déconnexion (distance Bluetooth), lors de la phase d'initiation dans les 2 heures après tout changement de capteur, problème technique ;
- Si les valeurs de glucose interstitiel affichées sur le terminal mobile ne reflètent pas les symptômes d'une glycémie basse / élevée ;
- Quand une alarme indique la nécessité d'effectuer une calibration (échec d'envoi de la calibration au transmetteur, erreur du capteur, code propre à chaque capteur non enseigné) ;
- En cas de dysfonctionnement du terminal mobile (écran figé, perte de connexion entre le terminal et les composants).

Au vu des données disponibles rapportant des éléments en faveur d'une optimisation de l'équilibre glycémique via l'utilisation du système DBLG1, la Commission estime que le système DBLG1 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 adultes dont l'équilibre glycémique préalable est insuffisant (taux d'HbA1c $\geq 8\%$) en dépit d'une insulinothérapie intensive bien conduite par perfusion sous-cutanée continue d'insuline (pompe externe) pendant plus de 6 mois et d'une autosurveillance glycémique pluriquotidienne ($\geq 4/j$).

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Malgré leurs limites précédemment décrites, en attendant les résultats d'une étude en vie réelle, la Commission a estimé que :

- les données cliniques disponibles sont en faveur du système DBLG1 sur différents paramètres de suivi instantané de l'équilibre glycémique ;
- les données cliniques disponibles pour des patients avec une HbA1c < 10% sont extrapolables à la population plus restrictive de patients dont le taux d'HbA1c est $\geq 8\%$;

⁹ 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.

¹⁰ 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.

¹¹ 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.

- les modifications apportées au système DBLG1 faisant l'objet de la demande ne remettent pas en question les résultats du système DBLG1 des études ;
- les explications apportées par l'investigateur principal sur les hypoglycémies sévères relevées dans les études ont été claires.

Considérant ces éléments et l'apport potentiel de ce type de technologie dans l'automatisation du traitement, la Commission a conclu que le système DGLB1 a un intérêt chez les patients diabétiques de type 1 adultes dont l'équilibre glycémique préalable est insuffisant (taux d'HbA1c \geq 8%) en dépit d'une insulinothérapie intensive bien conduite par perfusion sous-cutanée continue d'insuline (pompe externe) pendant plus de 6 mois et d'une autosurveillance glycémique pluriquotidienne (\geq 4/j).

04.1.4. DONNEES MANQUANTES

Des données spécifiques objectivant, dans la population revendiquée, l'impact du système DBLG1 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.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE 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 $<$ 7,5%¹² 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.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Le système DBLG1 est destiné aux personnes atteintes de diabète de type 1, non contrôlé (taux d'HbA1c \geq 8%). Les résultats de l'enquête Entred 2007-2010¹³ ont permis d'estimer la population diabétique adulte à 2,4 millions en métropole. Cette estimation a été portée par Santé Publique France en 2015 à plus de 3,3 millions de patients traités¹⁴.

¹² 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

¹³ Résultats épidémiologiques principaux d'Entred-métropole

http://www.invs.sante.fr/surveillance/diabete/entred_2007_2010/resultats_metropole_principaux.htm

¹⁴Santé Publique France – Données épidémiologiques

Le diabète de type 1 représente 5,6 % des patients diabétiques, c'est-à-dire environ 185 000 patients.

L'enquête Entred rapporte également 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 70 000 patients qui seraient en échec de contrôle métabolique de leur diabète.

04.2.3. IMPACT

Aucun autre système associant une mesure en continu du glucose interstitiel, une pompe à insuline et un terminal mobile fonctionnant en boucle semi-fermée n'est actuellement inscrit sur la LPPR.

L'impact de ce type de technologie sur l'implication du patient dans la gestion de sa maladie ne peut être déterminé. La Fédération Française des Diabétiques (FFD), lors de son audition, a apporté des éléments issus d'une enquête réalisée par eux et suggérant que ce type de technologie n'aurait pas d'impact négatif sur la gestion par le patient de son diabète. Par ailleurs, les deux parties prenantes auditionnées (la FFD et le Conseil National Professionnel d'Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques) ont souligné l'objectif principal attendu par l'arrivée de ce type de technologie en termes de diminution des complications à long terme et des hospitalisations liées aux complications métaboliques aiguës.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu de la fréquence et de la gravité du diabète de type 1 et de l'intérêt de diminuer les complications associées, le système DBLG1 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 retient les indications suivantes :

- **Patients diabétiques de type 1 adultes dont l'équilibre glycémique préalable est insuffisant (taux d'HbA1c \geq 8%) en dépit d'une insulinothérapie intensive bien conduite par perfusion sous-cutanée continue d'insuline (pompe externe) pendant plus de 6 mois et d'une autosurveillance glycémique pluriquotidienne (\geq 4/j).**

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

Garantie du système DBLG1 : 4 ans.

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Le système DBLG1 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 DBLG1 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.

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 ;
- L'apprentissage du fonctionnement de la pompe et son utilisation ;
- L'utilisation et la programmation du terminal mobile (en particulier réglage des alarmes) ;
- L'interprétation et l'utilisation des informations fournies par le système DBLG1 pour optimiser leur traitement.

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 DBLG1 pour optimiser leur traitement.

Modalités de prise en charge

Les modalités de prise en charge du système DBLG1 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 DBLG1 pour :

- Une période d'essai, d'un mois maximum, pour tout patient candidat au système DBLG1. Cette période doit permettre de sélectionner les patients motivés, capables de porter et d'utiliser le système DBLG1 selon :
 - o Les critères de poursuite suivants :
 - Adhésion du patient à la technique ;
 - Utilisation suffisante du système DBLG1 (temps d'utilisation minimal en boucle semi-fermée de 75%) et observation régulière en temps réel des résultats ;
 - o Les critères d'arrêts suivants :
 - Choix du patient et/ou de son entourage ;
 - Mauvaise tolérance ;
 - Temps d'utilisation du système en mode boucle fermé inférieur à 75% ;
 - Non-respect des consignes de consultation de suivi ;

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

- Non-respect du matériel.

Pour les patients poursuivant l'utilisation du système DBLG1 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 DBLG1 à l'issue de cette période initiale, une réévaluation, selon les mêmes critères qu'à trois mois et au moins annuelle, devra être effectuée en vue du renouvellement de la prescription du système DBLG1. 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

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 associée au terminal mobile, les modalités d'utilisation mentionnées ci-dessous prévues par l'arrêté du 17 juillet 2006 s'appliquent :

Une astreinte médicale 24 heures sur 24 est assurée par l'équipe diabétologique du centre initiateur. 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.

Un centre initiateur pour adultes a 3 grandes missions qui sont l'initiation du traitement, la réévaluation annuelle et la formation des soignants.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR(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.

06.2. NIVEAU(X) D'ASA

La Commission considère que le système DBLG1 est susceptible d'apporter un bénéfice sur le contrôle métabolique des patients diabétiques de type 1 sous pompe à insuline et dont le taux d'HbA1c est $\geq 8\%$ depuis plus de 6 mois.

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 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.

En raison des limites des études analysées, la Commission s'est prononcée pour une amélioration modérée du service attendu (ASA III) du système DBLG1 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.

07 ÉTUDES COMPLEMENTAIRES DEVANT ETRE PRESENTEES A L'OCCASION DU RENOUELEMENT DE L'INSCRIPTION

La Commission subordonne le renouvellement d'inscription du système DBLG1 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.

08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

3 ans.

09 POPULATION CIBLE

La population totale des patients diabétiques de type 1 suivie en France est d'environ 185 000 patients.

Les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas de déterminer la population cible, à savoir les patients diabétiques de type 1 dont l'équilibre glycémique préalable est insuffisant (taux d'HbA1c \geq 8%) en dépit d'une insulinothérapie intensifiée bien conduite par pompe externe pendant plus de 6 mois.

Une estimation de la population rejointe des patients sous pompe à insuline a été réalisée à partir des données de remboursement de l'Assurance maladie¹⁵. Le tableau 12 mentionne le nombre de bénéficiaires ayant eu un remboursement par l'Assurance Maladie selon les codes LPPR 1115047 et 1131170, entre 2015 et 2018.

¹⁵ 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>

Tableau 12. Nombre de bénéficiaires ayant eu un remboursement par l'Assurance Maladie selon les codes LPPR 1115047 et 1131170, entre 2015 et 2018

Nombre de bénéficiaires	2015	2016	2017	2018
OMNIPOD (pompe à insuline externe sans tubulure extérieure) Forfait journalier POD (Code 1115047)	0	3 419	15 753	24 944
POMPE EXTERNE A INSULINE (avec tubulure extérieure) Location et prestation, forfait journalier (code 1131170)	48 301	55 711	54 764	50 996
Total	48 301	59 130	70 517	75 940

D'après ces données, entre 2015 et 2018, le nombre de patients sous pompe à insuline (patients ayant un diabète de type 1 ou 2) est passé de 48 300 à 76 000, soit une croissance d'environ 19% par an.

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

Les données disponibles¹⁶ rapportent, en 2015, que 73% des patients sous pompe étaient des patients diabétiques de type 1. En appliquant ces chiffres à l'année 2018, on peut estimer que 55 500 patients diabétiques de type 1 seraient utilisateurs d'une pompe à insuline.

La proportion de patients sous pompe à insuline ayant un taux d'HbA1c \geq 8% avait été antérieurement estimée à 11%¹⁷.

En 2018, le nombre de patients diabétiques de type 1 sous pompe à insuline ayant un taux d'HbA1c \geq 8% pourrait donc être estimé à 6 100 patients. Toutefois compte tenu de l'augmentation (+19% par an) du nombre de patients porteurs d'une pompe à insuline, celle-ci devrait suivre cette progression et pourrait donc être en 2019 aux environs de 7 300 patients.

Parmi ces patients diabétiques de type 1 sous pompe à insuline ayant un taux d'HbA1c \geq 8%, il n'existe pas de données épidémiologiques permettant d'estimer le nombre de patients susceptibles d'utiliser le système DBLG1. Il s'agit donc d'une estimation maximale.

Au total, la population cible est difficile à estimer par manque de données dans la population visée. Au vu des données disponibles, la Commission considère qu'elle peut être estimée au maximum à 7 300 patients.

¹⁶ 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

¹⁷ Avis de la CNEDIMTS du 3 mai 2016 relatif au SYSTEME MINIMED 640G, Système de mesure en continu du glucose interstitiel couplé à une pompe à insuline externe. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-5064_MINIMED%20640G_03_mai_2016_\(5064\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-5064_MINIMED%20640G_03_mai_2016_(5064)_avis.pdf) [consulté le 04/11/2019].

ANNEXE I Résumé tabulé - Études Contrôlées randomisées

Référence	<p>Etude SP7 (protocole et rapports fournis) 2 rapports d'étude fournis : – Rapport MCR « Manufacturer clinical report » rédigé par Diabeloop (version du 1 du 18/04/19) ; – Rapport CIR « Clinical investigation report » rédigé par le CERITD, promoteur de l'essai clinique SP7 (version 1.2 du 01/10/19 signé le 14/10/19). 1 rapport relatif à l'analyse intermédiaire (version 1 du 20/12/17). Benhamou PY, Franc S, Reznik Y, Thivolet C, Schaepelynck P, Renard E et al. Closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes in real-life conditions: a 12-week multicentre, open-label randomised controlled crossover trial. Lancet Digit Health. 2019 ; 1: e17-25.</p>
Type de l'étude	Étude multicentrique, comparative, contrôlée, randomisée, en <i>cross-over</i> , en ouvert.
Date et durée de l'étude	De mars 2017 à août 2018.
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité et la sécurité du système DBLG1 par rapport à une insulinothérapie habituelle par pompe à insuline associée à la mesure du taux de glucose interstitiel.
METHODE	
Critères de sélection	<p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient diabétique de type 1 depuis au moins deux ans ; - Traitement par pompe à insuline externe depuis au moins 6 mois ; - HbA1c ≤ 10% avec un dosage de moins de 4 mois réalisé en laboratoire d'analyse médicale ou équivalent ; - Besoins en insuline ≤ 50 UI/j ; - Age ≥ 18 ans ; - Patient non isolé, ne vivant pas seul, ou disposant d'une personne vivant à proximité et disposant d'un téléphone et de la clé de son domicile ; - Patient vivant dans une zone couverte par un réseau GSM « Global system for mobile communication ». <p>Critères d'exclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient présentant toute pathologie grave pouvant altérer la participation à l'étude ; - Ayant un traitement au long cours avec un médicament contenant du paracétamol ; - Femme enceinte ; - Absence de contraception efficace chez les femmes en âge de procréer ; - Allaitement ; - État psychologique et/ou physique risquant d'altérer le bon suivi des procédures de l'étude ; - Antécédent d'hypoglycémie sévère ayant conduit à des convulsions ou à une perte de conscience au cours des 12 derniers mois ; - Diminution du ressenti des hypoglycémies (score Gold > 4) ; - Fonction rénale altérée (clairance de la créatinine < 30mL/min) ; - Antécédent de greffe du pancréas ou d'îlots pancréatiques ; - Problèmes d'acuité auditive et/ou visuelles sévères et non corrigés ; - Refus d'une autosurveillance de plus de 2 glycémies capillaires par jour.
Cadre et lieu de l'étude	12 centres en France.
Produits étudiés	<p><u>Groupe intervention :</u> Boucle semi-fermée (BF) : système DBLG1, composé des éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un capteur de mesure du taux de glucose interstitiel (CGM) Dexcom G5 ; • Un terminal mobile (smartphone android Motorola) intégrant l'algorithme DBLG1 (version v2017.04.20) ;

	<ul style="list-style-type: none"> • Une pompe à insuline : Cellnovo (bras 1, période 1 du <i>cross-over</i>) et Kaleido (bras 2, période 2 du <i>cross-over</i>). <p><u>Groupe contrôle :</u> Boucle ouverte (BO) composée des éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • La pompe à insuline habituelle du patient ; • Un capteur de mesure du taux de glucose interstitiel (CGM) Dexcom G5. <p>Dans le groupe contrôle, les patients pouvaient activer ou non les alarmes du capteur et aucune recommandation n'était fournie.</p>
<p>Déroulement de l'étude</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Après l'inclusion, les patients avaient une période de run in de 2 semaines durant laquelle ils bénéficiaient d'une formation à l'utilisation du système et utilisaient le capteur CGM et la pompe Cellnovo. Les patients qui n'avaient pas la capacité à gérer au quotidien le capteur et la pompe étaient considérés comme un échec de sélection (<i>screen failure</i>). - Après cette période, les patients ayant cette capacité étaient randomisés. <p>Les patients assignés dans le groupe BF étaient admis à l'hôpital pendant 48 heures afin de recevoir une formation sur le système par une infirmière et un ingénieur Diabeloop, puis rejoignaient leur domicile. Une astreinte 24/24h était assurée par l'infirmière et l'ingénieur.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Des visites de suivi étaient programmées aux semaines 1, 3, 6, 9 et 12, afin de permettre le téléchargement des données du capteur ou du terminal mobile. - Pendant la période de wash out, les patients utilisaient la pompe à insuline uniquement (en stoppant l'utilisation du Dexcom G5) mais étaient autorisés à utiliser leurs anciens CGM ou système flash de surveillance du glucose interstitiel. <p>En raison des incidents techniques liés à l'utilisation de la pompe Cellnovo, le protocole a été amendé afin de remplacer la pompe Cellnovo par la pompe Kaleido durant la 2ème période.</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Temps passé en normoglycémie (70-180 mg/dL), mesuré par le CGM Dexcom G5</p>
<p>Critère(s) de jugement secondaire(s)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Temps passé en hypoglycémie (< 70 mg/dL) durant 12 semaines, mesuré par le Dexcom G5 ; - Pourcentage de temps passé dans les intervalles 70-180, 80-140 et > 180 mg/dL pendant les nuits et sur 24h, durant 12 semaines, mesuré par le Dexcom G5 ; - Mesure de l'HbA1c en début et en fin de chaque période de traitement ; - Moyenne du glucose interstitiel mesuré par le capteur sur l'ensemble de la période ; - Risques calculés d'hypoglycémie et d'hyperglycémie (LBGI, HBGI) sur l'ensemble de la période de 12 semaines ; - Apports totaux d'insuline ; - Évaluation du coefficient de variation de la glycémie au cours de l'étude ; - Nombre d'épisodes hyperglycémiques définis par l'association américaine de diabète (ADA) : hyperglycémie sévère > 360 mg/dL (20 mmol/L) ou cétose significative (cétone plasmatique > 3 mmol/L) ; - Nombre d'épisodes hypoglycémiques, définis par tout franchissement du seuil de 60 mg/dL (3,33 mmol/L), 70 mg/dL (3,9 mmol/L) et < 54 mg/dL (3 mmol/L) ; - Nombre d'hypoglycémies sévères avec intervention d'un tiers pour le resucrage ; - Nombre d'hypoglycémies sévères avec perte de conscience ; - Nombre d'hospitalisations pour hypoglycémie sévère ou acidocétose ; - Mesure du nombre de resucrages et de la quantité de glucides ingérés sur la dernière semaine de chaque période de traitement ; - Nombre d'incidents techniques à l'origine d'interruptions de la boucle semi-fermée ; - Pourcentage de temps passé en boucle semi-fermée en mode fonctionnel ;

	<ul style="list-style-type: none"> - Satisfaction du patient, mesurée à l'aide : <ul style="list-style-type: none"> o du questionnaire DTSQ « Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire » (réponses sur une échelle de 0 « très insatisfait » à 6 « très satisfait ») ; o d'une échelle visuelle analogique « EVA » (réponses sur une échelle de 0 « score bas » à 10 « score élevé »).
Taille de l'échantillon	Taille d'échantillon estimée à partir du critère de jugement principal à 60 patients. Les calculs de puissance ont été réalisés à partir des résultats obtenus dans l'étude SP6.2 (a minima 50 patients analysables pour l'objectif principal avec un risque de première espèce de 0,05 (situation bilatérale) pour détecter une différence entre le groupe BF (77,8%) et BO (71,5%) avec une puissance statistique supérieure à 94%).
Méthode de randomisation	Randomisation en deux périodes de traitement (période 1 : séquence boucle semi-fermée (BF) puis boucle ouverte (BO), période 2 : séquence BO puis BF), en <i>cross-over</i> , stratifiée par centre, 24 à 48h avant le démarrage de la première session de traitement.
Méthode d'analyse des résultats	<p>Principales populations d'analyse :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Population d'analyse de tolérance (PT) : ensemble des patients randomisés ayant été exposés au traitement au moins une fois au cours de l'étude ; - Population d'analyse des critères d'efficacité (population ITT modifiée) : ensemble des patients randomisés ayant complété les 2 sessions d'évaluation (boucle semi-fermée et ouverte). <p>Analyse des critères de jugement sur la population ITT modifiée. Seuil de significativité pour les tests comparatifs : 0,05 en situation bilatérale. La comparaison des deux sessions était réalisée pour les critères continus à l'aide d'un modèle d'analyse de variance pour plan <i>cross-over</i> (sous réserve de respect des conditions d'applications), incluant comme variable d'ajustement l'HbA1c du début de chaque période. Pour les critères binaires, les deux sessions étaient comparées à l'aide d'un modèle de régression logistique conditionnelle incluant comme variable d'ajustement l'HbA1c du début de chaque période.</p> <p><u>Une analyse exploratoire</u> d'efficacité et de sécurité était prévue au protocole avant le démarrage de la boucle semi-fermée sur 8 patients de 2 centres (4 patients par centre) assignés dans le bras DBLG1 en période 1 (BF/BO), pendant 3 semaines.</p> <p><u>Une analyse intermédiaire</u> de non infériorité était prévue au protocole après la première période de <i>cross-over</i>, sur la population d'analyse de tolérance à 12 semaines pour disposer de données de tolérance dans les meilleurs délais. Le critère d'évaluation était le temps passé en hypoglycémie < 70 mg/dL mesuré en continu avec le capteur (25 patients par groupe au minimum, seuil de non-infériorité de 2,5% ; seuil de significativité de 0,05).</p> <p>L'étude était considérée positive si les 2 hypothèses suivantes étaient démontrées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Non-infériorité de la boucle semi-fermée par rapport à la boucle ouverte concernant le critère de jugement utilisé pour l'analyse intermédiaire (temps passé en hypoglycémie < 70 mg/dL mesuré en continu avec le capteur) ; - Supériorité de la boucle semi-fermée par rapport à la boucle ouverte concernant le critère de jugement principal de l'étude (temps passé en normoglycémie (70-180 mg/dL), mesuré par le capteur).
RESULTATS	

Nombre de sujets analysés	<p>71 patients inclus dans 12 centres. 3 sont sortis de l'étude avant la période de <i>run in</i> (1 pour raison personnelle, 1 refus d'utiliser la pompe Cellnovo, 1 pour indisponibilité). 4 patients avaient déjà l'expérience du DBLG1 et n'ont pas participé au <i>run in</i>. 68 patients randomisés (33 dans le groupe BF (DBLG1)/BO (période 1) et 35 dans le groupe BO/BF (période 1)). 5 sont sortis d'étude pendant la période de <i>wash out</i> : 1 femme enceinte, 4 ont retiré leur consentement. 63 patients ont complété les 2 périodes de 12 semaines : 32 patients dans le groupe BF (DBLG1)/BO et 31 dans le groupe BO/BF (analyse ITT modifiée).</p>																																																
Durée du suivi	<p>12 semaines. Durée moyenne de 86 ± 8,1 jours (période 1) et 85,9 ± 8,7 jours (période 2). La période de <i>wash out</i> a été prolongée de 8 à 30 semaines afin de permettre l'implémentation de la modification de la pompe (durée moyenne de 202,7 ± 36,8 jours).</p>																																																
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<p>Caractéristiques des patients à l'inclusion - période 1 - (population mITT) :</p> <table border="1" data-bbox="464 712 1398 1223"> <thead> <tr> <th>Critère</th> <th>(BF/BO) (n=32)</th> <th>(BO/BF) (n=31)</th> <th>Total (n=63)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age (année)</td> <td>48,0 ± 15,0</td> <td>48,4 ± 11,8</td> <td>48,2 ± 13,4</td> </tr> <tr> <td>Sexe (femme)</td> <td>12 (65,6%)</td> <td>18 (58,1%)</td> <td>39 (61,9%)</td> </tr> <tr> <td>Poids (kg)</td> <td>69,1 ± 11,2</td> <td>72,5 ± 10,7</td> <td>70,8 ± 11,0</td> </tr> <tr> <td>IMC (kg/m²)</td> <td>24,6 ± 3,8</td> <td>25,0 ± 3,1</td> <td>24,8 ± 3,5</td> </tr> <tr> <td>Ancienneté du DT1 (année)</td> <td>30,7 ± 14,1</td> <td>25,3 ± 12,7</td> <td>28,0 ± 13,6</td> </tr> <tr> <td>HbA1c (%)</td> <td>7,3 ± 0,8</td> <td>7,9 ± 0,9</td> <td>7,6 ± 0,9</td> </tr> <tr> <td>8,0% ≤ HbA1c < 8,5% (n ; %)</td> <td>2 (6,3)</td> <td>6 (19,4)</td> <td>8 (12,7)</td> </tr> <tr> <td>8,5% ≤ HbA1c < 9,0% (n ; %)</td> <td>1 (3,1)</td> <td>6 (19,4)</td> <td>7 (11,1)</td> </tr> <tr> <td>HbA1c ≥ 9% (n ; %)</td> <td>1 (3,1)</td> <td>3 (9,7)</td> <td>4 (6,3)</td> </tr> <tr> <td>Besoins en insuline par jour (UI/j)</td> <td>NR</td> <td>NR</td> <td>36,3 ± 8,9</td> </tr> <tr> <td>Ancienneté du traitement par insuline (année)</td> <td>23,5</td> <td>21,0</td> <td>22,0</td> </tr> </tbody> </table> <p>DT1 = diabète de type 1. IMC = indice de masse corporelle. NR = non renseigné.</p>	Critère	(BF/BO) (n=32)	(BO/BF) (n=31)	Total (n=63)	Age (année)	48,0 ± 15,0	48,4 ± 11,8	48,2 ± 13,4	Sexe (femme)	12 (65,6%)	18 (58,1%)	39 (61,9%)	Poids (kg)	69,1 ± 11,2	72,5 ± 10,7	70,8 ± 11,0	IMC (kg/m ²)	24,6 ± 3,8	25,0 ± 3,1	24,8 ± 3,5	Ancienneté du DT1 (année)	30,7 ± 14,1	25,3 ± 12,7	28,0 ± 13,6	HbA1c (%)	7,3 ± 0,8	7,9 ± 0,9	7,6 ± 0,9	8,0% ≤ HbA1c < 8,5% (n ; %)	2 (6,3)	6 (19,4)	8 (12,7)	8,5% ≤ HbA1c < 9,0% (n ; %)	1 (3,1)	6 (19,4)	7 (11,1)	HbA1c ≥ 9% (n ; %)	1 (3,1)	3 (9,7)	4 (6,3)	Besoins en insuline par jour (UI/j)	NR	NR	36,3 ± 8,9	Ancienneté du traitement par insuline (année)	23,5	21,0	22,0
Critère	(BF/BO) (n=32)	(BO/BF) (n=31)	Total (n=63)																																														
Age (année)	48,0 ± 15,0	48,4 ± 11,8	48,2 ± 13,4																																														
Sexe (femme)	12 (65,6%)	18 (58,1%)	39 (61,9%)																																														
Poids (kg)	69,1 ± 11,2	72,5 ± 10,7	70,8 ± 11,0																																														
IMC (kg/m ²)	24,6 ± 3,8	25,0 ± 3,1	24,8 ± 3,5																																														
Ancienneté du DT1 (année)	30,7 ± 14,1	25,3 ± 12,7	28,0 ± 13,6																																														
HbA1c (%)	7,3 ± 0,8	7,9 ± 0,9	7,6 ± 0,9																																														
8,0% ≤ HbA1c < 8,5% (n ; %)	2 (6,3)	6 (19,4)	8 (12,7)																																														
8,5% ≤ HbA1c < 9,0% (n ; %)	1 (3,1)	6 (19,4)	7 (11,1)																																														
HbA1c ≥ 9% (n ; %)	1 (3,1)	3 (9,7)	4 (6,3)																																														
Besoins en insuline par jour (UI/j)	NR	NR	36,3 ± 8,9																																														
Ancienneté du traitement par insuline (année)	23,5	21,0	22,0																																														
Résultats inhérents à l'analyse exploratoire	<p>8 patients du groupe DBLG1 en période 1 ont été analysés pendant 3 semaines dans 2 centres. Temps moyen de port du système : 386,2 ± 94 heures. Pourcentage de temps passé dans la zone 70-180 mg/dL (moyenne ± erreur standard) : 71,7 ± 5,4. Pourcentage de temps passé en hypoglycémie (moyenne ± erreur standard) : - < 70 mg/dL : 2,8 ± 0,9. - < 50 mg/dL : 0,3 ± 0,2. Aucune hypoglycémie sévère ayant entraîné une perte de conscience. Pourcentage de temps passé en hyperglycémie (moyenne ± erreur standard) : - > 180 mg/dL : 25,2 ± 5,6. - > 360 mg/dL : 0,2 ± 0,3. 80 événements indésirables liés à une déficience du dispositif (dont 60 liés à des problèmes de connexion). 16 événements indésirables graves (14 liés à la pompe Cellnovo et 2 au CGM).</p>																																																
Résultats inhérents à l'analyse intermédiaire	<p>68 patients randomisés ont été analysés après la période 1 (population d'analyse de tolérance (PT)). Pourcentage de temps < 70 mg/dL (PT) :</p> <table border="1" data-bbox="464 1850 1131 1939"> <thead> <tr> <th>Paramètre</th> <th>DBLG1 BF (n=33)</th> <th>BO (n=35)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Moyenne (± erreur standard)</td> <td>2 (± 0,8)</td> <td>4,5 (± 3,4)</td> </tr> </tbody> </table> <p>BF = boucle semi-fermée ; BO = boucle ouverte.</p>	Paramètre	DBLG1 BF (n=33)	BO (n=35)	Moyenne (± erreur standard)	2 (± 0,8)	4,5 (± 3,4)																																										
Paramètre	DBLG1 BF (n=33)	BO (n=35)																																															
Moyenne (± erreur standard)	2 (± 0,8)	4,5 (± 3,4)																																															

Modèle mixte d'analyse de covariance ajustée sur l'HbA1c de début de période	Moyenne ajustée [IC 95%]
BF	1,56 [0,74 – 2,38]
BO	4,92 [4,11 – 5,73]
Delta (BF – BO)	-3,36 [-4,56 – 2,16] p<0,001

Les résultats montrent :

- La non-infériorité : borne supérieure de l'IC 95% < 2,5%, avec un IC 95%<0 ;
- Une différence de -3,36 (p<0,001) en faveur de la BF.

Résultats inhérents au critère de jugement principal

Pourcentage de temps passé dans la zone 70-180 mg/dL (mITT) :

Paramètre	DBLG1 BF (n=63)	BO (n=63)	Différence	P
Moyenne (± erreur standard)	68,5 (± 1,2)	59,4 (± 1,3)	9,2 (± 1,4)	p<0,0001
95% IC	66,1 - 71	56,9 – 61,8	6,4 – 11,9	

BF = boucle semi-fermée ; BO = boucle ouverte.

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

Pourcentage de temps passé dans la zone 70-180 mg/dL durant les nuits (mITT) :

Paramètre	BF (n=63)	BO (n=63)	Différence
Moyenne (± erreur standard)	69,4 (± 1,5)	60,5 (± 1,5)	8,8 (± 1,7)
95% IC	66,4 - 72,3	57,5 – 63,5	5,4 – 12,3

Pourcentage de temps passé dans la zone 70-180 mg/dL chez les patients présentant une HbA1c comprise entre 7 et 9% :

Paramètre	BF (n=43)	BO (n=43)	Différence
Moyenne (± erreur standard)	68,1 (± 1,6)	59,1 (± 1,6)	9,0 (± 1,6)
95% IC	64,9 – 71,2	55,9 – 62,3	5,7 -12,3

Pourcentage de temps passé dans la zone 70-180 mg/dL chez les patients présentant une HbA1c > 9% : 4 patients analysés avaient une HbA1c > 9% :

Paramètre	BF (n=4)	BO (n=4)
Moyenne (± erreur standard)	60,2 (± 2,9)	41,9 (± 11,4)
Médiane	59,5	36,9

Pourcentage de temps passé dans la zone 80-140 mg/dL (mITT) :

Paramètre	BF (n=63)	BO (n=63)	Différence
Moyenne (± erreur standard)	39,3 (±1,0)	33,5 (±1,0)	5,8 (± 1,0)
95% IC	37,3 – 41,3	31,5 – 35,6	3,7 – 7,9

Pourcentage de temps passé dans la zone 80-140 mg/dL durant les nuits (mITT) :

Paramètre	BF (n=63)	BO (n=63)	Différence
Moyenne (± erreur standard)	37,5 (± 1,4)	34,0 (± 1,4)	3,5 (± 1,5)
95% IC	34,8 – 40,2	31,3 – 36,7	0,5 – 6,6

Pourcentage de temps passé en hypoglycémie (mITT) : moyenne (± erreur standard) :

Intervalle glycémique	BF (n=63)	BO (n=63)	Différence
< 70 mg/dL	2,0 (± 0,3)	4,3 (± 0,3)	-2,4 (± 0,3)
< 70 mg/dL pendant la nuit	1,3 (± 0,3)	4,2 (± 0,3)	-2,9 (± 0,4)
< 60 mg/dL	0,8 (± 0,1)	2,0 (± 0,2)	-1,3 (± 0,2)
< 60 mg/dL pendant la nuit	0,5 (± 0,2)	1,9 (± 0,2)	-1,4 (± 0,2)
< 50 mg/dL	0,2 (± 0,1)	0,7 (± 0,1)	-0,5 (± 0,1)

< 50 mg/dL pendant la nuit	0,2 (± 0,1)	0,7 (± 0,1)	-0,6 (± 0,1)
----------------------------	-------------	-------------	--------------

Pourcentage de temps passé en hyperglycémie (mITT) : moyenne (± erreur standard) :

Intervalle glycémique	BF (n=63)	BO (n=63)	Différence
> 180 mg/dL	29,5 (± 1,3)	36,3 (± 1,3)	-6,8 (± 1,5)
> 180 mg/dL pendant la nuit	29,4 (± 1,5)	35,3 (± 1,6)	-6 (± 1,8)
> 250 mg/dL	7,4 (± 0,8)	11,7 (± 0,8)	-4,3 (± 0,9)
> 250 mg/dL pendant la nuit	6,8 (± 0,9)	11,4 (± 0,9)	-4,6 (± 1,1)
> 300 mg/dL	2,4 (± 0,4)	4,3 (± 0,4)	-2,0 (± 0,5)
> 300 mg/dL pendant la nuit	2,1 (± 0,4)	4,2 (± 0,5)	-2,1 (± 0,6)

Variation absolue : différence (%) d'Hb1Ac entre la fin et le début de la période de traitement (mITT) :

Paramètre	BF (n=63)	BO (n=63)	Différence
Moyenne (± erreur standard)	-0,29 (± 0,07)	-0,14 (± 0,07)	-0,15 (± 0,09)

Pas de différence en terme de variation d'Hb1Ac.

Moyenne des mesures de glucose interstitiel mesuré par le capteur sur l'ensemble de la période (calculé par intervalle de 24h) (mg/dL) :

Paramètre	BF (n=63)	BO (n=63)	Différence
Moyenne (± erreur standard)	158,5 (± 2,1)	164,9 (± 2,1)	-6,4 (± 2,5)

Pas de différence en terme de mesure du glucose interstitiel.

Variabilité glycémique et risques moyens d'hyper- et d'hypoglycémie (mITT) :

Critère	BF (n=63)	BO (n=63)	Différence
Coefficient de variation glycémique (calculé par intervalle de 24h)*	31,0 (± 0,5)	33,3 (± 0,5)	-2,3 (± 0,4)
Risque calculé d'hypoglycémie (LBGI)	0,6 (± 0,1)	1,1 (± 0,1)	-0,5 (± 0,1)
<i>LBGI pendant la nuit</i>	<i>0,4 (± 0,1)</i>	<i>1,1 (± 0,1)</i>	<i>-0,6 (± 0,1)</i>
Risque calculé d'hyperglycémie (HBGI)	6,7 (± 0,3)	8,4 (± 0,3)	-1,7 (± 0,4)
<i>HBGI pendant la nuit</i>	<i>6,6 (± 0,4)</i>	<i>8,2 (± 0,4)</i>	<i>-1,6 (± 0,5)</i>
Risque calculé d'hypo- ou d'hyperglycémie (BGRI)	7,3 (± 0,3)	9,5 (± 0,3)	-2,2 (± 0,4)
<i>BGRI pendant la nuit</i>	<i>7,0 (± 0,4)</i>	<i>9,3 (± 0,4)</i>	<i>-2,3 (± 0,5)</i>

*Rapport de l'écart-type et de la moyenne de la glycémie mesurée sur l'ensemble de la période de suivi.

LBGI = « low blood glucose index » ; HBGI = « high blood glucose index » ; BGRI = « blood glucose risk index ».

Dose d'insuline totale (UI) par 24h dans le groupe BF (mITT) :

Paramètre	BF (n=63)
Moyenne (± erreur standard)	32,5 (± 11,7)

Donnée non disponible dans le groupe contrôle.

Pourcentage de temps passé en boucle semi-fermée dans le groupe BF (mITT) en mode fonctionnel (auto-régulation) :

Paramètre	BF (n=63)
Moyenne (± erreur standard)	79,5 (± 15,0)

Médiane	83,8
Q1 – Q3	72,3 – 89,3
Min ; Max	22,8 – 97,7

Satisfaction du patient (mITT) :

Les résultats étaient différents selon le document considéré :

- Rapport MCR - version du 18/04/19 : aucun résultat n'est mentionné.
- Rapport CIR - version du 14/10/19 : les résultats à l'inclusion ou issus de la période 1 du *cross-over* sont renseignés :

Paramètre	BF/BO (n=32)	BO/BF (n=31)	Total (n=63)
DTSQ « Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire » (période 1)			
Moyenne (± erreur standard)	28,4 (± 3,6)	26,0 (± 4,9)	27,2 (± 4,4)
Min - Max	18 - 36	13 - 36	13 - 36
VAS 1 : Satisfaction (inclusion)			
0 cm : très insatisfait 10 cm : très satisfait			
Moyenne (± erreur standard)	7,4 (± 1,8)	6,5 (± 2,0)	7,0 (± 1,9)
Min - Max	1,5 - 10	3,2 - 10	1,5 - 10
VAS 2 : Facilité d'utilisation (inclusion)			
0 cm : très insatisfait 10 cm : très satisfait			
Moyenne (± erreur standard)	7,4 (± 1,8)	6,5 (± 2,0)	7,0 (± 1,9)
Min - Max	1,5 - 10	3,2 - 10	1,5 - 10
VAS 3 : Confort de port (inclusion)			
0 cm : très insatisfait 10 cm : très satisfait			
Moyenne (± erreur standard)	6,8 (± 2,2)	5,4 (± 2,4)	6,1 (± 2,3)
Min - Max	2,2 - 10	0,7 - 10	0,7 - 10

- Publication de Benhamou *et al.* (annexe de l'étude) : les résultats à la fin de la 2^{ème} période du *cross-over* sont renseignés :

Paramètre	Inclusion (n=63)	Fin de la BF (n=63)	Fin de la BO (n=63)
DTSQ « Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire »^a			
Moyenne (± erreur standard)	27,1 (± 4,5)	27,2 (± 7,4)	27,9 (± 5,0)
<i>Différence par rapport à l'inclusion</i>		0,2 (8,9)	1,0 (5,8)
VAS 1 : Satisfaction (0 cm : très insatisfait, 10 cm : très satisfait)^b			
Moyenne (± erreur standard)	6,9 (± 2,0)	6,9 (± 2,9)	7,0 (± 2,2)
<i>Différence par rapport à l'inclusion</i>		0,0 (4,0)	0,0 (2,6)
VAS 2 : Facilité d'utilisation (0 cm : très insatisfait, 10 cm : très satisfait)^c			
Moyenne (± erreur standard)	7,5 (± 1,7)	6,9 (± 2,8)	8,0 (± 1,8)
<i>Différence par rapport à l'inclusion</i>		-0,6 (3,4)	0,5 (2,4)
VAS 3 : Confort de port (0 cm : très insatisfait, 10 cm : très satisfait)^d			
Moyenne (± erreur standard)	6,2 (± 2,3)	7,0 (± 2,3)	6,2 (± 2,5)
<i>Différence par rapport à l'inclusion</i>		0,9 (3,4)	0,0 (3,3)

a : 8 données manquantes ; b et c : 9 données manquantes ; d : 11 données manquantes. Selon les auteurs, il n'y avait pas de différence en terme de satisfaction des patients.

Remarque :

Le protocole prévoyait une analyse de la satisfaction à l'aide des questionnaires DTSQ « Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire » et d'une échelle visuelle analogique « EVA » à l'issue des 2 périodes du *cross-over*. Ces résultats sont inexistantes dans le rapport MCR et concernent uniquement ceux à l'inclusion ou issus de la période 1 dans le rapport CIR. L'annexe de la publication de Benhamou *et al.* relative à cette étude mentionne les résultats à la fin de la 2^{ème} période du *cross-over*.

Effets indésirables	<p>Le protocole prévoyait une analyse des événements indésirables observés au cours de l'étude via les CRF électroniques en utilisant les définitions du Code de la Santé Publique (article R.1123-46) pour classer les différents événements indésirables de l'étude.</p> <p>Les résultats sur les événements indésirables étaient différents selon le rapport d'étude considéré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le rapport MCR (version du 18/04/19) a pris en compte les événements indésirables observés au cours de l'étude via les CRF électroniques et par les ingénieurs de Diabeloop (dans le cadre d'appels téléphoniques et de la formation initiale des patients au cours de l'étude). Ils sont classés selon la norme ISO14155:2011¹⁸ : <ul style="list-style-type: none"> - Les événements indésirables jugés graves au cours de l'étude ont été rapportés suite à l'intervention médicale d'un tiers. - Les événements indésirables attendus, jugés liés au dispositif dans le rapport clinique, concernent uniquement le terminal DBLG1; les événements liés au capteur ou à la pompe sont décomptés séparément dans le rapport. - Les événements indésirables inattendus liés au dispositif peuvent concerner le terminal DBLG1, la pompe ou le capteur. - Les événements indésirables jugés liés aux pompes Cellnovo ou Kaleido concernent uniquement le traitement en boucle semi-fermée. En effet, au cours des périodes de traitement en boucle ouverte, les patients utilisaient leur pompe à insuline traditionnelle. - Les événements indésirables jugés liés au capteur peuvent avoir été observés en période de boucle semi-fermée ou ouverte. Les patients conservaient en effet le choix d'utiliser le capteur Dexcom en période 2 du <i>cross-over</i>, en cas de traitement initial par DBLG1. - Le rapport CIR (version du 14/10/19) a pris en compte les événements indésirables observés au cours de l'étude via les cahiers d'observation électroniques (e-CRF). Le promoteur (CERITD) a utilisé les définitions du Code de la Santé Publique (article R.1123-46¹⁹) pour classer les différents événements indésirables de l'étude. <p>Résultats issus du rapport MCR (version du 18/04/19)</p> <p>Hypoglycémies sévères Nombre d'hypoglycémies sévères ayant nécessité l'intervention d'un tiers :</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr style="background-color: #0056b3; color: white;"> <th rowspan="2">Paramètre</th> <th colspan="2">Période 1</th> <th colspan="2">Période 2</th> <th rowspan="2">Total</th> </tr> <tr style="background-color: #0056b3; color: white;"> <th>BF</th> <th>BO</th> <th>BF</th> <th>BO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nombre d'hypoglycémies sévères reportées dans le CRF (n)</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">11</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">18</td> </tr> </tbody> </table>	Paramètre	Période 1		Période 2		Total	BF	BO	BF	BO	Nombre d'hypoglycémies sévères reportées dans le CRF (n)	3	2	11	2	18
	Paramètre		Période 1		Période 2			Total									
BF		BO	BF	BO													
Nombre d'hypoglycémies sévères reportées dans le CRF (n)	3	2	11	2	18												
	<p>¹⁸ Événement indésirable grave / EIG / SAE (« <i>serious adverse event</i> ») : événement indésirable ayant entraîné :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La mort, ou ; - Une détérioration grave de la santé du sujet qui : <ul style="list-style-type: none"> o A provoqué une maladie ou une blessure mettant en danger la vie du sujet, ou ; o A provoqué une infirmité permanente du corps ou des fonctions corporelles, ou ; o A nécessité l'hospitalisation du patient ou la prolongation de son séjour à l'hôpital, ou ; o A provoqué une intervention médicale ou chirurgicale pour éviter une maladie ou une blessure mettant en danger la vie du sujet ou une infirmité permanente du corps ou des fonctions corporelles, ou ; - Une souffrance fœtale, une mort fœtale, une anomalie ou une anomalie congénitale. <p>Note : Une hospitalisation prévue en raison d'une affection préexistante ou une procédure requise par le plan d'investigation clinique, sans détérioration grave de la santé, n'est pas considérée comme un événement indésirable grave.</p> <p>¹⁹ On entend par événement ou effet indésirable grave, tout événement ou effet indésirable qui :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Entraîne la mort, ou ; - Met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche, ou ; - Nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, ou ; - Provoque une incapacité ou un handicap important ou durable, ou ; - Se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale. <p>Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles</p>																

Nombre d'hypoglycémies sévères reportées dans le CRF et confirmées par le Comité Scientifique (n)	3*	2	2**	1	8
---------------------------------------------------------------------------------------------------	----	---	-----	---	---

*3 cas liés à un dysfonctionnement de la pompe CellNovo.

**1 cas lié à un mésusage et 1 cas lié à une erreur de manipulation du patient suite au changement de pompe entre les deux périodes du *cross-over*, pendant la formation initiale à l'hôpital.

Nombre d'hypoglycémies sévères ayant entraîné une perte de conscience :

Paramètre	Période 1		Période 2		Total
	BF	BO	BF	BO	
Nombre d'hypoglycémies sévères reportées dans le CRF (n)	3	2	11	2	18
Nombre d'hypoglycémies sévères reportées dans le CRF et confirmées par le Comité Scientifique (n)	1	0	1	1	3

Les événements indésirables sont classés selon les 2 périodes de *cross-over*.

Événements indésirables (EI)	Période 1	Période 2
Nombre total	220 EI: - 162 liés à la pompe CellNovo (boucle semi-fermée), - 52 liés au capteur CGM (15 en boucle ouverte et 37 en boucle semi-fermée (liés à des problèmes de communication capteur-terminal, résolu et pris en compte en période 2)) - 6 non liés aux dispositifs évalués	52 EI : - 17 liés à la pompe Kaleido (BF) ; - 5 liés au capteur CGM (3 en BO et 2 en BF) ; - 30 non liés aux dispositifs évalués (18 en BF et 12 en BO). + 2 EI lié à DBLG1 (terminal) : pb connexion.
EI grave (EIG) « serious adverse events »	42 EIG : - 13 liés à la pompe CellNovo (en BF) : 1 hyperglycémie avec acidocétose, 12 augmentations de délivrance d'insuline liée à une pression positive continue ou une déficience de la valve de la cartouche d'insuline. <i>Ces événements ont conduit, après approbation de l'ANSM, à un changement de pompe pour Kaleido (Vicentra).</i> - 29 non liés à la pompe ou au capteur.	50 EIG : - 1 lié à la pompe Kaleido (patient en BF ; allergie de contact liée au patch) ; - 2 liés au capteur (patients en <i>wash out</i> ; allergie de contact liée au patch, erreur de la mesure de glycémie par le capteur) ; - 1 cas de mésusage, résolu (BF) ; - 46 non liés à l'étude ou aux dispositifs évalués. + 1 EIG inattendu lié au dispositif (terminal DBLG1) : hypoglycémie sévère pendant la formation initiale à l'hôpital suite à un échange de pompe entre deux patients lors du changement de pompe entre les deux périodes du <i>cross-over</i> .
Déficiences liées au dispositif	364 (dont 176 liées à des problèmes de connexion). 327 en BF.	202 (7 liées à des problèmes de connexion, 192 liées au logiciel du terminal mobile, résolu).

Au total, **18 évènements indésirables graves** ont été reportés en lien avec le système DBLG1 pendant la durée de l'étude (**dont 17 pendant les 2 périodes de *cross-over***).

Résultats issus de la publication de Benhamou et al. :

Dans la publication de Benhamou et al., il est précisé que parmi les 17 évènements indésirables graves pendant les 2 périodes de *cross-over*, 14 ont concerné la BF (9 hyperglycémies sévères et 5 hypoglycémies sévères) et 3 ont concerné la boucle ouverte (3 hypoglycémies sévères).

Résultats issus du rapport CIR (version du 14/10/)

Événements indésirables (EI)	Périodes 1 et 2
Nombre total	265 : 175 dans le groupe BF, 43 dans le groupe BO, 13 en « preperiod », 33 pendant la période de <i>wash-out</i> , 1 en « postperiod ». <ul style="list-style-type: none"> - 41 liés à une hyperglycémie >3 g (38 BF, 2 BO, 1 « preperiod ») ; - 17 liés à des épisodes d'hypoglycémie (13 BF, 2 BO, 2 « preperiod ») incluant 11 épisodes symptomatiques d'hypoglycémie (7 BF, 2 BO, 2 en « preperiod ») et 5 épisodes asymptomatiques (BF) ; - 21 liés à la pompe (19 BF, 1 BO, 2 en « preperiod ») ; - 12 liés à la canule ou au cathéter de la pompe (11 BF, 1 BO) ; - 10 liés au capteur Dexcom (7 BF, 2 BO, 1 « preperiod ») ; - 4 liés à la connexion au smartphone (BF) ; - 35 liés au logiciel Diabeloop.
EI grave (EIG) « serious adverse events »	29 pendant l'étude : <ul style="list-style-type: none"> - 14 dans le groupe BF ; - 4 dans le groupe BO ; - 7 en <i>wash-out</i>, 1 en « preperiod », 3 en « postperiod ». Ces évènements ont inclut : <ul style="list-style-type: none"> - 9 épisodes d'hyperglycémie (groupe BF) ; - 13 épisodes d'hypoglycémie sévère (dont 5 dans le groupe BF et 4 dans le groupe BO) ; - 6 admissions hospitalières ou extension d'hospitalisation (aucune dans les groupes BF et BO) ; - 1 instabilité ou incapacité pendant la période de <i>wash-out</i> (aucune dans les groupes BF et BO).

Référence	Étude SP6.2 (protocole et rapport fourni - version 1.1 du 1/06/18) CERITD (Centre d'études et de recherches pour l'intensification du traitement du diabète). Évaluation en <i>cross-over</i> du contrôle glycémique procuré pendant 3 jours sur le pancréas artificiel Diabeloop comparativement au traitement conventionnel par pompe à insuline externe chez les diabétiques de type 1 en situation de sédentarité, de repas exceptionnels et d'activité physique. Non publiée.
Type de l'étude	Étude multicentrique, comparative, contrôlée, randomisée, en <i>cross-over</i> , en ouvert.
Date et durée de l'étude	De décembre 2015 à août 2016 (9 mois).
Objectif de l'étude	Évaluer la non-infériorité du contrôle glycémique nocturne avec le système DBLG1 (boucle semi-fermée « BF »), comparativement à une insulinothérapie fonctionnelle habituelle d'un patient diabétique de type 1 traité par pompe à insuline externe (boucle ouverte « BO »), en situations de sédentarité, de repas exceptionnels et d'activité physique.
METHODE	
Critères de sélection	<p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient diabétique de type 1 depuis au moins un an ou C-peptide non dosable, traité par pompe à insuline externe depuis au moins 6 mois ; - Patient ayant $7,5\% < \text{HbA1c} < 9,5\%$; - Patient pratiquant l'insulinothérapie fonctionnelle ; - Pour la situation d'activité physique, le patient doit être capable de pratiquer une ou plusieurs activités physiques quotidiennes durant 3 jours dans chaque session de traitement ; - Patient âgé de 18 ans au moins. <p>Critères d'exclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient diabétique de type 2 ; - Toute pathologie grave pouvant altérer la participation à l'étude ; - Patient ayant une insulino-résistance définie par des besoins en insuline $> 1,5 \text{ UI/kg/j}$; - Patient ne percevant plus ses hypoglycémies ; - Patient bénéficiant d'une mesure de protection juridique ; - Femme enceinte ou susceptible de l'être.
Cadre et lieu de l'étude	9 centres en France (services d'endocrinologie et de diabétologie), 3 centres/situation (sédentarité, repas exceptionnels et activité physique).
Produits étudiés	<p><u>Groupe intervention :</u> Boucle semi-fermée (BF) : système DBLG1, composé des éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un capteur de mesure du taux de glucose interstitiel (CGM) Dexcom Share AP avec communicateur Bluetooth ; • Un terminal mobile (smartphone Samsung) intégrant un algorithme Diabeloop (version non précisée) ; • Une pompe à insuline : Cellnovo. <p>Le système DBLG1 a été manœuvré uniquement par le personnel de l'étude (médecin, infirmière, ingénieur) ; Il a été demandé au patient d'éviter de le manipuler pendant toute la durée de l'étude.</p> <p><u>Groupe contrôle :</u> Boucle ouverte (BO) composée des éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • La pompe à insuline habituelle du patient préprogrammée avec l'algorithme habituel prescrit par le médecin ; • Un capteur de mesure du taux de glucose interstitiel (CGM) Dexcom Share AP.
Déroulement de l'étude	Après l'inclusion, les patients avaient une période de <i>run in</i> de 2 semaines maximum durant laquelle ils bénéficiaient d'une formation à l'utilisation du capteur CGM. Les patients devaient impérativement contrôler leur glycémie capillaire avant tout ajustement thérapeutique.

	<p>Pour la situation en sédentarité : les patients ont tous séjourné à l'hôpital pendant 72 heures.</p> <p>Pour la situation de repas exceptionnels : le patient était en semi-ambulatoire (3 nuits à l'hôpital, repas à l'extérieur de l'hôpital, la gestion du traitement étant assurée par une infirmière munie d'un kit d'urgence et d'un système lui permettant de suivre à distance les données du patient). Les repas étaient à heure fixe et identiques dans les 2 sessions de traitement.</p> <p>Pour la situation en activité physique : le patient était soit à l'hôpital, soit en semi-ambulatoire (3 nuits à l'hôpital, activités physiques à l'extérieur de l'hôpital la gestion du traitement étant assurée par une infirmière munie d'un kit d'urgence et d'un système lui permettant de suivre à distance les données du patient). Les activités physiques étaient à heure fixe et identiques dans les 2 sessions de traitement.</p>
Critère de jugement principal	Pourcentage de temps passé dans la zone de contrôle glycémique 80-140 mg/dL pendant la nuit, mesurée en continu durant 3 jours avec le capteur Dexcom Share AP (la période nuit étant définie par l'intervalle Tdiner+3h ; J+1 8h).
Critère(s) de jugement secondaire(s)	<ul style="list-style-type: none"> - Pourcentage de temps passé dans la zone glycémique 70-180 mg/dL, pendant la nuit mesurée en continu avec le capteur Dexcom sur trois jours de suivi ; - Pourcentage de temps passé dans l'intervalle glycémique 70-180 mg/dL à J3 vs. J1 en BF en comparant à J3 vs. J1 en BO ; - Temps passé en glycémie < 70 mg/dL et en glycémie > 180 mg/dL ; - Moyenne du glucose interstitiel sur l'ensemble de la période et sur les sous-périodes suivantes : sédentarité, prandiale, activité physique ; - Risques calculés d'hypo- et d'hyperglycémie (LBGI, HBGI) sur l'ensemble de la période et sur les sous-périodes sédentarité, prandiale et activité physique ; - Mesure du nombre de resucrages et de la quantité de glucides ingérée ; - Nombre d'événements hypoglycémiques définis par tout franchissement du seuil de 70 mg/dL (3,9 mmol/L), et < 54 mg/dL (3 mmol/L mesuré par le capteur Dexcom) ; - Apports totaux d'insuline pendant les épreuves ; - Pic post-prandial glycémique moyen selon le repas et délais de survenue ; - Nombre d'incidents techniques à l'origine d'interruptions de la BF ; - Comparaison du glucose interstitiel mesuré par le capteur à 2h, 3h et 4h postprandiales et de l'AUC, en conditions de repas identiques, permettant d'évaluer l'efficacité et la sécurité (temps passé en hypoglycémie, d'hyperglycémie et d'euglycémie) ; - Satisfaction du patient, mesurée à l'aide : <ul style="list-style-type: none"> - du questionnaire DTSQ « Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire » (réponses sur une échelle de 0 « très insatisfait » à 6 « très satisfait ») ; - d'une échelle visuelle analogique « EVA » (réponses sur une échelle de 0 « score bas » à 10 « score élevé »).
Taille de l'échantillon	<p>Nombre de sujets nécessaire estimé à 36 patients, afin de conclure avec une puissance supérieure ou proche de 80% à :</p> <ul style="list-style-type: none"> • une hypothèse de non infériorité sur le critère de jugement principal ; • avec un risque alpha de première espèce à 0,025 en situation unilatérale ; • un % de temps dans l'intervalle 80 –140 mg/dL entre 50 et 60% (écart type entre 20 et 25 %) ; • une marge de non-infériorité fixée à 20% de la valeur observée.
Méthode de randomisation	Allocation par randomisation stratifiée par centre, mise à disposition <i>via</i> le cahier d'observation électronique (accès par code sécurisé).
Méthode d'analyse des résultats	<p>Présentation des résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Variables quantitatives : moyenne et écart-type ou médiane et intervalle interquartile ;

	<ul style="list-style-type: none"> - Variables qualitatives : nombre, fréquence et/ou pourcentages. <p>Principales populations d'analyse :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Population d'analyse de tolérance (PT) : ensemble des patients randomisés ayant été évalués au moins une fois au cours de l'étude (ayant participé à au moins une des 2 sessions d'évaluation) ; - Population d'analyse des critères d'efficacité (population <i>per protocole</i> - PP) : ensemble des patients randomisés ayant complété les deux sessions d'évaluation et pour lesquels aucune déviation majeure au protocole n'est observée. <p>Analyse du critère de jugement principal en PP :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Réalisée avec un modèle mixte d'analyse de variance pour plan <i>cross-over</i> après transformation logarithmique. - Ce modèle comportait les facteurs fixes suivants : situations expérimentales (activité, repas extrême et sédentarité), boucle (fermée / ouverte) et l'interaction « situations expérimentales x boucle ». <p>Analyse des critères de jugement secondaires en PP :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Même modèle que celui de l'analyse principale ; - À titre exploratoire, les mêmes hypothèses statistiques ont été testées pour chacune des 3 situations expérimentales (sédentarité, repas exceptionnels, activité physique), malgré une faible puissance statistique attendue étant donné les effectifs plus faibles dans les sous-groupes. <p>Gestion des données manquantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Interpolation linéaire des données manquantes en cas de déconnexion temporaire du capteur CGM (<2h) ; - En cas de déconnexion prolongée, étude préalable des périodes considérées conduisant soit à une interpolation linéaire ou à l'exclusion de la période. <p>Analyse statistique réalisée sous SAS/WINDOWS XP version 9.2.</p>
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

RESULTATS

Nombre de sujets analysés	<p>42 patients inclus et randomisés. 4 patients exclus (3 absences de données pour les périodes d'évaluation et 1 refus de refaire l'expérimentation en raison d'un problème sur l'algorithme utilisé). 38 patients analysés (population d'analyse de tolérance PT) : en situation de sédentarité (n=14), de repas d'exceptionnel (n=10) et d'activité physique (n=14), selon le centre dans lequel ils ont été inclus. 2 patients exclus (1 pour absence de données du capteur > 24h, 1 pour mise en place du capteur le jour du début de l'épreuve en BF). 36 patients analysés dans la population <i>per protocole</i> (PP).</p>																																								
Durée du suivi	<p>72 heures. Périodes du <i>cross-over</i> séparées par une période de <i>wash-out</i> d'au moins 1 semaine.</p>																																								
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<p>Caractéristiques générales des patients à l'inclusion :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Critère</th> <th>Sédentarité (n=14)</th> <th>Repas exceptionnel (n=10)</th> <th>Activité physique (n=14)</th> <th>Total (n=38)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age (année)</td> <td>53,7 ± 16,0</td> <td>46,4 ± 16,1</td> <td>48,7 ± 11,8</td> <td>49,9 ± 14,5</td> </tr> <tr> <td>Sexe (femme)</td> <td>8 (57,1%)</td> <td>5 (50,0%)</td> <td>9 (64,3%)</td> <td>22 (57,9%)</td> </tr> <tr> <td>Taille (m)</td> <td>1,7 ± 0,1</td> <td>1,7 ± 0,1</td> <td>1,7 ± 0,1</td> <td>1,7 ± 0,1</td> </tr> <tr> <td>Poids (kg)</td> <td>76,3 ± 15,7</td> <td>70,1 ± 11,5</td> <td>70,4 ± 10,0</td> <td>72,5 ± 12,7</td> </tr> <tr> <td>IMC (kg/m²)</td> <td>26,2 ± 5,0</td> <td>24,5 ± 4,0</td> <td>24,5 ± 3,1</td> <td>25,2 ± 4,1</td> </tr> <tr> <td>PAS (mmHg)</td> <td>128,6 ± 16,6</td> <td>123,2 ± 14,3</td> <td>121,5 ± 15,1</td> <td>124,6 ± 15,4</td> </tr> <tr> <td>PAD (mmHg)</td> <td>72,6 ± 15,7</td> <td>73,4 ± 7,7</td> <td>73,4 ± 7,9</td> <td>73,1 ± 11,1</td> </tr> </tbody> </table>	Critère	Sédentarité (n=14)	Repas exceptionnel (n=10)	Activité physique (n=14)	Total (n=38)	Age (année)	53,7 ± 16,0	46,4 ± 16,1	48,7 ± 11,8	49,9 ± 14,5	Sexe (femme)	8 (57,1%)	5 (50,0%)	9 (64,3%)	22 (57,9%)	Taille (m)	1,7 ± 0,1	1,7 ± 0,1	1,7 ± 0,1	1,7 ± 0,1	Poids (kg)	76,3 ± 15,7	70,1 ± 11,5	70,4 ± 10,0	72,5 ± 12,7	IMC (kg/m ²)	26,2 ± 5,0	24,5 ± 4,0	24,5 ± 3,1	25,2 ± 4,1	PAS (mmHg)	128,6 ± 16,6	123,2 ± 14,3	121,5 ± 15,1	124,6 ± 15,4	PAD (mmHg)	72,6 ± 15,7	73,4 ± 7,7	73,4 ± 7,9	73,1 ± 11,1
Critère	Sédentarité (n=14)	Repas exceptionnel (n=10)	Activité physique (n=14)	Total (n=38)																																					
Age (année)	53,7 ± 16,0	46,4 ± 16,1	48,7 ± 11,8	49,9 ± 14,5																																					
Sexe (femme)	8 (57,1%)	5 (50,0%)	9 (64,3%)	22 (57,9%)																																					
Taille (m)	1,7 ± 0,1	1,7 ± 0,1	1,7 ± 0,1	1,7 ± 0,1																																					
Poids (kg)	76,3 ± 15,7	70,1 ± 11,5	70,4 ± 10,0	72,5 ± 12,7																																					
IMC (kg/m ²)	26,2 ± 5,0	24,5 ± 4,0	24,5 ± 3,1	25,2 ± 4,1																																					
PAS (mmHg)	128,6 ± 16,6	123,2 ± 14,3	121,5 ± 15,1	124,6 ± 15,4																																					
PAD (mmHg)	72,6 ± 15,7	73,4 ± 7,7	73,4 ± 7,9	73,1 ± 11,1																																					

IMC = indice de masse corporelle ; PAS = pression artérielle systolique ; PAD = pression artérielle diastolique.

Sévérité de la pathologie à l'inclusion (moyenne ± écart type) :

Critère	Sédentarité (n=14)	Repas exceptionnel (n=10)	Activité physique (n=14)	Total (n=38)
Ancienneté de découverte du DT1 (années)	30,4 ± 15,5	23,6 ± 13,1	20,9 ± 10,6	25,1 ± 13,6
Dernière HbA1c (%)	7,6 ± 0,7	7,7 ± 0,8	8,0 ± 0,5	7,8 ± 0,7
8,0% ≤ HbA1c < 8,5% (n,%)	3 (21)	1 (10)	5 (35,7)	9 (23,7)
8,5% ≤ HbA1c < 9% (n,%)	0 (0)	3 (30)	3 (21,4)	6 (15,8)
HbA1c ≥ 9% (n,%)	1 (7,1)	0	0	1 (2,6)
Dernier C-peptide (ng/mL)	0,2 ± 0,2	0,1 ± ND.	0,0 ± 0,0	0,1 ± 0,1
Nombre d'hypoglycémies bénignes (ressenties mais non mesurées, ou glycémie < 0,6 g/L quels que soient les symptômes) dans la semaine précédant l'inclusion	4,6 ± 3,8	3,2 ± 2,4	3,1 ± 3,9	3,7 ± 3,5
Nombre d'hypoglycémies sévères depuis 1 an (avec trouble du comportement ou de la conscience imposant le recours à un tiers)	0,3 ± 0,8	0,3 ± 0,7	0,3 ± 0,6	0,3 ± 0,7
Nombre d'acidocétoses depuis 1 an	0,3 ± 0,5	0,0 ± 0,0	0,2 ± 0,6	0,2 ± 0,5

DT1 = diabète de type 1.

Traitement par insuline :

Critère	Sédentarité (n=14)	Repas exceptionnel (n=10)	Activité physique (n=14)	Total (n=38)
Ancienneté du traitement (année)	23,1 ± 15,3	17,6 ± 12,7	17,1 ± 12,8	19,4 ± 13,7
Dose moyenne totale d'insuline /24h (UI)	46,4 ± 14,1	37,8 ± 17,5	39,9 ± 11,8	41,7 ± 14,4

Résultats inhérents au critère de jugement principal

Pourcentage de temps passé dans la zone 80-140 mg/dL durant 3 nuits :

Paramètre	Total (n=36)	
	BF	BO
Moyenne	61,1	27,4
IC 95%	[56,1 – 66,7]	[19,2 – 39,0]
p	p<0,0001	
Non infériorité	oui	

Pourcentage de temps passé dans la zone 80-140 mg/dL durant 3 nuits dans les sous-groupes « sédentarité, repas exceptionnel et activités physique » :

Paramètre	Sédentarité (n=13)		Repas exceptionnel (n=10)		Activité physique (n=13)	
	BF	BO	BF	BO	BF	BO
Moyenne	58,7	45,2	58,4	14,7	66,6	30,6
IC 95%	[50,9 ; 67,7]	[25,2 ; 81,0]	[49,7 ; 68,7]	[7,6 ; 28,6]	[57,8 ; 76,9]	[17,2 ; 55,3]
p	p=NS		p<0,0001		p=0,0076	
Non infériorité	non		oui		oui	

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

Pourcentage de temps passé dans l'intervalle 70-180 mg/dL durant les 3 nuits :

Paramètre	Total (n=36)		Sédentarité (n=13)		Repas exceptionnel (n=10)		Activité physique (n=13)	
	BF	BO	BF	BO	BF	BO	BF	BO
Moyenne	86,0	58,0	82,2	72,7	85,2	40,7	90,8	66,1
IC 95%	[81,9 ; 90,3]	[48,2 ; 69,8]	[75,9 ; 89,1]	[53,6 ; 98,7]	[77,7 ; 93,4]	[28,7 ; 57,6]	[83,8 ; 98,4]	[48,7 ; 89,7]

Pourcentage de temps passé dans l'intervalle 70-180 mg/dL sur 72h :

Paramètre	Total (n=36)		Sédentarité (n=13)		Repas exceptionnel (n=10)		Activité physique (n=13)	
	BF	BO	BF	BO	BF	BO	BF	BO
Moyenne	79,0	60,8	76,9	70,5	80,2	51,7	79,8	61,8
IC 95%	[75,6 ; 82,5]	[55,2 ; 67]	[71,6 ; 82,6]	[60,1 ; 82,7]	[73,9 ; 87,1]	[43,1 ; 62,0]	[74,2 ; 85,7]	[52,7 ; 72,5]

Pourcentage de temps passé dans l'intervalle 70-140 mg/dL sur 72h :

Paramètre	Total (n=36)		Sédentarité (n=13)		Repas exceptionnel (n=10)		Activité physique (n=13)	
	BF	BO	BF	BO	BF	BO	BF	BO
Moyenne	55,7	34,1	56,9	45,0	53,1	23,4	57,2	37,8
IC 95%	[49,3 ; 62,9]	[29,9 ; 39]	[46,5 ; 69,7]	[36,1 ; 56,0]	[42,1 ; 67,0]	[18,2 ; 30,0]	[46,9 ; 69,7]	[30,1 ; 47,4]

Pourcentage de temps passé dans la zone < 70mg/dL durant 72 heures :

Paramètre	Total (n=38)		Sédentarité (n=14)		Repas exceptionnel (n=10)		Activité physique (n=14)	
	BF	BO	BF	BO	BF	BO	BF	BO
Moyenne	2,1	2,7	3,1	3,1	1,4	2,5	2,1	2,5
IC 95%	[1,7 ; 2,7]	[1,9 ; 3,7]	[2,2 ; 4,6]	[1,8 ; 5,3]	[0,9 ; 2,2]	[1,3 ; 4,7]	[1,5 ; 3,1]	[1,4 ; 4,3]

Pourcentage de temps passé dans la zone < 70mg/dL durant les 3 nuits :

Paramètre	Total (n=38)		Sédentarité (n=14)		Repas exceptionnel (n=10)		Activité physique (n=14)	
	BF	BO	BF	BO	BF	BO	BF	BO
Moyenne	1,9	2,7	2,2	2,9	1,5	2,8	1,9	2,5
IC 95%	[1,5 ; 2,4]	[1,9 ; 4,0]	[1,5 ; 3,3]	[1,5 ; 5,4]	[1,0 ; 2,4]	[1,3 ; 5,7]	[1,3 ; 2,8]	[1,4 ; 4,8]

Pourcentage de temps passé dans la zone > 180mg/dL durant les 3 nuits :

Paramètre	Total (n=38)		Sédentarité (n=14)		Repas exceptionnel (n=10)		Activité physique (n=14)	
	BF	BO	BF	BO	BF	BO	BF	BO
Moyenne	6,4	16	6,6	9,2	9,4	34,2	4,1	13,1
IC 95%	[4,2 ; 9,5]	[4,2 ; 9,5]	[3,4 ; 13,0]	[4,5 ; 18,7]	[4,4 ; 20,2]	[15,2 ; 77,0]	[2,1 ; 8,1]	[6,4 ; 26,8]

Moyenne du glucose interstitiel (md/dL) sur 72h de suivi :

Paramètre	Total (n=38)		Sédentarité (n=14)		Repas exceptionnel (n=10)		Activité physique (n=14)	
	BF	BO	BF	BO	BF	BO	BF	BO
Moyenne	138,7	156,5	136,6	145,0	141,7	169,7	138,0	155,8

Écart-type du glucose interstitiel (md/dL) mesuré sur 72h de suivi (dispersion) :

Paramètre	Total		Sédentarité (n=14)		Repas exceptionnel (n=10)		Activité physique (n=14)	
	BF	BO	BF	BO	BF	BO	BF	BO
Moyenne	46,6	54,4	46,5	50,3	47,0	57,9	46,2	55,1

Coefficient de variation glycémique (md/dL) mesuré sur 72h de suivi :

Paramètre	Total		Sédentarité (n=14)		Repas exceptionnel (n=10)		Activité physique (n=14)	
	BF	BO	BF	BO	BF	BO	BF	BO
Moyenne	0,329	0,346	0,326	0,343	0,329	0,340	0,332	0,355

Nombre d'hypoglycémie < 70 (md/dL) mesuré sur 72h de suivi :

Paramètre	Total		Sédentarité (n=14)		Repas exceptionnel (n=10)		Activité physique (n=14)	
	BF	BO	BF	BO	BF	BO	BF	BO
Moyenne	3,2	2,7	3,6	3,1	2,3	2,6	3,9	2,5

Ratio J3/J1 sur le pourcentage de temps passé dans la zone 70-180 mg/dL sur 24h en BF :

Paramètre	Total		Sédentarité		Repas exceptionnel		Activité physique	
	J3	J1	J3	J1	J3	J1	J3	J1
Moyenne	82,1	75,4	81,3	72,8	85,0	75,6	80,0	77,8
Ratio J3/J1	1,089		1,116		1,124		1,029	

Ratio J3/J1 sur le pourcentage de temps passé dans la zone 70-180 mg/dL sur 24h en BO :

Paramètre	Total		Sédentarité		Repas exceptionnel		Activité physique	
	J3	J1	J3	J1	J3	J1	J3	J1
Moyenne	61,5	58,3	68,4	81,0	48,8	55,9	69,8	43,7
Ratio J3/J1	1,056		0,845		0,874		1,596	

Satisfaction du patient à 3 jours, mesurée à l'aide :

- du questionnaire DTSQ « Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire » (réponses sur une échelle de 0 « très insatisfait » à 6 « très satisfait ») ;
- d'une échelle visuelle analogique « EVA » (réponses sur une échelle de 0 « score bas » à 10 « score élevé »).

Paramètres	BF	BO	Différence
Questionnaire DTSQ (score moyen \pm DS /36)	31 \pm 5,5	26 \pm 5,5	4,83
EVA :			
- satisfaction du système	8,5 \pm 2,2	6,8 \pm 2,5	1,72
- facilité d'utilisation	8,4 \pm 1,5	7,7 \pm 2,1	0,74
- confort	7,2 \pm 2,4	7,2 \pm 2,4	0,70

Évènements indésirables

1 évènement indésirable grave attendu (hypoglycémie sévère < 0,6 g/L), non lié au dispositif DBLG1, observé avant le démarrage du traitement.

Effets indésirables

474 évènements intercurrents pendant toute la durée de l'étude (deux périodes de traitements confondues) :

- 51 hyperglycémies > 3 g/l sans acidocétose ;
- 53 hypoglycémies asymptomatiques \leq 70 mg/dl ;

- 133 hypoglycémies symptomatiques ;
- 62 liés à la de pompe ;
- 13 liés au capteur ;
- 12 liés au smartphone ;
- 16 liés au logiciel Diabeloop.

Matériorvigilance

Aucun événement majeur ou dysfonctionnement du système mettant en danger le pronostic vital du patient n'a été recensé pendant l'étude.

Au cours de l'étude, trois types d'évènements principaux sont survenus :

- Perte de connexion pompe/smartphone, résolue par une réinitialisation de la communication.
- Perte de connexion avec le récepteur Dexcom, résolue par une réinitialisation de la communication avec le récepteur.
- Dysfonctionnement de l'application Diabeloop, résolu par une relance de la régulation.

Aucun de ces évènements n'était associé à une hyperglycémie sévère ou hypoglycémie sévère.

Au total, 167 évènements de matériorvigilance mineurs ont été recensés. La résolution de ces évènements de matériorvigilance a duré en moyenne 10 à 15 minutes selon si l'ingénieur était systématiquement informé ou pas de la survenue de l'évènement.

Les principaux évènements de matériorvigilance sont détaillés ci-dessous :

	Évènements (n)	Patients (n)	Type d'évènements
Smartphone	176	21	perte de connexion (n=132), dysfonctionnement de l'application (n=39)
Pompe à insuline	125 : 121 Cellnovo* 4 Pompe autre	28 3	télétransmission pompe/smartphone (n=77), arrêt de l'application (n=6), dysfonctionnement de la pompe Cellnovo (n=38)
Capteur	40	13	télétransmission récepteur Dexcom/smartphone (n=28)

*Parmi les 121 évènements liés à la pompe Cellnovo :

- 77 liés à la télétransmission pompe/smartphone ;
- 6 liés à l'arrêt spontané de l'application ;
- 38 liés à la pompe Cellnovo (cartouche vide, arrêt de pompe, détection d'occlusion...).

ANNEXE II : Tableau de correspondance de la pompe à insuline Kaleido de la société Vicentra par rapport aux spécifications techniques requises pour les pompes à insuline externes portables programmables avec tubulure et accessoires sur la LPPR

Spécifications techniques définies à la LPPR	Conformité de la pompe Kaleido aux spécifications techniques
Pompe à insuline externe portable et programmable	
– la programmation de la pompe doit être modifiable à tout instant par le patient	Oui
– la pompe doit être munie d'un système permettant la perfusion sans risque de surdosage avec arrêt automatique	Oui
– les conditions d'utilisation doivent être précisées dans la notice d'utilisation de la pompe	Oui
– la pompe doit assurer plusieurs débits de base programmables à la demande et à l'avance (au moins 24 heures). La pompe doit comprendre une horloge permettant la programmation	Oui
– la quantité délivrable lors du bolus peut être programmable ; le bolus étant délivré seulement à la demande	Oui
– débit de base et bolus (définis pour des concentrations d'insuline de 100 UI/ml) : la pompe doit pouvoir assurer <i>a minima</i> un débit de base allant de 0 à 5 UI/ heure et un bolus allant <i>a minima</i> de 0,1 à 25 UI	Non Basal : 0 à 10 UI/h Bolus : 0,05 à 20 UI
– incréments : chez l'adulte, l'incrément du débit de base doit être $\leq 0,1$ UI/heure et le bolus minimal $\leq 0,1$ UI. Lors d'une utilisation pédiatrique, il est possible que ces valeurs maximales d'incrément de débit de base et de bolus soient inférieures.	Oui Basal : 0,05 UI / heure Bolus : 0,05 UI
La mise en alarme de la pompe doit se faire, à <i>minima</i> , dans chacune des trois situations suivantes : – réservoir vide – piles épuisées – occlusion du cathéter (alarme d'hyperpression). Aucune de ces trois alarmes ne doit être déconnectable.	Oui Oui Oui
La mise en alarme de la pompe doit conduire à des messages spécifiques, clairement identifiables, et se manifester par des messages sonores et visuels (option vibratoire comprise).	Oui
Amorçage/purge : la pompe doit être munie d'un système d'amorçage. L'amorçage du circuit de distribution s'utilise avant le branchement de la pompe au patient. La notice doit indiquer clairement les modalités et le rôle de ce système d'amorçage.	Oui
Protection aux éclaboussures (norme IPX7, à <i>minima</i>).	IP68
Résistance aux chocs et à la température.	Oui
Garantie : la pompe est garantie quatre ans.	Oui
Les modalités de nettoyage, désinfection et révision technique de la pompe doivent être précisés	Oui
Accessoires et consommables pour pompe à insuline	
- sont définis comme consommables les dispositifs suivants : réservoirs vides à remplir, cathéters, adaptateurs à usage unique, aiguilles de remplissage, joints/bouchons le cas échéant, piles recommandées par le fabricant ainsi que tout autre consommable permettant la fixation de la pompe à la peau. - sont définis comme accessoires les dispositifs suivants (les besoins annuels sont précisés entre parenthèses) : harnais pour les enfants (2/an), pochette ou étui de protection standard (2/an), clips pour ceinture (2/an), dispositif d'insertion automatique du cathéter (le cas échéant maximum 5/an). Une télécommande est délivrée en option si elle fait partie du kit d'installation de la pompe.	Lingette alcoolisée ; seringue de 3 ml ; aiguille pour le remplissage ; cartouche de 200 U d'insuline avec tubulure de 5 cm ou 30 cm ; cathéter de 6 mm ou 9 mm de long ; patch dermique ; patch de pompe ; inserteur

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles