

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

03 décembre 2013

CONCLUSIONS

FREESTYLE NAVIGATOR II, système de mesure en continu du glucose interstitiel

Demandeur : **ABBOTT France S.A.S.** (France)

Fabricant : **ABBOTT** (Etats-Unis)

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

| | |
|------------------------|---|
| Indication retenue : | <p>Patients diabétiques de type 1 (adultes et enfants âgés d’au moins 6 ans) dont l’équilibre glycémique préalable est insuffisant (taux d’HbA1c \geq 8%) en dépit d’une insulinothérapie intensifiée bien conduite depuis au moins 6 mois (par pompe externe ou multi-injections) et d’une autosurveillance glycémique pluriquotidienne (\geq 4 ASG/j).</p> <p>FREESTYLE NAVIGATOR II est réservé aux patients ayant reçu une éducation thérapeutique, ainsi qu’une formation spécifique à l’utilisation du système de mesure en continu du glucose.</p> |
| Service Attendu (SA) : | <p>Suffisant, en raison de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l’intérêt de FREESTYLE NAVIGATOR II, chez les patients diabétiques de type 1, ayant une HbA1c \geq 8% en dépit d’une insulinothérapie intensifiée bien conduite et pratiquant une autosurveillance glycémique pluriquotidienne. FREESTYLE NAVIGATOR II est réservé aux patients ayant reçu une éducation thérapeutique ainsi qu’une formation spécifique au système de mesure en continu du glucose. - l’intérêt de santé publique attendu, compte tenu du caractère de gravité des complications dues au diabète pouvant engager le pronostic vital. |
| Comparateur retenu : | l’auto-surveillance de la glycémie par lecteur de glycémie capillaire uniquement. |
| Amélioration du SA: | ASA de niveau IV |
| Type d’inscription : | Nom de marque |
| Durée d’inscription : | 5 ans |

| | |
|---------------------|---|
| Données analysées : | <p>Aucune étude clinique n'a été réalisée avec le dispositif FREESTYLE NAVIGATOR II.</p> <p>Des données non spécifiques et spécifiques du dispositif FREESTYLE NAVIGATOR (version antérieure du système FREESTYLE NAVIGATOR II) ont été fournies dans le dossier.</p> <p>Parmi les données spécifiques, des données de performance du système, trois études cliniques non comparatives et deux études cliniques comparatives (Riveline <i>et al.</i> et Batelino <i>et al.</i>) réalisées avec la version antérieure FREESTYLE NAVIGATOR ont été analysées :</p> <p>- <u>L'étude Riveline et al.</u> (197 patients inclus) Cette étude prospective multicentrique comparative avait pour objectif la comparaison à 1 an de trois stratégies de surveillance chez les patients diabétiques de type 1 avec un taux d'HbA1c \geq 8% traités par pompe ou multi-injections, et ayant reçu une éducation thérapeutique : une utilisation de Freestyle Navigator de façon permanente par le patient ; une utilisation limitée dans le temps selon les résultats obtenus définie par le diabétologue et le groupe contrôle de patients réalisant des mesures de glycémies capillaires uniquement. Le critère d'évaluation principal était la mesure de l'équilibre glycémique (taux d'HbA1c).</p> <p>- <u>L'étude Batelino et al.</u> (120 patients inclus) Cette étude randomisée comparative avait pour objectif principal d'évaluer à 6 mois l'impact de la mesure en continu du glucose (MCG) sur le temps passé en hypoglycémie chez des patients diabétiques de type 1.</p> <p>La Commission accepte l'extrapolation des données cliniques portant sur le dispositif FREESTYLE NAVIGATOR en faveur du FREESTYLE NAVIGATOR II.</p> |
|---------------------|---|

| | |
|--|--|
| Éléments conditionnant le SA: | |
| Spécifications techniques : | <p>Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.</p> <p>Durée de garantie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - du transmetteur : 2 ans (la garantie intègre un échange standard à l'épuisement de la batterie) - du récepteur : 2 ans - du capteur : 5 jours <p>En cas de panne, durant la période de garantie, un remplacement standard du lecteur défectueux par un lecteur neuf est assuré dans un délai de 3 jours ouvrés</p> |
| Modalités de prescription et d'utilisation : | <p><u>Prescription</u> :</p> <p>La prescription, y compris pour le renouvellement et la formation des patients à l'utilisation du système FREESTYLE NAVIGATOR II doivent être assurées par un établissement hospitalier comprenant une structure spécialisée en diabétologie ayant des unités d'éducation thérapeutique pratiquant le traitement intensif par multi-injection ou pompe à insuline du diabète de type 1.</p> <p>Concernant l'enfant, en l'absence d'une telle structure pédiatrique spécialisée, la prescription et la formation à l'utilisation du système FREESTYLE</p> |

NAVIGATOR II doivent être assurées par un pédiatre expérimenté en diabétologie travaillant en concertation avec la structure spécialisée définie ci-dessus.

Formation initiale du patient à l'utilisation du système FREESTYLE NAVIGATOR :

Les patients doivent être formés :

- à la programmation (en particulier réglage des alarmes),
- à l'utilisation du moniteur,
- à l'étalonnage,
- à l'insertion du capteur,

Education spécifique :

Avant prescription, les patients doivent avoir reçu une éducation spécifique leur permettant d'interpréter et d'utiliser les informations fournies par le système FREESTYLE NAVIGATOR II pour optimiser leur traitement.

Modalités de prise en charge :

FREESTYLE NAVIGATOR II intègre un lecteur de glycémie capillaire (FREESTYLE PAPIILLON LITE). Sa prise en charge exclut celle d'un autre lecteur de glycémie capillaire

Les modalités de prise en charge du système FREESTYLE NAVIGATOR II devront permettre la mise à disposition du lecteur de MCG et des consommables nécessaires à son utilisation (la durée de vie d'un capteur est de 5 jours).

Avant prescription à long terme, les modalités de prise en charge devront permettre la mise à disposition du système FREESTYLE NAVIGATOR II pour une période initiale pouvant aller jusqu'à 3 mois maximum, avant prescription de longue durée.

Cette période initiale inclut :

- Une période d'essai d'une durée de 15 jours à 1 mois pour tout patient candidat au système de Mesure en Continu du Glucose (MCG). Cette période doit permettre de sélectionner les patients motivés et capable d'utiliser et de porter le système FREESTYLE NAVIGATOR II selon les critères suivants :

Critères de poursuite :

- Adhésion du patient à la technique
- Utilisation suffisante du système FREESTYLE NAVIGATOR II (temps d'utilisation minimal de 60%) et observation régulière en temps réel des résultats.

Critères d'arrêt :

- Choix du patient
- Mauvaise tolérance
- Non respect des consignes de calibration ou temps de port du capteur insuffisant
- Non respect des consignes de consultation de suivi
- Non respect du matériel

- A l'issue de cette période d'essai de un mois maximum, pour les patients poursuivant l'utilisation du système de Mesure en Continu du Glucose (MCG), 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).

Par la suite, une réévaluation (selon les mêmes critères qu'à trois mois) au moins annuelle devra être effectuée en vue du renouvellement de la prescription du système FREESTYLE NAVIGATOR II.

La dégradation de l'équilibre métabolique ou de la qualité de vie peuvent conduire à l'arrêt de l'utilisation du système.

Le renouvellement de la prise en charge à l'achat du système FREESTYLE NAVIGATOR II après prescription ne peut intervenir qu'à l'issue d'un délai de 2 ans à compter de la précédente prise en charge à l'achat du système.

Modalités d'utilisation :

FREESTYLE NAVIGATOR II ne se substitue pas aux mesures de glycémie capillaire. Une mesure de glycémie capillaire par le lecteur de glycémie intégré doit être maintenue au minimum pour assurer l'étalonnage du dispositif et à chaque ajustement thérapeutique.

Ces mesures de glycémie se réalisent grâce au lecteur de glycémie capillaire (FREESTYLE PAPILLON LITE) intégré dans le récepteur, par prélèvement d'une goutte de sang au bout du doigt.

L'étalonnage du système doit être réalisé en vérifiant la glycémie environ 1, 2, 10, 24, et 72 heures après l'insertion du capteur. Des étalonnages supplémentaires peuvent être nécessaires durant les premières 24 heures si le signal est instable.

Lors de l'apparition d'une hyperglycémie ou hypoglycémie signalée par le système FREESTYLE NAVIGATOR II, il est nécessaire de réaliser une mesure de glycémie capillaire par un lecteur de glycémie. Toute modification du traitement doit s'effectuer en fonction des mesures obtenues à l'aide du lecteur de glycémie capillaire individuel et non selon les valeurs affichées par FREESTYLE NAVIGATOR II.

Aucune astreinte 24h/24h n'est nécessaire en cas de défaillance du système. Aucune maintenance préventive n'est nécessaire pour le dispositif FREESTYLE NAVIGATOR II.

Conditions du renouvellement :

Le renouvellement sera subordonné à la transmission de nouvelles données cliniques confirmant l'efficacité du contrôle glycémique à plus long terme en vie réelle, décrivant l'observance, la qualité de vie, les complications et la satisfaction des patients, et permettant de préciser par une analyse en sous-groupe les critères d'éligibilité prédictifs de l'observance.

Population cible :

En France, la population cible des patients diabétiques de type 1 traités par insulinothérapie intensifiée, dont le taux d'HbA1c est supérieur à 8 % qui seraient susceptibles d'utiliser le système FREESTYLE NAVIGATOR II est estimé à **environ 18 500 patients par an**.

Le nombre de patients diabétiques de type 1 qui seraient prêts à utiliser le système FREESTYLE NAVIGATOR II en continu avec une motivation et une observance suffisante est estimé entre 6 000 et 12 500 patients.

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODELES ET REFERENCES

Kit système (référence7107601) : récepteur et transmetteur.

Kit capteurs (référence7107401) : conditionnement par 6 unités stériles

01.2. CONDITIONNEMENT

Kit système :

- 1 Récepteur
- 1 Transmetteur
- 1 Chargeur secteur mural
- 1 Câble de chargement
- 3 Adaptateurs
- 1 Housse du récepteur

Kit capteurs (conditionnement par 6) :

- 6 capteurs stériles à usage unique associés à 6 unités de distribution permettant leur insertion
- 6 supports de capteur à usage unique

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

Patients diabétiques de type 1 (adultes et enfants âgés d'au moins 6 ans) dont l'équilibre glycémique préalable est insuffisant (taux d'HbA1c $\geq 8.1\%$) en dépit d'une insulinothérapie intensifiée bien conduite (par pompe externe ou multi-injections).

FREESTYLE NAVIGATOR II est réservé aux patients ayant reçu une éducation thérapeutique ainsi qu'une formation spécifique au système de mesure en continu du glucose interstitiel.

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué est l'auto-surveillance de la glycémie par lecteur de glycémie capillaire uniquement.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

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

Aucun dispositif de mesure en continu du glucose interstitiel n'est actuellement inscrit sur la LPPR.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT ET PRESTATION ASSOCIEE

03.1. MARQUAGE CE

Classe IIb, notifié par TÜV Product Service GmbH (N°0123), Allemagne

03.2. DESCRIPTION

Le système FREESTYLE NAVIGATOR II, destiné à l'usage du patient, est composé des éléments suivants :

- **Capteur de glucose**, stérile et jetable. Il se remplace après 5 jours d'utilisation. Il est associé à une unité de distribution permettant son insertion.
- **Transmetteur**, sans fil, fonctionnant avec une pile non remplaçable, qui se fixe sur le capteur et envoie les valeurs de glucose au récepteur une fois par minute.
- **Récepteur**, sans fil, recevant les informations du transmetteur (mémoire de 60 jours pour les résultats de mesure en continu du glucose enregistrés toutes les 10 minutes). Ce récepteur a également un lecteur de glycémie intégré (FREESTYLE PAPILLON LITE) permettant la mesure de la glycémie capillaire.

Le capteur de glucose est inséré en sous-cutané, au contact du liquide interstitiel, soit sur l'abdomen, soit à l'arrière du bras. Il mesure la concentration de glucose dans le liquide interstitiel à l'aide d'une réaction électrochimique : réaction d'oxydo-réduction et production d'un courant électrique proportionnellement à la concentration en glucose du liquide interstitiel. Ce courant, produit par le capteur, est transmis à l'émetteur qui le relaie au récepteur par radiofréquence, toutes les minutes. Le récepteur enregistre ces informations et les traite pour fournir des valeurs de glycémie et déclencher des alertes en cas d'hypo- ou d'hyperglycémie.

Les alertes de glycémie (hautes et basses) sont définies par le médecin et le patient.

FREESTYLE NAVIGATOR II ne se substitue pas aux mesures de glycémie capillaire. Une mesure de glycémie capillaire par un lecteur de glycémie doit être maintenue au minimum pour assurer l'étalonnage du dispositif et à chaque ajustement thérapeutique.

Ces mesures de glycémie se réalisent grâce au lecteur de glycémie capillaire (FREESTYLE PAPILLON LITE) intégré dans le récepteur, par prélèvement d'une goutte de sang au bout du doigt. L'étalonnage du système doit être réalisé en vérifiant la glycémie environ 1, 2, 10, 24, et 72 heures après l'insertion du capteur. Des étalonnages supplémentaires peuvent être nécessaires durant les premières 24 heures si le signal est instable.

Lors de l'apparition d'une hyperglycémie ou hypoglycémie signalée par le système FREESTYLE NAVIGATOR II, il est nécessaire de réaliser une mesure de glycémie capillaire par un lecteur de glycémie. Toute modification du traitement doit s'effectuer en fonction des mesures obtenues à l'aide du lecteur de glycémie capillaire individuel et non selon les valeurs affichées par FREESTYLE NAVIGATOR II.

Autres spécifications techniques:

Durée de vie des capteurs : 5 jours

Durée de vie du dispositif (transmetteur et récepteur) :

- du transmetteur : transmetteur alimenté par une pile-bouton CR2032 lithium non remplaçable ; 1 an maximum d'utilisation quotidienne en conditions normales.
- Du récepteur : une pile lithium-ion rechargeable non remplaçable, durée de vie non renseignée.

Durée de garantie :

- du transmetteur : 2 ans (la garantie intègre un échange standard à l'épuisement de la batterie)
- du récepteur : 2 ans
- du capteur : 5 jours

Durée d'enregistrement des données : 60 jours d'utilisation normale comprenant les résultats de la mesure en continu du glucose (enregistrés toutes les 10 minutes) et les mesures de glycémie quotidienne.

Le dispositif FREESTYLE NAVIGATOR II est une nouvelle version du dispositif FREESTYLE NAVIGATOR.

Le demandeur précise que les modifications suivantes ont été apportées à la précédente version FREESTYLE NAVIGATOR :

- « - Nouveau dessin du récepteur incluant un écran en couleur
- Modification de l'aspect extérieur du transmetteur (réduction de la taille d'un tiers)
- Modification du support du capteur pour s'adapter au nouvel émetteur
- Ajout au capteur d'un indicateur permettant la mise en marche de l'émetteur »

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Mesure en continu du glucose interstitiel sur un intervalle de 20 à 500 mg/dl avec un système d'alerte en cas d'hypo- ou d'hyperglycémies sévères.

03.4. ACTES ET PRESTATION ASSOCIE

L'utilisation du dispositif FREESTYLE NAVIGATOR II ne nécessite pas d'acte.

Le demandeur sollicite l'inscription conjointe de prestations de location et d'achat relatives à l'utilisation du système FREESTYLE NAVIGATOR II et propose les libellés suivants :

- Libellé LPPR proposé « Location du kit d'auto-surveillance FreeStyle Navigator II - Système de mesure en continu du glucose », sur une période de 1 mois renouvelable 2 fois.

La prescription initiale pour la location serait donc réalisée pour une période d'un mois renouvelable deux fois, correspondant à la période test : période qui serait couverte par la prestation de location du dispositif. Le recours à une prestation d'achat du dispositif serait possible à la suite de cette période test. Abbott et/ou son prestataire de service mettront à disposition du patient le matériel et les accessoires nécessaires à la mesure en continu du glucose conformément à la prescription médicale.

- Libellé LPPR proposé : « Achat du kit d'auto-surveillance FreeStyle Navigator II - Système de mesure en continu du glucose. »

- Libellé LPPR proposé : « Achat des capteurs FreeStyle Navigator II - Système de mesure en continu du glucose (conditionnement par 6). »

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1. DONNEES NON SPECIFIQUES

Une revue systématique et deux méta-analyses non spécifiques du dispositif FREESTYLE NAVIGATOR II sont fournies dans le dossier.

La méta-analyse de Pickup et al. 2010¹ inclut 6 études contrôlées randomisées (449 patients). La durée moyenne des études étaient de 13 à 26 semaines. L'objectif était de déterminer l'efficacité clinique du système de lecture en continu et en temps réel du glucose comparé à l'auto-surveillance capillaire chez des patients diabétiques de type 1 traités par insulinothérapie intensifiée (multi-injection ou pompe). La méta-analyse rapporte une réduction significative de l'HbA1c de -0,3% ; IC95% : [-0,43 ; -0,17] dans le groupe patients avec MCG en comparaison avec les patients utilisant l'auto-surveillance capillaire avec une réduction de 23% du temps médian d'exposition à l'hypoglycémie. En revanche le taux d'incidence des hypoglycémies sévères ne différait pas de manière significative entre les deux modes de surveillance.

La méta-analyse de Szypowska et al. 2012² inclut 7 études contrôlées randomisées (748 patients), dont 3 études sont communes avec la méta-analyse de Pickup et al. La durée moyenne des études retenues étaient de 3 à 12 mois. Cette méta-analyse rapporte une réduction significative de l'HbA1c de -0,25% ; IC95% : [-0,34 ; -0,17] dans le groupe patients avec MCG en comparaison avec les patients utilisant l'auto-surveillance capillaire dans le diabète de type 1.

Dans ces deux méta-analyses les patients étaient traités par pompe ou multi-injections.

La revue systématique Hoeks et al. 2010³ n'est pas retenue dans la mesure où cette revue systématique inclut des patients ayant un diabète de type 2 et n'a pas de méta-analyse réalisée.

Des recommandations et consensus d'experts sont disponibles concernant l'utilisation des systèmes de mesure en continu du glucose :

¹ Pickup JC et al. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data BMJ 2011;343 :d3805

² Szypowska A, ramotowska A, Dzygalo et al. beneficial effect of real time continuous glucose monitoring system on glycemic control in type 1 diabetic patients : systemic review and meta-analysis of randomized trials. European Journal of endocrinology 2012;166:567-574

³ Hoeks et al. real-time continuous glucose monitoring system for treatment of diabetes: a systemic review. Diabet Med 2011; 28, 386-394

Consensus d'experts: « Real-time continuous glucose monitoring (CGM) integrated into the treatment of type 1 diabetes: consensus of experts from SFD, EVADIAC and SFE ».

Ces recommandations⁴ traitent de la prise en charge et de l'utilisation d'un système de mesure en continu du glucose en temps réel (MCG) chez des diabétiques de type 1.

Ces recommandations ont été élaborées selon la méthodologie « consensus formalisé » proposé par la HAS. La stratégie de recherche documentaire pour l'analyse de la littérature n'est pas décrite.

Ce consensus d'experts recommande une indication de la MCG chez :

L'adulte diabétique type 1 qui malgré un traitement et une prise en charge intensifiée (multi-injections ou pompes à insuline, éducation thérapeutique appropriée) et pratiquant une auto-surveillance glycémique pluriquotidienne présente :

- une HbA1c supérieure aux objectifs fixés par les recommandations françaises (www.has-sante.fr) GRADE A ;
- et/ou des hypoglycémies modérées non ressenties ou fréquentes en particulier nocturnes;
- et/ou des hypoglycémies sévères fréquentes ACCORD PROFESSIONNEL ;
- en cours de grossesse ou préparation à une grossesse, des objectifs recommandés d'HbA1c non atteints ou atteints au prix d'hypoglycémies modérées fréquentes ACCORD PROFESSIONNEL ;

Les enfants et adolescents diabétiques de type 1 ayant malgré un traitement et une prise en charge intensifiée :

- une HbA1c supérieure aux objectifs fixés par les recommandations françaises (GRADE B)
- et/ou des hypoglycémies modérées non ressenties ou fréquentes, en particulier nocturnes (GRADE B)
- et/ou des hypoglycémies sévères (ACCORD PROFESSIONNEL).

Les recommandations de l'ADA (American Diabetes Association)⁵ de 2013 concernant le diabète de type 1 sont disponibles.

Ces recommandations précisent :

- La mesure en continu du glucose conjuguée à une insulinothérapie intensive peut être un outil pour diminuer l'HbA1c de patients sélectionnés (âgés de 25 ans ou plus) et diabétiques de type 1 (GRADE A des recommandations)
- Bien que la preuve d'une diminution de l'HbA1c soit moins forte chez les jeunes adultes, les adolescents et les enfants, la mesure en continu du glucose pourrait être utile dans ces groupes. Le succès de la thérapie est corrélé à l'observance de l'usage du dispositif (GRADE C des recommandations)
- La mesure en continu du glucose pourrait être un outil s'ajoutant aux contrôles glycémiques capillaires chez les patients ayant des hypoglycémies asymptomatiques et/ou de fréquents épisodes d'hypoglycémie. (GRADE E des recommandations)

Un consensus d'experts⁶ pour le diabète de l'enfant et l'adolescent (ISPAD) de 2012 est également disponible.

Ce consensus précise que les preuves disponibles ne permettent pas de caractériser spécifiquement les patients susceptibles d'obtenir les meilleurs résultats avec un système de mesure en continu du glucose (thérapeutique). La décision d'une prise en charge par MCG doit être collégiale (entre l'enfant, les parents et l'équipe de diabétologie). Ce système devrait être envisagé chez les enfants et adolescents diabétiques type 1 dans les situations suivantes:

⁴ Real-time continuous glucose monitoring (CGM) integrated into the treatment of type 1 diabetes: consensus of experts from SFD, EVADIAC and SFE Diabetes Metab. 2012 Jul;38 Suppl 4:S67-83

⁵ American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2013. Diabetes Care 36, suppl 1

⁶ Consensus statement. Use of continuous glucose monitoring in children and adolescents. Moshe et al. Pediatric Diabetes. 13:215-228, 2012

- patients ayant recours fréquemment à des contrôles de la glycémie veineuse,
- patients avec hypoglycémies sévères
- patients avec hypoglycémies asymptomatiques (en particulier chez les jeunes enfants)
- patients avec des excursions glycémiques élevées
- jeunes enfants avec variabilité glycémique élevée et difficulté à percevoir l'hypoglycémie
- patients avec un contrôle glycémique insuffisant et un taux d'HbA1c dépassant la valeur cible
- patients diabétiques de type 1 et taux d'HbA1c < 7% (dans le but de maintenir le contrôle métabolique en limitant le risque d'hypoglycémie)

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Etudes réalisées avec FREESTYLE NAVIGATOR (version antérieure à FREESTYLE NAVIGATOR II)

Le dispositif FREESTYLE NAVIGATOR II est une nouvelle version du dispositif FREESTYLE NAVIGATOR.

Le demandeur précise que les modifications suivantes ont été apportées à la précédente version FREESTYLE NAVIGATOR :

- « - Nouveau dessin du récepteur incluant un écran en couleur
- Modification de l'aspect extérieur du transmetteur (réduction de la taille d'un tiers)
- Modification du support du capteur pour s'adapter au nouvel émetteur
- Ajout au capteur d'un indicateur permettant la mise en marche de l'émetteur »

● ETUDES EVALUANT LA PERFORMANCE DU DISPOSITIF

Dans ces études, la Zone A : représente des valeurs cliniquement précises, variant généralement de 20 % par rapport à celles obtenues avec la méthode de référence et la **zone B** : représente «des erreurs bénignes» pour lesquelles on estime que l'inexactitude de la nouvelle méthode n'a pas de conséquence clinique.

L'étude TS05-064 (non publiée), dont le rapport a été fourni⁷, est une étude multicentrique, prospective non comparative dont l'objectif est de déterminer la performance du système FREESTYLE NAVIGATOR chez les patients diabétiques de type 1 et 2 utilisant le système de mesure en continu du glucose et réalisant des mesures de glycémie capillaire avec ce dispositif (au moins 4 fois par jour). Les critères évalués sont la fiabilité (90% des décisions cliniques à des temps de mesures définis et standardisés doivent être jugées correctes), la précision du système évalué par l'analyse de la grille d'erreur de Clarke (jugée correcte si le pourcentage de résultats dans la zone A est >70% et que le pourcentage dans la zone A et B est >95%), la précision de l'alarme et la satisfaction des patients. Le nombre de sujets inclus dans l'étude est de 137 patients (123 patients évalués) sur une durée de 40 jours (20 jours d'utilisation masquée et 20 jours d'utilisation du dispositif avec les systèmes d'alertes). Les résultats de cette étude indiquent que 94,3% (IC95% : 93,7–94,9%) des décisions cliniques avec le dispositif FREESTYLE NAVIGATOR ont été jugées correctes ou acceptables. L'analyse de la grille d'erreur de Clarke entre la mesure en continu et la lecture de glycémie capillaire du système FREESTYLE NAVIGATOR montre, sur 11487 paires de mesures, un pourcentage de valeurs dans la zone A de 77,2% (IC95% : 76,4 – 77,9) et dans la zone A et B de 96,8% (IC95% : 96,5–97,1). L'échec de détection d'hypoglycémies et le taux de fausses alertes pour le seuil d'alarme hypoglycémiant (glucose<70 mg/dL) était de 6,9% et 10,9%. L'échec de détection d'hyperglycémie et le taux de fausses alertes pour le seuil d'alarme hyperglycémiant (glucose>240 mg/dL) était de 3,2% et 1,2%. La majorité des patients (90%) rapporte que les fonctions du dispositif sont faciles à apprendre et à comprendre.

⁷Rapport de l'étude TS05-064 "Home-use evaluation of the Freestyle Navigator continuous glucose monitor of a safe and effective method of glucose monitoring". Technical file (marquage CE).

L'étude de Weinstein RL et al.⁸ est une étude multicentrique non comparative. L'objectif de cette étude est d'évaluer la précision des mesures du glucose effectuées à partir du système FREESTYLE NAVIGATOR par rapport aux mesures du glucose réalisées sur sang veineux à partir d'un analyseur de référence, le Yellow Springs Instrument (YSI), sur 58 patients diabétiques de type 1 pendant 5 jours (20 362 paires de mesures).

La précision du système est évaluée par l'analyse de la grille d'erreur de Clarke (jugée correcte si le pourcentage de résultats dans la zone A est >70% et que le pourcentage dans la zone A et B est >95%). Les résultats ont indiqué un pourcentage moyen de valeurs dans la zone A de 81,65% et dans la zone A et B de 98,3%. L'échec de détection d'hypoglycémie et le taux de fausses alertes pour le seuil d'alarme hypoglycémiant (glucose<70 mg/dL) était de 4% et 7,2%. L'échec de détection d'hyperglycémie et le taux de fausses alertes pour le seuil d'alarme hyperglycémiant (glucose>240 mg/dL) était de 0,25% et 1%. En période d'hypoglycémie, les résultats indiquent que sur 620 paires de mesures, le pourcentage de valeurs dans la zone A était de 54,5%.

Deux études ont évalué la précision clinique de différents systèmes de mesure en continu du glucose :

L'étude de Clarke WL et al.⁹ est une étude non comparative dont l'objectif est d'évaluer la précision clinique de deux systèmes de mesure en continu du glucose (FREESTYLE NAVIGATOR /Abbott et MINIMED CGMS/Medtronic) durant toutes les périodes glycémiques, une phase d'euglycémie (glucose entre 70 et 180 mg/dL) et d'hypoglycémie (glucose<70mg/dL) en utilisant l'analyse de la grille d'erreur de Clarke (valeurs absolues et fluctuations de la glycémie dans les zones A et B). Les deux types de système ont été placés chez 16 patients diabétiques de type 1. Les résultats ont été évalués par rapport à des valeurs de glucose sur sang artériel par l'analyseur de glucose Beckman.

Les résultats indiquent que sur un total de 1404 paires de mesures, les valeurs absolues de la glycémie et les fluctuations de la glycémie pour toutes les périodes glycémiques sont similaires pour les deux systèmes FREESTYLE NAVIGATOR et MINIMED CGMS (valeurs absolue : zone A : 71% et 69,7% ; zone A et B : 97,9% et 93,7%, respectivement ; fluctuation glycémique : zone A : 66,3% et 63,6% ; zone A et B : 89,6% et 90,2%, respectivement). Les résultats sont également similaires en période d'euglycémie (zone A : 88,8% et 89,3% et zone A+B : 99% et 98,3%, respectivement) réalisés à partir de 1104 paires de mesures. En période d'hypoglycémie, les résultats, réalisés à partir de 250 paires de mesures, indiquent un pourcentage de valeurs de 82,4% et 88% pour le système FREESTYLE NAVIGATOR et de 61,6% et 62,8% pour le système MINIMED CGMS en zone A et en zone A et B, respectivement.

L'étude de Kovatchev B et al.¹⁰ est une analyse post hoc de deux essais prospectifs. L'objectif est d'évaluer la précision clinique de quatre systèmes de mesure en continu du glucose : Guardian RT (Medtronic), Dexcom STS (Dexcom), FreeStyle Navigator (Abbott) et le Glucoday (Menarini). Les données de précision pour ces quatre systèmes de mesure sont collectées au travers d'une première étude incluant 14 adultes diabétiques de type 1 et évaluant simultanément Guardian RT, STS et FreeStyle Navigator, et d'une deuxième étude incluant 20 adultes diabétiques de type 1 et évaluant uniquement le Glucoday. Les résultats ont été évalués par rapport à des mesures du glucose réalisées à partir de l'analyseur Yellow Springs Instrument (YSI).

⁸ Weinstein RL, Schwartz SL, Brazg RL, Bugler JR, Peyser TA, McGarraugh GV. Accuracy of the 5-day FreeStyle Navigator Continuous Glucose Monitoring System: comparison with frequent laboratory reference measurements. *Diabetes Care*. 2007;30:1125-30.

⁹ Clarke WL, Anderson S, Farhy L, Breton M, Gonder-Frederick L, Cox D et al. Evaluating the clinical accuracy of two continuous glucose sensors using continuous glucose-error grid analysis. *Diabetes Care*. 2005;28:2412-7.

¹⁰ Kovatchev B, Anderson S, Heinemann L, Clarke W. Comparison of the Numerical and Clinical Accuracy of Four Continuous Glucose Monitors: [Diabetes Care](#). 2008;31:1160-1164.

La précision clinique selon la grille d'erreur de Clarke, pendant une phase d'euglycémie et d'hypoglycémie a été évaluée. Les résultats ont indiqué qu'en période d'euglycémie, le pourcentage de valeurs pour Guardian RT, Dexcom, FreeStyle Navigator et Glucoday était de 98,9%, 98,3%, 98,6%, 95,5% (zone A+B) et de 91,3%, 91,1%, 93,7%, 84,4% (zone A), respectivement. En période d'hypoglycémie, le pourcentage de valeurs pour Guardian RT, Dexcom, FreeStyle Navigator et Glucoday était de 84,4%, manquant, 97,0%, 96,2% (zone A+B) et de 81,9%, manquant, 95,5%, 87,3% (zone A), respectivement.

L'étude Mc Garraugh et al.¹¹ est une analyse complémentaire de l'étude Mc Weinstein préalablement décrite. L'objectif était la comparaison de performance des mesures de glucose réalisées à l'aide d'un système de mesure en continu du glucose FreeStyle Navigator (Abbott) et d'un système de mesure par auto-surveillance capillaire par rapport aux mesures du glucose réalisées sur sang veineux à partir d'un analyseur de référence, le Yellow Springs Instrument (YSI) Cette analyse a été réalisée sur 58 patients diabétiques de type 1 pendant 5 jours (durée du port du capteur).

La précision du système de mesure en continu du glucose FreeStyle Navigator est évaluée par l'analyse de la grille d'erreur de Clarke. Les résultats indiquent sur un total de 2737 paires de mesure un pourcentage moyen de valeurs dans la zone A de 82% et dans la zone A et B de 98,1%. Un ajustement a été réalisé sur ces valeurs pour prendre en compte le décalage temporel physiologique entre la glycémie et le taux de glucose interstitiel.

Zone A : représente des valeurs cliniquement précises, variant généralement de 20 % par rapport à celles obtenues avec la méthode de référence et **zone B** : représente «des erreurs bénignes» pour lesquelles on estime que l'inexactitude de la nouvelle méthode n'a pas de conséquence clinique.

| Analyse selon la grille d'erreur de Clarke | | | | | | | | |
|---|----------------------------|-----------------------|-------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|-------------------------------|
| | <i>Etude ADC06-072</i> | <i>Etude TS05-064</i> | <i>Etude de Weinstein RL et al.</i> | <i>Etude de Clarke WL et al.</i> | <i>Etude de Kovatchev B et al.</i> | <i>Etude de McGarraugh et al.</i> | <i>Rapport ADC11-106</i> | |
| | FREESTYLE NAVIGATOR | | | | | | | FREESTYLE NAVIGATOR II |
| Période Euglycémie | | | | | | | | |
| Zone A (%) | - | - | - | 88.8 | 93.7 | 94.4* | - | |
| Zone A+B (%) | - | - | - | 99 | 98.6 | - | - | |
| Période Hypoglycémie | | | | | | | | |
| Zone A (%) | - | - | 54.5 | - | 95.5 | 57.1* | - | |
| Zone A+B (%) | - | - | - | - | 97.0 | - | - | |
| Toute période | | | | | | | | |
| Zone A (%) | 72.6 | 77.2 | 81.65 | 71 | - | 82 | 83.0 | |
| Zone A+B (%) | 94.2 | 96.8 | 98.3 | 97.9 | - | 98.1 | 97.5 | |
| Echec de détection hypoglycémies (%) | - | 6.9 | 4.0 | - | - | - | - | |
| Echec de détection hyperglycémies (%) | - | 3.2 | 0.25 | - | - | - | - | |
| Fausse alerte hypoglycémies (%) | - | 10.9 | 7.2 | - | - | - | - | |
| Fausse alerte hyperglycémies (%) | - | 1.2 | 1.0 | - | - | - | - | |

*critère combiné P-EGA et R-EGA (Un ajustement a été réalisé sur ces valeurs pour prendre en compte le décalage temporel physiologique entre la glycémie et le taux de glucose interstitiel)

¹¹ Mc Garraugh G, Bergenstal R, Detection of hypoglycaemia with continuous interstitial and traditional blood glucose Monitoring using the freestyle navigaotr continuous glucose monitoring system. Diabetes technology and therapeutics. 2009; 11(3): 145-50

● ETUDES CLINIQUES

Etudes cliniques non comparatives

L'étude ADC06-072, dont le rapport a été fourni¹², et publiée (étude Bloomgarden et al.¹³), est un essai prospectif, non comparatif, multicentrique. L'objectif était d'évaluer l'expérience des utilisateurs du système FREESTYLE NAVIGATOR après une formation standardisée, chez 90 patients (88 évalués) diabétiques de type 1 traités par insulinothérapie intensifiée par pompe ou multi-injections et ayant une motivation et une observance suffisante pour utiliser en continu le système pendant 90 jours. Les critères d'évaluation principaux étaient la satisfaction des patients sur le dispositif et sur la formation reçue, évaluées à l'aide de questionnaires.

L'étude du Diabetes Research in Children Network (Direct Net) Study Group¹⁴, est un essai prospectif non comparatif dont l'objectif était d'évaluer la faisabilité d'une utilisation quotidienne du système FREESTYLE NAVIGATOR, chez 30 enfants (28 évalués) diabétiques de type 1 porteurs d'une pompe à insuline durant une période de 13 semaines. Les critères évalués étaient le taux d'HbA1c, les variations glycémiques et le pourcentage de valeurs glycémiques <70mg/dL. La satisfaction et l'observance ont également été évaluées.

L'étude de Weinzimer S et al.,¹⁵ deuxième étude du Diabetes Research in Children Network (Direct Net) Study Group, était un essai prospectif non comparatif multicentrique dont l'objectif était d'évaluer la faisabilité d'une utilisation quotidienne du système FREESTYLE NAVIGATOR, chez 32 enfants diabétiques de type 1 (23 évalués) traités par multi-injections avec l'analogue lent glargine pendant 13 semaines. Les critères évalués étaient le taux d'HbA1c, les variations glycémiques et le pourcentage de valeurs glycémiques < 70mg/dL. La satisfaction et l'observance ont également été évaluées.

Les résultats de l'étude ADC06-072 et des deux études de faisabilité (DirectNet et Weinzimer S et al.) n'ont pas été retenus par la Commission compte tenu de leur faible qualité méthodologique (notamment en l'absence de bras contrôle, des faibles effectifs, et du caractère subjectif des critères d'évaluation pour l'étude ADC06-072).

Etudes cliniques comparatives

L'étude Riveline et al.¹⁶ Il s'agit d'une étude ouverte randomisée multicentrique prospective dont l'objectif était de comparer à 1 an trois stratégies de surveillance chez les patients diabétiques de type 1 avec un taux d'HbA1c $\geq 8\%$ traités par pompe ou multi-injections, et ayant reçu une éducation thérapeutique : utilisation de FREESTYLE NAVIGATOR de façon permanente par le patient (groupe patient MCG); utilisation limitée dans le temps selon les résultats obtenus, définie par le diabétologue¹⁷ (groupe diabétologue MCG); et groupe contrôle de patients réalisant des mesures de glycémies capillaire uniquement.

¹² Rapport de l'étude ADC06-072 "User Evaluation of the FreeStyle Navigator Continuous Glucose Monitoring System. Clinical Data Analysis Report". Clinical data analysis report.

¹³ Bloomgarden DK, Freeman J, DeRobertis E. Early Patient and clinician Experiences with Continuous Glucose Monitoring. Diabetes Spectrum. 2008; 21:10-22.

¹⁴ Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group, Buckingham B, Beck RW, Tamborlane WV, Xing D, Kollman C, Fiallo-Scharer R et al. Continuous glucose monitoring in children with type 1 diabetes. J Pediatr. 2007;151:388-93.

¹⁵ Weinzimer S, Xing D, Tansey M, Fiallo-Scharer R, Mauras N, Wysocki T et al. FreeStyle navigator continuous glucose monitoring system use in children with type 1 diabetes using glargine-based multiple daily dose regimens: results of a pilot trial Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. Diabetes Care. 2008;31:525-7.

¹⁶ Riveline et al. Assessment of Patient-Led or Physician-Driven Continuous Glucose Monitoring in Patients with Poorly Controlled Type 1 Diabetes Using Basal-Bolus Insulin Regimens. Diabetes Care. 2012; 35(5):965-971

Pendant l'étude, tous les patients devaient faire au minimum deux contrôles glycémiques par jour.

Cette étude a inclus 197 patients (178 évalués) de 8 à 60 ans (âge moyen des patients : 36,4 ans \pm 12,3).

Le critère d'évaluation principal était la mesure de l'équilibre glycémique (taux d'HbA1C). Les critères secondaires étaient la mesure des déviations standard des glycémies (stabilités), le nombre d'hypoglycémies modérées à sévères, le nombre d'acidocétoses, les doses d'insuline, la qualité de vie des patients.

Après 1 an, une diminution significative de l'HbA1c de -0,5% ; IC95% : [-0,70 ; -0,29] était observée dans le groupe patients avec MCG comparativement à un taux de +0,02% IC95% : [-0,18 ; +0,23] dans le groupe contrôle de patients réalisant l'autosurveillance capillaire uniquement. En termes de variation glycémique, d'hypoglycémie sévère et de doses d'insuline, les différences entre ces deux groupes n'étaient pas significatives. Aucun calcul statistique n'est rapporté dans la publication concernant l'incidence des acidocétoses, et la qualité de vie des patients entre ces deux groupes.

Les principales limites de cette étude sont l'absence de description de la méthode de randomisation, et l'exclusion de l'analyse de 19 patients (10%) après randomisation ne permettant pas d'exclure un biais d'attrition.

Il est à noter que les groupes ne sont pas comparables à l'inclusion en termes de fréquence d'épisode d'hypoglycémie sévère l'année précédant l'inclusion

Cette étude est détaillée en ANNEXE. Seuls les résultats de la publication ont été pris en compte les données non publiées issues d'extraits du rapport d'étude non pas été prises en compte dans la mesure où ce rapport n'a pas été transmis dans son intégralité.

L'étude Batelino¹⁸ et al. est une étude randomisée contrôlée qui avait pour objectif principal d'évaluer à 6 mois l'impact de la mesure en continu du glucose (MCG) sur le temps passé en hypoglycémie chez des patients diabétiques de type 1.

Cette étude a inclus 122 patients (120 évalués) âgés de 10 à 65 ans [âge moyen de 26 \pm 14,6 ans dans le groupe avec MCG et de 25,7 \pm 14,1 ans dans le groupe contrôle] avec un diabète de type 1 et un taux d'HbA1c < 7,5%.

Cette étude rapporte une réduction significative du temps passé en hypoglycémie (défini comme un taux de glucose interstitiel < 63 mg/dL) chez les patients porteur d'un système de mesure en continu du glucose par rapport au groupe contrôle avec auto-surveillance glycémique capillaire classique (ratio des moyennes : 0,49 ; IC95% [0,26-0,76] ($p=0,03$)).

Les patients inclus dans cette étude ne répondaient pas à l'indication revendiquée dans la mesure où il s'agissait de patients diabétiques de type 1 bien contrôlés (HbA1c < 7,5%) [HbA1c de 6,91 \pm 0,67 dans le groupe avec MCG et de 6,92 \pm 0,56 ans dans le groupe contrôle].

Cette étude est détaillée en ANNEXE.

L'étude Damiano et al. n'a pas été retenue compte tenu du faible effectif de patients inclus dans cette étude (6 patients).

¹⁸ Batelino T, et al. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. Diabetes care. 2011;34(4):795-800.

Etudes réalisées avec FREESTYLE NAVIGATOR II (faisant l'objet de la demande)

Seule l'étude de performance ADC11-106 est réalisée avec la nouvelle version FREESTYLE NAVIGATOR II

❶ ETUDES EVALUANT LA PERFORMANCE DU DISPOSITIF

L'étude ADC11-106¹⁹ est prospective, multicentrique non comparative.

L'objectif est de déterminer la performance du système FREESTYLE NAVIGATOR II, chez les patients diabétiques de type 1 ou 2 âgés d'au moins 18 ans, en utilisant le système de mesure en continu du glucose et en réalisant des mesures de glycémie capillaire avec le lecteur FREESTYLE LITE intégré au dispositif. Le critère principal de l'étude est l'évaluation de la proportion de valeurs appariées « cliniquement précises » (Zone A) de la grille d'erreur Clarke. Le nombre de sujets inclus est de 31 patients (30 évalués) et la durée de l'étude est de 16 à 18 jours. Une analyse de la grille d'erreur de Clarke a été effectuée entre la mesure en continu du glucose et la lecture de glycémie capillaire du système FREESTYLE NAVIGATOR II sur 2843 paires de mesures.

Ces données sont confidentielles (en cours de publication).

❷ ETUDE CLINIQUE

Aucune étude clinique n'a été réalisée avec la version FREESTYLE NAVIGATOR II.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Aucun effet indésirable n'a été rapporté dans la publication de l'étude *Riveline et al.*

4 événements indésirables graves (cf. annexe) sont rapportés dans celle de *Batelino et al.* Ils n'ont pas été considérés comme étant en lien avec l'étude ou le dispositif.

Le demandeur ne rapporte aucun incident de matériovigilance avec FREESTYLE NAVIGATOR II depuis sa commercialisation (janvier 2013).

04.1.1.4. DONNEES MANQUANTES

Les données cliniques disponibles rapportent l'intérêt clinique sur un critère intermédiaire. La commission souligne l'absence de données cliniques en terme notamment de réduction des complications (aiguës ou chroniques) mettant en évidence un avantage de la mesure en continu du glucose par rapport à l'auto-surveillance conventionnelle par un lecteur de glycémie capillaire. D'autre part elle juge nécessaire de disposer de données concernant l'observance, et la qualité de vie des patients.

Au final, aucune étude spécifique rapportant l'intérêt clinique du dispositif FREESTYLE NAVIGATOR II n'est disponible. Les données cliniques fournies concernent la version antérieure de FREESTYLE NAVIGATOR II (FREESTYLE NAVIGATOR). Hormis les données de performance du système, le dossier repose sur deux études cliniques prospectives multicentriques comparatives (Riveline et al. et Batelino et al.) avec un suivi maximum de 12 mois. Ces deux études incluaient 379 patients diabétiques de type 1 (adultes et enfants à partir de 8 ans).

Les résultats de l'étude Riveline et al. portent sur un critère intermédiaire, et rapportent chez des patients diabétiques de type 1, mal contrôlés, traités par pompe ou multi-injections et

¹⁹ Report for Study Protocol ADC11-106 : freestyle navigator II continuous glucose monitoring system home use evaluation

éduqués à la MCG, une diminution significative de l'HbA1C à 12 mois de -0,5% ; IC95% : [-0,70 ; -0,29] observée dans le groupe patients avec MCG comparativement à un taux de +0,02% IC95% : [-0,18 ; +0,23] dans le groupe contrôle de patients réalisant l'autosurveillance capillaire uniquement. En revanche aucune différence significative en termes d'incidence des épisodes d'hypoglycémie sévère, de variabilité de la glycémie ou de qualité de vie n'a été rapportée entre ces deux groupes. L'étude Batelino et al. inclut des patients diabétiques de type 1 bien contrôlés, non représentatifs de l'indication revendiquée et montre une diminution du temps passé en hypoglycémie dans le groupe avec MCG.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Il est prouvé et admis que l'autosurveillance glycémique est indispensable dans la prise en charge du diabète de type 1. Elle doit être réalisée quotidiennement à l'aide d'un lecteur de glycémie capillaire (au moins 4 fois par jour). Cette mesure permet l'ajustement du traitement et est la méthode ambulatoire de référence.

La mesure en continu du glucose interstitiel est un outil supplémentaire permettant au patient d'adapter ses décisions thérapeutiques en particulier ses doses d'insuline, mais ne permet pas de se substituer aux mesures de glycémie capillaire. Tout ajustement thérapeutique nécessite au préalable une mesure de glycémie capillaire.

Le suivi systématique de l'HbA1c est de 4 fois par an²⁰. La mesure de la glycémie veineuse à jeun en laboratoire d'analyses médicales, permettant le contrôle de l'autosurveillance glycémique, est réalisée une fois par an.

La mesure de la glycémie réalisée par un Holter glycémique, de type CGMS, qui mesure en continu (sur 3 à 5 jours) des taux de glucose permettant une analyse a posteriori par le médecin des excursions glycémiques peut être utilisée en complément de la glycémie capillaire.

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

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

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

La Commission accepte l'extrapolation des données cliniques portant sur le dispositif FREESTYLE NAVIGATOR en faveur du FREESTYLE NAVIGATOR II. Elle estime que le système FREESTYLE NAVIGATOR II a un intérêt chez les patients diabétiques de type 1 (adultes et enfants âgés d'au moins 6 ans) dont l'équilibre glycémique préalable est insuffisant (taux d'HbA1c \geq 8%) en dépit d'une insulinothérapie intensifiée bien conduite depuis au moins 6 mois (par pompe externe ou multi-injections) et d'une autosurveillance glycémique pluriquotidienne (\geq 4 ASG/j). FREESTYLE NAVIGATOR II est réservé aux patients ayant reçu une éducation thérapeutique ainsi qu'une formation spécifique à l'utilisation du système de mesure en continu du glucose interstitiel.

²⁰ ALD n°8. Diabète de type 1 chez l'adulte. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_419398/ald-n8-guide-medecin-sur-le-diabete-de-type-1-de-l-adulte-actualisation-juillet-2007

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. A court terme, les complications aiguës du diabète sont des urgences métaboliques (malaises voire coma) par hyperglycémie et acidocétose ou par hypoglycémie. La HAS recommande comme objectif thérapeutique une HbA1c < 7,5%²¹ 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 mais qui sont évitables lorsque que le contrôle métabolique de la glycémie est durablement obtenu.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Les résultats de l'enquête Entred 2007-2010²² ont permis d'estimer la population diabétique adulte à 2,4 millions en métropole. Parmi eux, 5,6 % ont un diabète de type 1, c'est-à-dire environ 134 000 patients. Avant 45 ans, plus de la moitié (54 %) ont un diabète de type 1. Dès 45 ans, le diabète de type 1 devient proportionnellement marginal par rapport à l'ensemble des patients diabétiques (8 % entre 45 et 54 ans, 3 % entre 55 et 64 ans, puis moins de 1 %).

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

La population totale diabétique de type 1 suivie est d'environ 146 000 patients.

Les complications sont les suivantes :

- Microvasculaires ; elles touchent la rétine, le rein et les nerfs périphériques :
 - o La rétinopathie : son évolution peut conduire à la cécité ; le diabète est considéré comme la première cause de cécité chez les sujets de moins de 50 ans dans les pays occidentaux
 - o La néphropathie : débutante, elle touche environ 30% des diabétiques en France et la néphropathie évoluée (insuffisance rénale avérée) atteint 3% des diabétiques.
La néphropathie diabétique peut conduire à l'insuffisance rénale chronique dite terminale qui impose une solution de suppléance (dialyse rénale voire greffe rénale), grevant lourdement non seulement la qualité de vie mais aussi l'espérance de vie.
 - o La neuropathie périphérique : elle touche environ 50% des patients après 15 ans d'évolution. Chez le patient diabétique, le risque d'amputation des membres inférieurs serait multiplié par 10 à 15.

²¹ 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

²² Résultats épidémiologiques principaux d'Entred-métropole

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

- Macrovasculaires :
Le diabétique est soumis à un risque important d'athérosclérose et de maladies cardiovasculaires. Ces dernières constituent une fois sur deux, la cause de décès d'un patient diabétique en France²³.

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 55 000 patients qui seraient en échec de contrôle métabolique de leur diabète.

04.2.3. IMPACT

Aucun dispositif de mesure en continu du glucose interstitiel n'est actuellement inscrit sur la LPPR. Ce type de dispositif médical constitue un nouvel outil dans l'arsenal d'auto-surveillance du diabète. Cependant ; il n'y a pas de démonstration que le dispositif améliore à long terme le contrôle du diabète et/ou réduit la morbidité liée à celui-ci.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

En l'absence d'alternative disponible pour ces malades et compte tenu de la gravité de la pathologie, la Commission considère que FREESTYLE NAVIGATOR II a un intérêt en santé publique.

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

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient l'indication suivante : *chez les patients diabétiques de type 1 dont l'équilibre glycémique préalable est insuffisant (taux d'HbA1c ≥ 8%) en dépit d'une insulinothérapie intensifiée bien conduite depuis au moins 6 mois (par pompe externe ou multi-injections) et d'une autosurveillance glycémique pluriquotidienne (≥ 4ASG/j). FREESTYLE NAVIGATOR II est réservé aux patients ayant reçu une éducation thérapeutique ainsi qu'une formation spécifique à l'utilisation du système de mesure en continu du glucose interstitiel*

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

Durée de garantie :

- du transmetteur : 2 ans (la garantie intègre un échange standard à l'épuisement de la batterie)
- du récepteur : 2 ans
- du capteur : 5 jours

En cas de panne, durant la période de garantie, un remplacement standard du lecteur défectueux par un lecteur neuf est assuré dans un délai de 3 jours ouvrés

²³ La prévention des complications du diabète <http://www.sante-jeunesse-sports.gouv.fr/IMG/pdf/DPdiabete2.pdf> [Consulté le 24/09/2010]

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Prescription :

La prescription, y compris pour le renouvellement et la formation des patients à l'utilisation du système FREESTYLE NAVIGATOR II doivent être assurées par un établissement hospitalier comprenant une structure spécialisée en diabétologie ayant des unités d'éducation thérapeutique pratiquant le traitement intensif par multi-injection ou pompe à insuline du diabète de type 1.

Concernant l'enfant, en l'absence d'une telle structure pédiatrique spécialisée, la prescription et la formation à l'utilisation du système FREESTYLE NAVIGATOR II doivent être assurées par un pédiatre expérimenté en diabétologie travaillant en concertation avec la structure spécialisée définie ci-dessus.

Formation initiale du patient à l'utilisation du système FREESTYLE NAVIGATOR :

Les patients doivent être formés :

- à la programmation (en particulier réglage des alarmes),
- à l'utilisation du moniteur,
- à l'étalonnage,
- à l'insertion du capteur,

Education spécifique :

Avant prescription, les patients doivent avoir reçu une éducation spécifique leur permettant d'interpréter et d'utiliser les informations fournies par le système FREESTYLE NAVIGATOR II pour optimiser leur traitement.

Modalités de prise en charge :

FREESTYLE NAVIGATOR II intègre un lecteur de glycémie capillaire (FREESTYLE PAPPILLON LITE). Sa prise en charge exclut celle d'un autre lecteur de glycémie capillaire.

Les modalités de prise en charge du système FREESTYLE NAVIGATOR II devront permettre la mise à disposition du lecteur de MCG et des consommables nécessaires à son utilisation (la durée de vie d'un capteur est de 5 jours).

Avant prescription à long terme, les modalités de prise en charge devront permettre la mise à disposition du système FREESTYLE NAVIGATOR II pour une période initiale pouvant aller jusqu'à 3 mois maximum, avant prescription de longue durée.

Cette période initiale inclut :

- Une période d'essai d'une durée de 15 jours à 1 mois pour tout patient candidat au système de Mesure en Continu du Glucose (MCG). Cette période doit permettre de sélectionner les patients motivés et capable d'utiliser et de porter le système FREESTYLE NAVIGATOR II selon les critères suivants :

Critères de poursuite :

- Adhésion du patient à la technique
- Utilisation suffisante du système FREESTYLE NAVIGATOR II (temps d'utilisation minimal de 60%) et observation régulière en temps réel des résultats.

Critères d'arrêt :

- Choix du patient
- Mauvaise tolérance

- Non respect des consignes de calibration ou temps de port du capteur insuffisant
 - Non respect des consignes de consultation de suivi
 - Non respect du matériel
- A l'issue de cette période d'essai de un mois maximum, pour les patients poursuivant l'utilisation du système de Mesure en Continu du Glucose (MCG), 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).

Par la suite, une réévaluation (selon les mêmes critères qu'à trois mois) au moins annuelle devra être effectuée en vue du renouvellement de la prescription du système FREESTYLE NAVIGATOR II.

La dégradation de l'équilibre métabolique ou de la qualité de vie peuvent conduire à l'arrêt de l'utilisation du système.

Le renouvellement de la prise en charge à l'achat du système FREESTYLE NAVIGATOR II après prescription ne peut intervenir qu'à l'issue d'un délai de 2 ans à compter de la précédente prise en charge à l'achat du système.

Modalités d'utilisation :

FREESTYLE NAVIGATOR II ne se substitue pas aux mesures de glycémie capillaire. Une mesure de glycémie capillaire par le lecteur de glycémie intégré doit être maintenue au minimum pour assurer l'étalonnage du dispositif et à chaque ajustement thérapeutique.

Ces mesures de glycémie se réalisent grâce au lecteur de glycémie capillaire (FREESTYLE PAPILLON LITE) intégré dans le récepteur, par prélèvement d'une goutte de sang au bout du doigt.

L'étalonnage du système doit être réalisé en vérifiant la glycémie environ 1, 2, 10, 24, et 72 heures après l'insertion du capteur. Des étalonnages supplémentaires peuvent être nécessaires durant les premières 24 heures si le signal est instable.

Lors de l'apparition d'une hyperglycémie ou hypoglycémie signalée par le système FREESTYLE NAVIGATOR II, il est nécessaire de réaliser une mesure de glycémie capillaire par un lecteur de glycémie. Toute modification du traitement doit s'effectuer en fonction des mesures obtenues à l'aide du lecteur de glycémie capillaire individuel et non selon les valeurs affichées par FREESTYLE NAVIGATOR II.

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

Aucune maintenance préventive n'est nécessaire pour le dispositif FREESTYLE NAVIGATOR II.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARETEUR RETENU

Aucun dispositif de mesure en continu du glucose interstitiel n'est actuellement inscrit sur la LPPR

Le comparateur retenu est l'auto-surveillance glycémique par lecteur de glycémie capillaire uniquement, système de référence.

06.2. NIVEAU D'ASA

La Commission note qu'une amélioration de l'HbA1c (de 0,52%), ainsi qu'une réduction du temps passé en hypoglycémie, ont été observés dans les études cliniques soutenant la demande.

Toutefois, la Commission souligne l'absence de données concernant les conséquences cliniques de l'effet observé dans les études, notamment en termes de réduction des complications du diabète.

La Commission s'est prononcée pour une amélioration mineure du service attendu (ASA IV) par rapport à l'auto-surveillance glycémique par lecteur de glycémie capillaire uniquement

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Le renouvellement sera subordonné à la transmission de nouvelles données cliniques confirmant l'efficacité du contrôle glycémique à plus long terme en vie réelle, décrivant l'observance, la qualité de vie, les complications et la satisfaction des patients, et permettant de préciser par une analyse en sous-groupe les critères d'éligibilité prédictifs de l'observance.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

08 POPULATION CIBLE

La population cible correspond aux patients diabétiques de type 1 dont l'équilibre glycémique préalable est insuffisant (taux d'HbA1c $\geq 8,1\%$) en dépit d'une insulinothérapie intensifiée bien conduite (par pompe externe ou multi-injections).

La population totale diabétique de type 1 suivie est d'environ 160000 patients.²⁴

Parmi les patients diabétiques de type 1, on peut approcher la proportion de patients ayant une insulinothérapie intensifiée bien conduite à l'aide des données de remboursement concernant les bénéficiaires de l'Assurance Maladie. Pour cela, une analyse a été réalisée à sur l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB) qui est un échantillon représentatif au 1/97^{ième} de la population des bénéficiaires de l'Assurance maladie. Ont été sélectionnés les bénéficiaires diabétiques de type 1 en ALD ayant été remboursés pour l'achat d'au moins 4 bandelettes d'auto-surveillance glycémique par jour (soit au moins 1 460 bandelettes consommées dans l'année) (codes LPP sélectionnés pour les bandelettes : 1136894, 1167498, 1187408, 1180441, 1186722, 1173487 ; code CIM sélectionné pour définir le diabète de type 1 : E10). Les résultats de l'échantillon montrent que sur les 2 186 patients diabétiques de type 1 ayant été remboursé pour des bandelettes d'auto-contrôle glycémique, 615 (28,1%) l'ont été pour l'achat d'au moins 1 460 bandelettes sur l'année 2010. Ce pourcentage est confirmé par une analyse sur la base de l'Assurance Maladie regroupant l'ensemble des Données de Consommations Inter-Régimes (DCIR) où sur l'ensemble des

²⁴ Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France. Novembre 2010. http://www.invs.sante.fr/publications/2010/plaquette_diabete/plaquette_diabete.pdf

diabétiques de type 1 ayant été remboursés pour des bandelettes d'autocontrôle, 29% ont été remboursés pour l'achat d'au moins 4 bandelettes par jour en 2010.

Il convient de préciser que pour cette analyse, la définition de l'insulinothérapie intensifiée reposait sur la consommation d'au moins 4 bandelettes par jour et non sur le traitement par insuline (au moins 3 injections par jour) car certains conditionnements d'insuline (notamment par flacon) ne permettaient pas de faire la corrélation avec le nombre d'injections quotidiennes.

Par ailleurs, l'étude ENTRED fournit des données sur l'équilibre glycémique dans le diabète de type 1 en rapportant que 38% des diabétiques avaient une HbA1c >8% lors de leur dernier contrôle. Un pourcentage comparable est retrouvé dans l'étude EDIC²⁵ (étude observationnelle multicentrique suivant l'essai randomisé DCCT). Dans EDIC, environ 40 % des patients ont un taux d'HbA1c > 8 % en dépit d'une intensification du traitement par pompe ou multi-injections (3-4 injections d'insuline avec 4 contrôles glycémiques par jour).

Si on applique les taux décrits ci-avant à la population des 160 000 patients diabétiques de type 1 en France, le nombre de patients ayant une insulinothérapie intensifiée bien conduite avec un équilibre glycémique insuffisant serait de l'ordre de 18 500 par an (160 000 x 0,40 x 0,29).

Au total, la population cible des patients diabétiques de type 1 traités par insulinothérapie intensifiée, dont le taux d'HbA1c est supérieur à 8 % qui seraient susceptibles d'utiliser le système FREESTYLE NAVIGATOR II est estimé au maximum à 18 500 patients par an.

Néanmoins, d'après les résultats des études cliniques disponibles^{26,27}, entre 1/3 et 3/4 des patients auraient une motivation et une observance suffisantes pour utiliser le système FREESTYLE NAVIGATOR II en continu.

Le nombre de patients diabétiques de type 1 qui seraient prêts à utiliser le système FREESTYLE NAVIGATOR II en continu avec une motivation et une observance suffisante est estimé entre 6 000 et 12 500 patients.

²⁵ DCCT/EDIC writing Team. Effect of Intensive Therapy on Microvascular Complications of Type 1 diabetes Mellitus. JAMA. 2002 ; 287(19):2563-69.

.Riveline et al. Assessment of Patient-Led or Physician-Driven Continuous Glucose Monitoring in Patients with Poorly Controlled Type 1 Diabetes Using Basal-Bolus In

²⁷ Deiss D, Bolinder J, Riveline JP, Battelino T, Bosi E, Tubiana-Rufi N, Kerr D, Phillip M. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. Diabetes Care. 2006 Dec;29(12):2730-2.

| | |
|--------------------------------------|---|
| Référence | Etude contrôlée multicentrique comparative Riveline et al. Assessment of Patient-Led or Physician-Driven Continuous Glucose Monitoring in Patients with Poorly Controlled Type 1 Diabetes Using Basal-Bolus Insulin Regimens. Diabetes Care. 2012; 35(5):965-971 |
| Type de l'étude | Etude comparative, randomisée, ouverte, multicentrique (19 centres), prospective. |
| Date et durée de l'étude | Inclusion entre Mai 2008 et Juin 2009 |
| Objectif de l'étude | L'objectif de l'étude était de comparer à 1 an l'impact sur l'équilibre glycémique de deux modes d'utilisation du système de lecture en continu du glucose FreeStyle Navigator, l'un mené par le patient et l'autre conduit par le praticien, chez des patients diabétiques de type 1 insuffisamment contrôlés comparativement à un groupe témoin en auto-surveillance classique de la glycémie. |
| METHODE | |
| Critères de sélection | <ul style="list-style-type: none"> • Patients âgés entre 8 et 60 ans, • Diabète de type 1 diagnostiqué depuis au moins 1 an, • Traités par une insulinothérapie avec des analogues de l'insuline par multi-injection ou par pompe à insuline externe • Taux HbA1c \geq 8%, • Faisant au minimum 2 autocontrôles par jour. • Patients capables de comprendre l'utilisation des outils de mesure continu |
| Cadre et lieu de l'étude | 19 centres (18 en France et 1 en Belgique) |
| Produits étudiés | <p>Groupe 1 (patient MCG) : les patients portent le dispositif de mesure en continu du glucose de manière permanente</p> <p>Groupe 2 (diabétologue MCG) : les patients disposent du dispositif de façon séquentielle selon les résultats obtenus, définis par le diabétologue²⁸</p> <p>Groupe 3 (contrôle) : patients réalisant des mesures de glycémies capillaires uniquement</p> <p>Le système de mesure en continu du glucose utilisé est FreeStyle Navigator (Abbott)</p> |
| Critère de jugement principal | Réduction du taux d'HbA1c à 12 mois par rapport à la valeur de base entre les trois groupes |

²⁸ Les patients de ce groupe utiliseront Freestyle Navigator selon un rythme qui dépendra de la présence ou non de critères d'échecs. Ces critères sont les suivants :

HbA1C \geq 7,5% ;

\geq 1 hypoglycémie sévère (définie par le besoin de l'aide d'un tiers pour son traitement);

> 4 hypoglycémies modérées lors de la semaine précédant la consultation.

La durée d'utilisation du dispositif sera intensifiée tous les 3 mois si un de ces critères est présent, selon une stratégie d'utilisation croissante :

- étape 1 : 55,5% du temps (3 capteurs/ mois, soit 15 jours/mois) pendant 2 mois
- étape 2 : 66,6% du temps (4 capteurs/ mois, soit 20 jours/mois) pendant 3 mois
- étape 3 : 83,3% du temps (5 capteurs/ mois, soit 25 jours/mois) pendant 3 mois
- étape 4: 100% du temps pendant 3 mois

Si les critères sont absents, les patients continueront à utiliser les capteurs selon la même fréquence.

| | |
|---|--|
| Critères de jugement secondaires | <ul style="list-style-type: none"> - Evaluation de la variabilité glycémique entre les 3 groupes (mesure de la déviation standard des glycémies) - Nombre d'événements hypoglycémiques modéré ou sévère durant la période de suivi - Nombre d'acidocétoses durant la période de suivi - Evaluation des scores de qualité de vie à 12 mois (DQOL et SF36) - Dose d'insuline journalière requise, - comparaison du nombre de capteurs utilisés par mois |
| Taille de l'échantillon | Le calcul d'effectif est basé sur l'évaluation du critère principal : 50 patients par groupe étaient nécessaires pour détecter un changement du taux d'HbA1c de 0,5% . |
| Méthode de randomisation | Répartition aléatoire entre les 3 groupes selon le ratio 1 :1 :1. La méthode de randomisation n'est pas décrite. |
| Méthode d'analyse des résultats | <p>Le test ANCOVA a été utilisé pour les évaluations répétées au cours du temps</p> <p>Le test de rang de Wilcoxon pour la consommation des capteurs.</p> <p>Analyse effectuée en « FAS : Full analyse set » (avec prise en compte des patients randomisés ayant au moins une mesure d'HbA1c disponible).</p> <p>Une méthode de prise en compte des données manquantes a été réalisée (LOCF méthode)</p> <p>Analyse en per protocole non rapportée</p> |
| RESULTATS | |
| Nombre de sujets analysés | <p>257 patients diabétiques de type 1 ont été sélectionnés.</p> <p>Après une période test de 10 jours et une formation initiale approfondie, 197 patients ont été inclus dans l'étude et randomisés. Au total, 60/257 patients (23%) ont abandonné l'étude durant cette période d'essai.</p> <p><u>Après randomisation</u>, 19 patients ont été exclus de l'analyse car aucune mesure d'HbA1c n'était disponible entre la visite d'inclusion et la fin de l'étude.</p> <p>L'analyse a porté sur 178 patients (population FAS) : 62 patients dans le groupe 1, 55 patients dans le groupe 2 et 61 patients dans le groupe 3.</p> <p>Analyse en per protocole sur 175 patients avec exclusion de 3 patients (3 violations majeures de protocole : 2 changements de traitement, 1 femme enceinte) non rapportée</p> |
| Durée du suivi | 12 mois |

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes

| | Groupe 1 patient MCG (n=62) | Groupe 2 diabétologue MCG (n=55) | Groupe 3 contrôle (n=61) |
|--|---|--|---------------------------------|
| n | 62 | 55 | 61 |
| Sexe masculin (n, %) | 31 (50.0) | 25 (45.5) | 39 (63.9) |
| Age (années) | 37,5±13.4 | 33,5±13.3 | 37,8±13.9 |
| Age < 19 ans | 7 (11,3) | 8 (14,6) | 9 (14,8) |
| IMC (kg/m ²) | 24,1±3,9 | 24,7±3,2 | 25,3±3,6 |
| Durée du diabète (années) | 16,4±9,1 | 15,4±8,9 | 18,8±10,6 |
| Traitement par insuline : | | | |
| (n, %) | | | |
| Perfusion sous cutanée | 30 (48,4) | 27 (49,1) | 37 (60,7) |
| Injections multiples journalière | 32 (51,6) | 28 (50,9) | 24 (39,3) |
| Taux d'HbA1c (%) | 9,0±0,8 | 8,9±0,9 | 8,8±0,9 |
| Patients avec ≥1 épisode* d'hypoglycémie sévère durant l'année précédant l'inclusion | 15 (24,2)*** | 5 (9,1) | 5 (8,2) |
| (n, %) | | | |
| Patients avec ≥1 épisode acidocétose (n, %) | 1 (1,6) | 1 (1,8) | 0 (0,0) |
| Nombre de Mesure à domicile par lecteur de glycémie (n/semaine) | 29,2±15,4 | 25,1±13,7 | 30,0±14,8 |
| | Patients inclus dans l'analyse FAS (N=178) | Patients exclus après la période d'essai de 10 jours (n=60) | |
| n | 178 | 60 | |
| Sexe masculin (n, %) | 95 (5,4) | 33 (55,0) | |
| Age (années) | 36.4±13.6 | 31,2±12,3** | |
| Age < 19 ans | 24 (13,5) | 9 (15,0) | |
| IMC (kg/m ²) | 24,7±3,6 | 23,8±4,2 | |
| Durée du diabète (années) | 16,9±9,6 | 13,2±8,2** | |
| Traitement par insuline : | | | |
| (n, %) | | | |
| Perfusion sous cutanée | 94 (52,8) | 26 (43) | |
| Injections multiples journalière | 84 (47,2) | 34 (57) | |
| Taux d'HbA1c (%) | 9,0±0,9 | 9,3±1,3 | |
| Patients avec ≥1 épisode d'hypoglycémie sévère | 25 (14,0) | 6 (10,0) | |
| (n, %) | | | |
| Patients avec ≥1 épisode acidocétose durant l'année précédant l'inclusion (n, %) | 2 (1,1) | 4 (6,7)** | |
| Nombre de Mesure à domicile par lecteur de glycémie (n/semaine) | 28,2±14,7 | 23,8±13,0** | |
| Niveau d'éducation (%) | | | |
| Pas de diplôme | 27,1 | 37,9 | |
| Diplôme d'université | 20,0 | 27,6 | |
| Niveau plus élevé | 52,9 | 34,5 | |

*L'épisode d'hypoglycémie sévère se définit par le besoin de l'aide d'un tiers pour son traitement

** p<0,05 comparaison entre la population FAS (n=178) et les patients exclus après la période d'essai

*** p<0,05 comparaison entre les trois groupes 1, 2 et 3.

| | | | | | |
|---|--|------------------------------------|---|----------------------------------|---|
| Résultats inhérents au critère de jugement principal | <u>Taux d'HbA1c % à 12 mois</u> | | | | |
| | | Groupe 1 Patient MCG (n=62) | Groupe 2 Diabétologue MCG (n=55) | Groupe 3 Contrôle (n=61) | significativité |
| | Taux d'HbA1c (%) | -0,5% [IC95% : -0,70 ; -0,29] | -0,45% [IC95% : -0,66 ; -0,24] | +0,02% [IC95% : -0,18 ; 0,23] | P (1 vs 3) = 0,0006 P (2 vs 3) = 0,0018 P (1 vs 2) : NS |

| | | | | | |
|---|--|------------------------------------|---|---------------------------------|--|
| Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires | <u>Variabilité de la glycémie à 12 mois</u> | | | | |
| | | Groupe 1 patient MCG (n=62) | Groupe 2 diabétologue MCG (n=55) | Groupe 3 Contrôle (n=61) | significativité |
| | Variabilité de la glycémie (mg/dl) | -9,3 [IC95% : 19 ; 0,4] | -15,7 [IC95% : -26,8 ; -4,6] | -0,6 [IC95% : -8,9 ; 7,7] | P (1 vs 3) : NS P (2 vs 3) : 0,049 P (1 vs 2) : NS |

Dose d'insuline journalière

Pas de différence significative sur la dose d'insuline journalière (basale ou postprandiale) entre les groupes.

La fréquence d'épisode d'hypoglycémie sévère *

*un épisode d'hypoglycémie sévère était défini par le besoin de l'aide d'un tiers pour son traitement

Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes en termes d'épisode d'hypoglycémie sévère.

| Nombre de patients avec épisode hypoglycémique sévère n (%) | Groupe 1 patient MCG (n=62) | Groupe 2 Diabétologue MCG (n=55) | Groupe 3 Contrôle (n=61) | p |
|--|------------------------------------|---|---------------------------------|--|
| ≥ 1 | 15 (24,2) | 5 (9,19) | 6 (9,8) | P (1 vs 3) : NS P (2 vs 3) : NS P (1 vs 2) : NS |
| 0 | 47 (75,8) | 50 (90,9) | 55 (90,2) | - |
| 1 | 8 (12,9) | 4 (7,3) | 3 (4,9) | - |
| 3 | 4 (6,5) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | - |
| 4 | 1 (1,6) | 1 (1,8) | 2 (3,3) | - |
| 5 | 1 (1,6) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | - |
| 6 | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (1,6) | - |
| 7 | 1 (1,6) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | - |

Fréquence des acidocétoses

| Nombre de patients avec acidocétose n (%) | Groupe 1 patient MCG (n=62) | Groupe 2 diabétologue MCG (n=55) | Groupe 3 Contrôle (n=61) | p |
|--|--|---|-------------------------------------|----------|
| 0 | 60 (96,8) | 53 (96,4) | 59 (96,7) | - |
| 1 | 1 (1,6) | 2 (3,6) | 1 (1,6) | - |
| 2 | 0 | 0 | 1 (1,6) | - |
| 8 | 1 (1,6) | 0 | 0 | - |

La fréquence des événements d'acidocétose est rapportée dans les deux groupes sans analyse statistique.

La consommation de capteurs

- Dans le groupe 1 (patient MCG), 3,42 capteurs par mois (médiane, Q1 ; Q3 [2,2-3,91]) étaient utilisés [57± 20% du temps prescrit].
- Dans le groupe 2 (diabétologue MCG), le nombre de capteurs utilisés par mois était défini par le médecin. Le nombre de capteurs par mois était de 2,25 (médiane, Q1 ; Q3 [1,27-2,99]) soit [65 ± 29% du temps prescrit].

La consommation totale de capteurs était significativement réduite dans le groupe 2 diabétologue MCG par rapport au groupe 1 patient MCG (p=0,001).

La qualité de vie à 12 mois

Dans la publication, les résultats pour le groupe 1 (patient MCG) versus le groupe 3 (contrôle) ne sont pas rapportés en termes de qualité de vie et satisfaction des patients (SF36 et échelle DQoL). Seuls les résultats groupe (1+2) versus groupe 3 sont renseignés.

Evénements indésirables

Aucun effet indésirable n'est rapporté dans la publication.

Commentaires

Analyse en FAS (prise en compte des patients randomisés ayant au moins une mesure d'HbA1c disponible) avec au total 19 patients (10%) exclus de l'analyse après randomisation en l'absence de mesure d'HbA1c. La méthode de randomisation n'est pas décrite. Il est à noter que les groupes ne sont pas comparables à l'inclusion en termes de fréquence d'épisode d'hypoglycémie sévère l'année précédant l'inclusion. L'observance de la glycémie capillaire n'est pas renseignée dans chaque groupe.

ANNEXE

| | |
|---|---|
| Référence | Batelino T, et al. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. Diabetes care. 2011;34(4):795-800. |
| Type de l'étude | Etude comparative, randomisée, ouverte, multicentrique (3 centres), prospective. |
| Date et durée de l'étude | Inclusion d'octobre 2008 à mai 2009. La durée de l'étude était de 6 mois |
| Objectif de l'étude | Evaluation de l'impact la mesure en continu du glucose sur le risque hypoglycémique chez des patients diabétiques type 1 |
| METHODE | |
| Critères de sélection | <p><u>Critères d'inclusion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patients âgés de 10 à 65 ans ▪ Diabète de type 1 diagnostiqué depuis plus de 1 an ▪ Contrôle métabolique raisonnable évaluant l'apport en carbohydrate et le dosage manuel de l'insuline ▪ Taux de l'HbA1c <7,5% avec insulinothérapie intensifiée (pompe insuline ou par injections journalière multiples) et sans usage d'un système de mesure en continu pendant au moins les 4 semaines précédant l'inclusion. |
| Cadre et lieu de l'étude | 3 centres (Suède, Israël, et Slovénie) |
| Produits étudiés | <p>Groupe Contrôle : patients disposant d'un lecteur de glycémie capillaire associé à un système de mesure en continu masqué et porté 5 jours toutes les deux semaines</p> <p>Groupe MCG : patients portant de manière consécutive un système de mesure en continu du glucose pendant 26 semaines.</p> <p>Le système de mesure en continu du glucose utilisé est FreeStyle Navigator (Abbott Diabetes Care, Alameda, CA) = ancienne version</p> |
| Critère de jugement principal | Temps passé en hypoglycémie (<63 mg/dl) symptomatique ou non sur une période de 26 semaines |
| Critères de jugement secondaires | Non précisés, mais mesures multiples d'autres critères tels que : le taux d'HbA1c, la variabilité glycémique avec le temps passé en hyperglycémie (> 180 mg/dl ou 250 mg/dl) ou selon différents seuils, le nombre d'excursions glycémiques par jour, et les effets secondaires |
| Taille de l'échantillon | 120 patients |
| Méthode de randomisation | Les patients ont été répartis par la permutation des blocs stratifiés selon l'âge et le centre hospitalier. La séquence de répartition a été générée par ordinateur puis dissimulée sous enveloppe. |
| Méthode d'analyse des résultats | <p>Test de Mann-whitney (variabilité glycémique)</p> <p>Test ANCOVA (mesures de l'HbA1c)</p> <p>Analyse en ITT</p> <p>Une méthode de prise en compte des données manquante a été réalisée (LOCF méthode)</p> |

| RESULTATS | | | |
|---|---|-------------------------------|--------------------------|
| Nombre de sujets analysés | <p>161 patients ont été sélectionnés et 122 patients étaient inclus dans l'étude après une période d'essai de 1 mois.</p> <p>Au final, 120 patients étaient randomisés (n= 58 patients dans le groupe contrôle et n=62 dans le groupe MCG)</p> <p>4 patients du groupe contrôle ont été exclus après randomisation (1 retrait de consentement après randomisation et 3 patients qui n'avaient pas de données disponibles)</p> | | |
| Durée du suivi | 6 mois | | |
| Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes | | Groupe contrôle (n=58) | Groupe MCG (n=62) |
| | Sexe féminin (n, %) | 19 (33) | 26 (42) |
| | Age (année)* | 26,0±14,6 | 25,7±14,1 |
| | IMC (kg/m²)* | 22,0±3,8 | 22,4±3,8 |
| | Pédiatrie (n, %) | 26 (45) | 27 (44) |
| | Durée du diabète (année)* | 11,4±11,4 | 11,6±11,3 |
| | Administration d'insuline (n, %) | | |
| | Pompe | 34 (59) | 47 (76) |
| | Injections journalières multiples | 24 (41) | 15 (24) |
| | Hémoglobine glyquée lors de la sélection (%)* | 6,90±0,47 | 6,83±0,44 |
| | Hémoglobine glyquée à l'inclusion(%)* | 6,91±0,67 | 6,92±0,56 |
| | Nombre d'hypoglycémie sévère l'an passé (n, %) | 7 (12) | 5 (8) |
| | Diagnostiqué avec hypoglycémie asymptomatique (n, %) | 4 (7) | 6 (10) |
| | Dose journalière d'insuline (unité/kg)* | 0,67±0,32 | 0,66±0,25 |
| | Nb de patients pédiatrique en cours d'éducation (%) | 26 (54) | 29 (47) |
| | Nb de patients avec éducation complétée à l'âge de 18 ans | 3 (5) | 6(10) |
| | Antécédent d'usage d'un système de mesure en continu du glucose (n, %) | 18 (31) | 21 (34) |
| | Glycémie sur une période de 1 mois (mg/dl)* | 148±28 | 147±23 |
| Auto-surveillance de la glycémie par jour sur une période de 1 mois* | 5,1±2,5 | 5,3±2,2 | |
| | *moyenne et écart-type | | |
| | Les deux groupes sont comparables | | |
| Résultats inhérents au critère de jugement principal | <p>Le temps passé en hypoglycémie (avec glycémie <63 mg/dL pendant 6 mois) était significativement plus court dans le groupe traité avec port d'un système de mesure en continu du glucose par rapport au groupe témoin avec auto-surveillance glycémique capillaire classique. Ce temps moyen (heures/jour) était respectivement de 0,48±0,57 versus 0,97±1,55. Le ratio des moyennes : 0,49 ; IC95% [0,26-0,76] (p=0,03).</p> | | |
| Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires | <p>Taux d'HbA1c % à 6 mois :</p> <p>Le taux d'HbA1c était plus bas dans le groupe traité avec port d'un système de mesure en continu du glucose par rapport au groupe témoin avec auto-surveillance glycémique capillaire classique. Ce taux était respectivement de 6,69% et 6,95% (écart type non renseigné) la différence des moyenne était de -0,27 ; IC95% [-0,47-0,07] (p=0,008).</p> | | |

Autres résultats rapportés à 6 mois concernant la variabilité glycémique :

| | Groupe contrôle (n=54) | Groupe MCG (n=62) | Ratio des moyennes | 95% IC | P |
|---|------------------------|-------------------|--------------------|-----------|-------|
| Heures par jour en hypoglycémie <63 mg/dL (critère principal) | 0,97±1,55 | 0,48±0,57 | 0,49 | 0,26-0,76 | 0,03 |
| Nombre d'excursion hypoglycémique (<63 mg/dL) par jour | 0,76±0,94 | 0,53±0,60 | 0,70 | 0,43-1,03 | NS |
| Index d'excursion glycémique (aire sous la courbe) <63 mg/dL | 11,1±14,2 | 5,4±7,6 | 0,49 | 0,29-0,79 | 0,02 |
| Heures par jour en hypoglycémie <55 mg/dL | 0,41±0,48 | 0,22±0,34 | 0,55 | 0,34-0,91 | 0,05 |
| Nombre d'excursion hypoglycémique (<55 mg/dL) par jour | 0,37±0,40 | 0,28±0,54 | 0,76 | 0,47-1,43 | NS |
| Heures par jour en hypoglycémie <70 mg/dL | 1,60±2,02 | 0,91±0,81 | 0,57 | 0,36-0,80 | 0,01 |
| Index glycémique bas | 1,74±1,62 | 1,18±0,82 | 0,68 | 0,49-0,89 | 0,02 |
| Heures par jour en hyperglycémie >180 mg/dL | 6,4±3,4 | 5,5±3,2 | 0,86 | 0,71-1,06 | NS |
| Heures par jour en hyperglycémie >250 mg/dL | 1,66±1,53 | 1,14±1,46 | 0,69 | 0,48-1,07 | NS |
| Index glycémique haut | 6,0±3,2 | 5,1±3,1 | 0,85 | 0,70-1,05 | 0,05 |
| Heures par jour en euglycémie 90-180 mg/dL | 13,5±3,1 | 15,1±2,7 | 1,12 | 1,04-1,21 | 0,003 |
| Heures par jour en euglycémie 70-180 mg/dL | 16,0±3,4 | 17,6±3,2 | 1,10 | 1,02-1,18 | 0,009 |

Le nombre moyen de capteurs utilisés (en j/sem.) durant les 6 mois était de 4,7 j/sem dans le groupe contrôle et de 5,6 j/sem dans le groupe MCG.

Evénements indésirables

4 événements indésirables graves sont rapportés dans cette publication. Ils n'ont pas été considérés comme étant en lien avec l'étude ou le dispositif.

Dans le groupe avec MCG : 1 acidocétose diabétique modérée, 1 myasthénie grave, 1 intervention sur veine spermatique.

Dans le groupe contrôle : 1 céphalée prolongée.

Il n'y a eu aucun épisode d'hypoglycémie sévère au cours de l'étude.

commentaires

Les patients inclus sont bien contrôlés (l'HbA1c était <7,5%), ils ne sont donc pas représentatifs de la population pour laquelle l'indication est revendiquée. Les résultats des analyses multiples sont à examiner avec précaution en raison du risque d'inflation du risque de première espèce. Le nombre de contrôles glycémiques initiaux montre une forte observance des patients sélectionnés ce qui correspond à une minorité de patients français diabétique de type 1 (Cf. résultats de l'étude Entred).