

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

03 juin 2014

CONCLUSIONS

MINIMED 2007D, Système de pompe implantable pour administration d'insuline par voie intra-péritonéale

Demandeur : MEDTRONIC S.A.S (France)

Fabricant : MEDTRONIC INC. (Etats-Unis)

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

Les références de la pompe implantable (MMT-2007D) sont inchangées. Les évolutions de références concernent le hoslter et le communicateur.

Indications retenues :	Patients adultes diabétiques de type 1 non contrôlés par insuline administrée par voie sous-cutanée (y compris via une pompe) et présentant des épisodes hyperglycémiques et/ou hypoglycémiques sévères, fréquents ou non expliqués.
Service Rendu (SR) / Service Attendu (SA) :	Concernant le renouvellement d'inscription (patients déjà implantés), le Service Rendu est suffisant , Concernant les modifications des conditions d'inscription (extension à la primo-implantation), le Service Attendu est suffisant , En raison de : - l'intérêt thérapeutique du système de pompe implantable MINIMED 2007D chez les patients diabétiques de type 1 en échec d'une insulinothérapie intensive par voie sous cutanée (multi-injections ou pompe externe) et présentant des épisodes hyperglycémiques et/ou hypoglycémiques sévères, fréquents ou non expliqués ; - l'intérêt de santé publique compte tenu du caractère de gravité des complications dues au diabète et pouvant engager le pronostic vital.
Comparateur(s) retenu(s) :	Echec d'une insulinothérapie intensive par voie sous cutanée (multi-injections ou pompe externe) avec des épisodes hyperglycémiques et/ou hypoglycémiques sévères, fréquents ou non expliqués.
Amélioration du SR/SA :	ASR/ASA IV
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	- Avis de la Commission du 18 avril 2007. - Trois nouvelles études spécifiques de la pompe MINIMED sont fournies dans le dossier, 2 études comparatives randomisées et 1 étude non comparative rétrospective. Aucune étude n'a évalué spécifiquement le système MINIMED 2007D.
---------------------	--

Éléments conditionnant le SA/SR : Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
Modalités de prescription et d'utilisation :	L'implantation de la pompe dans la paroi abdominale et l'insertion du cathéter dans la cavité péritonéale sont réalisées sous anesthésie générale ou locale par un chirurgien. La programmation de la pompe est réalisée par le médecin. Un rendez-vous pour le premier remplissage de la pompe doit être pris avec le patient dès l'implantation. La pompe contient environ 6 000 unités d'insuline. Les procédures de remplissage (en général tous les 45 à 60 jours) et de rinçage (systématique tous les 9 mois) requièrent la présence simultanée d'un médecin et d'une infirmière. Ces actes sont réalisés en hospitalisation de jour. La prescription initiale d'une pompe implantable intra-péritonéale doit être réalisée dans un centre initiateur, répondant au cahier des charges défini ci-dessous. La structure multiprofessionnelle réalise un suivi des patients implantés par pompe à insuline par voie intra-péritonéale au minimum tous les 3 mois. Elle est responsable de l'ensemble des procédures techniques et cliniques que le traitement nécessite. <u>Centres initiateurs :</u> Un centre initiateur doit s'appuyer sur une équipe multiprofessionnelle formée à la prise en charge intensive du diabète, notamment à l'éducation thérapeutique et à l'insulinothérapie intensive sous toutes ses formes (incluant la pompe externe). Ce centre dispose d'une expertise pour le traitement par pompe à insuline implantable et dispose d'un service de chirurgie compétent. Cette équipe est composée notamment de deux médecins spécialistes en endocrinologie et métabolisme, d'une infirmière et d'une diététicienne. L'équipe doit participer au moins une fois par an à une formation continue sur les pompes implantables. L'équipe confirme l'indication du traitement par pompe conformément aux données relatives à la prise en charge et aux recommandations professionnelles de bonne pratique. Une astreinte médicale 24h/24 est assurée par l'équipe diabétologique du centre initiateur. Le centre doit disposer, en interne ou à proximité, d'une unité de soins continus ou intensifs. Il doit également disposer de locaux dédiés à toute procédure nécessaire au traitement et permettant de les réaliser dans les conditions d'asepsie requises, de l'intervention d'une équipe chirurgicale formée au traitement par pompe implantable, et d'une structure de radiologie permettant de réaliser tous les examens nécessaires à titre diagnostique et/ou thérapeutique. Un programme structuré d'éducation concernant les pompes implantables 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. Au cours de l'hospitalisation pour implantation de la pompe, le patient reçoit une formation intensive. Un centre initiateur a 3 missions qui sont l'initiation du traitement, la réévaluation annuelle et la formation des soignants. Il existe des contre-indications à l'implantation du dispositif par voie intra-péritonéale : - troubles psychologiques affectant les capacités de gérer le traitement insulinaire ; - troubles sévères de l'alimentation ; - rétinopathie ischémique tant qu'un traitement approprié par panphotocoagulation au laser n'est pas achevé afin d'éviter les complications liées à une diminution rapide de la glycémie ; - comorbidité sévère, affectant les capacités fonctionnelles et surtout l'espérance de vie du patient à court terme; - adolescents n'ayant pas encore atteint la taille adulte, a fortiori les enfants.
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations, dont les données du registre européen demandé pour INSUMAN IMPLANTABLE (registre PASS « Post-Authorization Safety Study »).
Population cible :	Estimée à 400 patients, dont 50 nouveaux patients par an.

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de renouvellement d'inscription et de modification des conditions 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

Dénomination du produit	Medtronic MINIMED 2007D Système de pompe implantable pour administration d'insuline par voie intrapéritonéale	
Modèles et références	Référence	Description
	MMT-2007D	Pompe implantable pour administration d'insuline par voie intrapéritonéale
	ACC-3160	Holster pour système de pompe implantable
	MMT-3160FR	Communicateur personnel de la pompe implantable MMT-2007C et MMT-2007D
	MMT-4024	Cathéter à port d'accès latéral pour pompe implantable MMT-2007C et MMT-2007D (longueur proximale 12,7cm - longueur distale 10,2cm)
	MMT-4027	Cathéter à port d'accès latéral pour pompe implantable MMT-2007C et MMT-2007D (longueur proximale 12,7cm - longueur distale 17,7cm)

Les références de la pompe implantable (MMT-2007D) sont inchangées. Les évolutions de références concernent le holster et le communicateur.

La demande fait l'objet de la suppression des références suivantes :

- holster : MMT-4116 ;
- cathéter : MMT-4024A, MMT-4027A ;
- communicateur : MMT-3150 FR, MMT-3133 FR.

01.2. CONDITIONNEMENT

Kit d'implantation stérile comprenant une pompe implantable, un holster, un communicateur personnel et un cathéter.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

Patients diabétiques de type 1 dont l'équilibre glycémique est insuffisant (taux HbA1c > 7,5%) en dépit d'une insulinothérapie intensive bien conduite par voie sous-cutanée (par pompe externe ou multi-injections) et/ou présentant de grandes fluctuations glycémiques incluant des hypoglycémies sévères récurrentes.

Les indications revendiquées concernent les patients déjà implantés (demande de renouvellement d'inscription) et la primo-implantation (demande de modification des conditions d'inscription).

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

Le demandeur ne revendique pas de compareur, précisant que la thérapie par pompe implantable intra-péritonéale est un traitement de dernier recours chez les patients diabétiques de type 1 en échec d'une insulinothérapie intensive bien conduite par voie sous-

cutanée et/ou présentant de grandes fluctuations glycémiques incluant des hypoglycémies sévères récurrentes.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Le système MINIMED 2007D est inscrit sur la LPPR par arrêté du 4 juin 2008 (JO du 10 juin 2008), suite à l'avis de la Commission du 18 avril 2007.

Néanmoins, la prise en charge a été limitée par décision du ministre aux situations de renouvellement de la pompe pour administration intra-péritonéale d'insuline. La prise en charge en primo-implantation n'est pas assurée.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Dispositif Médical Implantable Actif ; notification par le LNE/G-MED (0459), France.

03.2. DESCRIPTION

Le système MINIMED 2007D est composé d'une pompe implantable permettant l'administration d'insuline par voie intra-péritonéale. La pompe implantable est placée au cours d'une intervention chirurgicale dans la paroi abdominale et le cathéter dans la cavité péritonéale où l'insuline est instillée.

Le système MINIMED 2007D est réservé exclusivement à l'injection d'INSUMAN IMPLANTABLE 400 UI/ml (insuline humaine).

Le système MINIMED 2007D comprend un kit d'implantation et des accessoires nécessaires au nettoyage et au remplissage de la pompe. Ces derniers ne font pas partie de la demande de renouvellement d'inscription.

Le kit d'implantation est composé de 3 parties : la pompe implantable, le communicateur personnel de la pompe implantable et le cathéter à port d'accès latéral. Le Holster est un étui en plastique semi-rigide qui permet le rangement du communicateur.

La garantie technique de chaque composant est de 2 ans.

- Pompe implantable

La pompe à insuline implantable se présente sous la forme d'un boîtier circulaire en titane de 8,1 cm de diamètre et de 2,0 cm d'épaisseur.

Elle comporte six composants principaux :

- Le réservoir d'insuline, maintenu sous pression négative ;
- Le mécanisme de pompe ;
- Les circuits électroniques ;
- L'antenne, qui reçoit les ondes par radiofréquence du communicateur personnel de la pompe ;
- La source d'énergie, non rechargeable de durée de vie de 6 à 10 ans dans les conditions normales d'utilisation (pile au lithium carbone mono-fluoride) ;
- Le transducteur sonore.

- Cathéter à port d'accès latéral

Le cathéter transporte l'insuline depuis la pompe jusqu'au péritoine du patient où elle est absorbée. Il est muni d'une bande radio-opaque sur toute sa longueur pour permettre sa localisation après implantation.

Il est formé de deux parties perpendiculaires : une partie proximale sous-cutanée qui se raccorde tangentiellement à la pompe par un connecteur de verrouillage, et une partie distale intra-péritonéale. Le port d'accès latéral du cathéter permet un accès direct au cathéter et à la sortie de la pompe afin d'effectuer les procédures non chirurgicales et diagnostiques : l'introduction d'une aiguille munie d'une petite seringue pour nettoyer un cathéter obstrué et l'introduction d'une aiguille pour vérifier la mesure du volume d'éjection de la pompe. Deux longueurs distales de cathéter sont disponibles, 10,2 cm et 17,7 cm.

- Communicateur personnel de la pompe (PPC)

C'est un composant portable qui permet au médecin et au patient de communiquer avec la pompe par radiofréquence. Le communicateur personnel doit être placé à une distance maximale de 7 cm de la pompe. Il permet de programmer les débits, activer les bolus et garde en mémoire les informations concernant les différentes programmations.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Administration d'insuline (INSUMAN IMPLANTABLE 400 UI/ml) par voie intra-péritonéale.

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

Les actes listés ci-après, correspondent à la mise en place d'une pompe implantable et sont inscrits dans la Classification Commune des Actes Médicaux.

Code Acte	Libellé
HPKA001	Changement du cathéter intrapéritonéal d'un système diffuseur implanté pour insulinothérapie intrapéritonéale, par laparotomie
HPLA001	Pose d'un cathéter intrapéritonéal avec pose d'un système diffuseur implantable sous-cutané, pour insulinothérapie intrapéritonéale
HPPC004	Libération de l'extrémité distale du cathéter d'un système diffuseur implanté pour insulinothérapie intrapéritonéale, par coelioscopie

04 SERVICE ATTENDU / RENDU

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. RAPPEL DE L'AVIS PRECEDEMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 18 avril 2007¹, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant du système MINIMED 2007D (pompe implantable, cathéter et communicateur

¹ Haute Autorité de Santé, Commission d'Evaluation des Produits et Prestations (CEPP). MMT 2007D. Avis 18 avril 2007. Saint-Denis La Plaine:HAS;2007. <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/cepp-1216.pdf>.

personnel), avec une Amélioration du Service Attendu (ASA) de niveau III chez les patients en échec de l'insulinothérapie intensive par voie sous cutanée.

Les études analysées en 2007 étaient les suivantes :

Références	Type d'étude et objectif	Critères	Conclusions
Etude 303 (non publiée)	Etude française de surveillance à long terme non comparative. Objectif : suivi exhaustif des tous les patients implantés avec la pompe MMT-2001 et MMT-2007 depuis 1995. 348 patients actifs en mai 2006 et durée totale d'exposition depuis 1995 de 1954,6 patients-année.	Tolérance	38 événements indésirables graves signalés liés au médicament et/ou dispositif.
Etude 310 ² (non publiée)	Etude de non-infériorité randomisée ouverte multicentrique. Objectif : comparaison à 1 an de l'efficacité et tolérance du traitement par voie intra-péritonéale (MMT-2007 C) à un traitement intensifié par voie sous-cutanée (pompe ou multi-injection) chez 107 patients diabétiques de type 1.	- Variation de l'HbA1C - Incidence des hypoglycémies sévères	Non infériorité démontrée : variation d'HbA1c de -0,410 [-0,79 ; -0,03]. Pas de tests statistiques sur les événements hypoglycémiques (trop rares).*
Etude EVADIAC ³	Suivi prospectif multicentrique de 40 patients diabétiques de type 1 traités par insuline administrée par voie intra-péritonéale pendant 2 mois (1998-1999). L'exposition a été de 106 patients-année. Pompe utilisée : MMT-2001.	Tolérance	Pour 27 patients : 3 retraits de pompe et 24 sous-délivrance d'insuline.

* Dans cette étude, le pourcentage de patients avec au moins un événement indésirable grave a été de 17,3 % (n=9) dans le groupe intra-péritonéal et de 13,5 % (n=7) dans le groupe sous-cutané. Il s'agissait le plus fréquemment d'hypoglycémies sévères (n=2), liées à l'insulinothérapie. Dans le groupe intra-péritonéal, 6 événements indésirables graves étaient liés à la pompe pour 6 patients (érosion cutanée au site d'implantation, infection de la poche de la pompe et du cathéter, intervention sur le cathéter et hyperglycémie). Au cours de l'étude, 15 composants de pompes ont été explantées ou remplacées, dont 9 en lien avec le dispositif (pompe, cathéter et PPC).

La Commission a conditionné le renouvellement d'inscription au maintien du suivi exhaustif de tous les patients implantés, mis en place par le groupe EVADIAC (Evaluation dans le traitement du Diabète par Implants Actifs).

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Trois nouvelles études sont fournies dans le dossier :

- 2 études comparatives randomisées (étude de Hubin *et al.*⁴ ; étude de Logtenberg *et al.*^{5,6})
- 1 étude non comparative rétrospective (étude de Schaepelynck *et al.*⁷) ;

Aucune étude n'a évalué spécifiquement la pompe MMT-2007D.

Une étude a évalué la pompe MMT-2007C (étude de Logtenberg *et al.*), une étude a évalué les pompes MMT-2007A, -2007C ou -2007D (étude de Hubin *et al.*). L'étude de

² CER MIP 310. A randomized, active control, multi-center study comparing the effect of intraperitoneal insulin administration to subcutaneous insulin administration on glycemic control and the frequency of severe hypoglycemia. Non publiée.

³ Gin H, Renard E, Melki V, Boivin S, Schaepelynck-Bélicar P, Guerci B *et al.* Combined improvements in implantable pump technology and insulin stability allow safe and effective long term intraperitoneal insulin delivery in type 1 diabetic patients: the EVADIAC experience. *Diabetes Metab.* 2003; 29 :602-607.

⁴ Study number: HUBIN_L_05335. Evaluation of INSUMAN IMPLANTABLE 400 UI/ml in patients with type 1 diabetes treated with the Medtronic MiniMed Implantable Pump System using INSUPLANT 400 UI/ml. Confidential Clinical Study Report. 2012 Jun 6. EVADIAC study group (non publiée).

⁵ Logtenberg SJ, Kleefstra N, Houweling ST, Groenier KH, Gans RO, van Ballegooie E, *et al.* Improved glycemic control with intraperitoneal versus subcutaneous insulin in type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2009; 32:1372-7.

⁶ Logtenberg SJ, Kleefstra N, Houweling ST, Groenier KH, Gans RO, Bilo HJ. Health-related quality of life, treatment satisfaction, and costs associated with intraperitoneal versus subcutaneous insulin administration in type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2010 Jun; 33(6):1169-72.

⁷ Schaepelynck P, Renard E, Jeandier N, Hanaire H, Fermon C, Rudoni S, *et al.* EVADIAC Group. A recent survey confirms the efficacy and the safety of implanted insulin pumps during long-term use in poorly controlled type 1 diabetes patients. *Diabetes Technol Ther.* 2011 ; 13:657-60.

Schaepelynck *et al.* a évalué les pompes MMT-2001 et MMT-2007 (versions A, B, C ou D non précisées)).

- **Etude de Logtenberg *et al.*** ^{5,6}

Cette étude est comparative, randomisée, ouverte, en cross-over, monocentrique, réalisée chez 24 patients diabétiques de type 1 dont le contrôle glycémique était insuffisant (taux d'HbA1C $\geq 7,5\%$ et/ou ≥ 5 incidents d'hypoglycémie par semaine) malgré une insulinothérapie intensifiée. L'insuline utilisée était INSUPLANT.

Elle a fait l'objet de deux publications différentes.

Dans la publication de 2009, l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'administration d'insuline avec la pompe intra-péritonéale MINIMED MMT-2007C par rapport à l'administration intensifiée d'insuline en sous-cutanée (pompe ou multi-injection). Le suivi consistait en 2 phases de 6 mois avec chacun des 2 traitements et d'une période de cross over de 4 semaines.

Les résultats issus du critère principal n'ont pas montré de différence en termes d'incidence des événements hypoglycémiques. Les résultats issus des critères secondaires ont indiqué une diminution du taux d'HbA1C plus importante dans le groupe des patients sous pompe implantable par rapport au groupe de patients sous pompe externe ou multi-injection (différence moyenne absolue de $-0,76\%$). Il n'y avait pas de différences en termes de dose journalière d'insuline administrée.

Ces résultats sont détaillés en annexe.

Dans la publication de 2010, la qualité de vie et la satisfaction des patients sont rapportées. Les questionnaires relatifs à la qualité de vie utilisés étaient le Short Form Health Survey (SF-36) et le World Health Organisation-Five Well-Being Index (WHO-5). La satisfaction du traitement était évaluée à l'aide du questionnaire Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTQS) comprenant 8 items sur une échelle de 7 points : 2 items sur la fréquence des hyper et hypo-glycémies et 6 items sur la satisfaction du traitement. A l'issue de la première période de 6 mois, les résultats chez les 23 patients analysés étaient en faveur de la pompe implantable concernant le score WHO-5 ($67,6 \pm 22,4$ *versus* $45 \pm 25,6$) et la satisfaction (score de $34 \pm 2,1$ *versus* $24 \pm 6,5$). Il n'y avait pas de différence concernant le score SF-36.

- **Etude HUBIN_L_05335 (non publiée)**⁴

L'étude se décompose en trois phases de schémas différents :

- une phase comparative, comparant INSUMAN IMPLANTABLE 400 UI/mL à INSUPLANT 400 UI/mL, sur quatre cycles de remplissage (soit six mois) ;
- une phase en ouvert, non comparative, de suivi de patients sous INSUPLANT 400 UI/mL, se déroulant dans le même temps que la phase comparative ;
- une phase en ouvert, non comparative, de suivi des patients recevant INSUMAN IMPLANTABLE 400 UI/mL.

Seuls les résultats de la phase comparative ont été fournis. Le rapport final intégrant les deux autres phases sera soumis à l'agence européenne des médicaments (EMA) en octobre 2015.

La phase comparative de l'étude HUBIN_L_05335 consiste en une étude de non-infériorité randomisée, en groupe parallèle et simple aveugle réalisée chez 169 patients diabétiques de type 1. Elle a pour double objectif principal de comparer l'administration d'INSUMAN IMPLANTABLE à celle d'INSUPLANT en termes de précision du remplissage de la pompe et de variation de l'hémoglobine glyquée (HbA1c). Différentes versions de pompes implantables ont été incluses (MMT-2007A, -2007C ou -2007D). La part des patients ayant la version MMT-2007D n'est pas précisée.

La variation d'HbA1c après quatre cycles de remplissage a été évaluée sur 144 patients (population per protocole) à 6 mois. En considérant le seuil de non infériorité de $0,4\%$, la

non-infériorité d'INSUMAN IMPLANTABLE comparé à INSUPLANT a été démontrée (différence de -0,13 ($\pm$ 0,12), avec un intervalle de confiance à 95% de [-0,36;0,11]).

La précision du remplissage de la pompe pendant quatre cycles de remplissage était définie par la différence entre le volume théorique de remplissage calculé par le communicateur personnel de la pompe, et la mesure du volume de remplissage de la pompe à 6 mois. Chez les 118 patients analysés en per protocole, la différence intergroupe était de -3,15 ($\pm$ 1,34) avec un intervalle de confiance à 95% de [-5,81;-0,5]. En considérant le seuil de non infériorité de 5 %, la non-infériorité d'INSUMAN IMPLANTABLE comparé à INSUPLANT a été démontrée.

La durée moyenne de traitement a été de 161,9 jours ($\pm$ 21,5) et la durée moyenne entre chaque remplissage de 40,8 jours ($\pm$ 2,8).

Concernant la tolérance, 88 patients (52,4%) ont eu au moins 1 évènement indésirable, dont 19 (11,3%) possiblement liés au traitement (pompe ou insuline). Les évènements indésirables possiblement liés au traitement étaient les hyperglycémies (5 patients), les pertes de conscience hypoglycémiques (3 patients), et les occlusions de pompe (5 patients). Au moins un évènement indésirable grave a été identifié chez 26 patients (15,5%).

Aucune différence en termes de survenue d'hypoglycémie, hypoglycémie sévère et hyperglycémie n'a été identifiée entre les deux groupes de traitement.

- Etude Schaepelynck *et al.* ⁷

Il s'agit d'une étude réalisée par le groupe EVADIAC, non comparative, rétrospective, collectant sur 5 ans les données de suivi de 181 patients diabétiques de type 1 sous pompe implantable intra-péritonéale. Les patients inclus dans cette série ont été implantés entre 1995 et 2005. L'insuline utilisée était INSUPLANT. Les versions de la pompe étaient MMT-2001 et MMT-2007 (versions A, B, C ou D non précisées). Préalablement à l'implantation péritonéale, 82,9% des patients étaient traités par pompe externe, et 17,1% par injections multiples. Les motifs d'implantation étaient les suivants : hypoglycémie, variation importante de la glycémie, mauvais contrôle métabolique, problèmes cutanés liés à l'injection sous-cutanée, complications du diabète. Parmi les patients, 62% avaient une rétinopathie, 34,6% une neuropathie, 26% une néphropathie et 14% des pathologies cardiovasculaires.

Le taux moyen d'HbA1c a diminué de $7,9 \pm 1,2\%$ à $7,6 \pm 1,2\%$ après la première année d'implantation (n=181), puis entre 7,5 et 7,6% les années suivantes. Néanmoins, à partir de la 3^{ème} année, le nombre de patients suivis était faible (n=89).

L'exposition était de 850 patients-années. L'incidence des évènements indésirables conduisant à une explantation transitoire était de 6,2 pour 100 patients-années. L'explantation définitive est survenue avec une incidence de 2,9 pour 100 patients-années. Ces évènements indésirables sont détaillés ci-dessous :

Evènements indésirables	Explantation transitoire n/100 patients-années	Explantation définitive n/100 patients-années
Défaillance électronique de la pompe	0,5	
Obstruction du cathéter	0,86	
Obstruction récurrente du cathéter		0,86
Cristallisation de l'insuline provoquant le blocage de la pompe	1,2	
Infection	1,4*	
Epuisement prématurée des batteries	2,24	
Complications		1,2
Mauvaise observance du patient		0,5
Dialyse péritonéale		0,17
Décès du patient		0,17

* limitée au tissu sous-cutané du site d'implantation

Au total, par rapport à la précédente évaluation, 3 nouvelles études relatives au système MINIMED ont été fournies.

Ces études comportent des biais méthodologiques importants, notamment :

- *Concernant l'étude comparative randomisée en cross-over, le nombre de sujets nécessaires n'a pas été atteint (24 patients inclus au lieu des 40 prévus), ce qui réduit considérablement la puissance statistique de l'étude, l'étude a été réalisée en ouvert, avec un faible effectif et une durée de suivi courte (6 mois par traitement) ;*
- *Concernant l'étude comparative randomisée de non-infériorité, le nombre de sujets nécessaires n'a pas été atteint concernant l'évaluation du taux d'HbA1C pour la population en per protocole (144 patients au lieu des 160 prévus), avec une durée de suivi courte (6 mois) ;*
- *Concernant l'étude non comparative, les données sont rétrospectives avec un nombre de perdus de vue et de données manquantes importants.*

Ces données concernent en grande majorité les modèles antérieurs du système MINIMED 2007D. Elles ne remettent néanmoins pas en cause les conclusions antérieures.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le diabète de type 1 est traité par insulinothérapie. Les alternatives thérapeutiques à l'insulinothérapie sont l'allogreffe d'îlots de Langerhans et la transplantation pancréatique.

L'insulinothérapie par voie sous-cutanée est le traitement de première intention dans le diabète de type 1.

L'insulinothérapie intensive par voie sous-cutanée (multi-injections quotidiennes ou pompe externe) est recommandée en l'absence d'atteinte de l'équilibre glycémique avec un schéma de traitement conventionnel (deux injections quotidiennes).

L'insulinothérapie par pompe implantable avec cathéter intra-péritonéal est un traitement de dernière intention chez les patients adultes diabétiques de type 1 qui, malgré une éducation et un suivi médical renforcé, sont en échec d'une insulinothérapie intensive par voie sous cutanée (multi-injections ou pompe externe) et présentent des épisodes hyperglycémiques et/ou hypoglycémiques sévères, fréquents ou non expliqués.

L'utilisation de ce dispositif suppose du patient une bonne connaissance du fonctionnement du système de pompe implantable via une formation, et un suivi rigoureux de sa glycémie, la pompe n'étant pas reliée à un lecteur de glycémie. Une autosurveillance glycémique au moins quatre fois par jour est recommandée afin de détecter un éventuel dysfonctionnement de la pompe, de surveiller la glycémie et de déterminer les doses d'insuline requises.

La Commission estime que le système MINIMED 2007D a un intérêt dans la stratégie thérapeutique, en derniers recours, chez les patients diabétiques de type 1 en échec d'une insulinothérapie intensive par voie sous cutanée (multi-injections ou pompe externe) bien conduite et présentant des épisodes hyperglycémiques et/ou hypoglycémiques sévères, fréquents ou non expliqués.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au total, la Commission estime que le système MINIMED 2007D a un intérêt thérapeutique en primo-implantation et en renouvellement de la pompe dans les indications de l'insuline INSUMAN IMPLANTABLE 400 UI/ml :

« Patients adultes diabétiques de type 1 non contrôlés par insuline administrée par voie sous-cutanée (y compris via une pompe) et présentant des épisodes hyperglycémiques et/ou hypoglycémiques sévères, fréquents ou non expliqués. »

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.

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

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Les résultats de l'enquête Entred 2007-2010⁸ ont permis d'estimer la population diabétique adulte à 2,4 millions en métropole. Parmi eux, 5,6 % ont un diabète de type 1, c'est-à-dire environ 134 000 patients. Les enfants représenteraient environ 12 000 personnes atteintes selon l'étude Entred ; ils sont principalement diabétiques de type 1.

L'enquête Entred rapporte également que 63% des diabétiques de type 1 traités avaient un taux d'HbA1c supérieur à 7,5% (n=166 patients).

04.2.3. IMPACT

Il n'existe pas de système destiné au patient comparable système MINIMED 2007D. Ce dispositif répond à un besoin thérapeutique non couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

En l'absence d'alternative disponible lorsque les patients sont en échec de l'insulinothérapie intensive bien conduite et compte tenu de la gravité de la pathologie, la Commission considère que MINIMED 2007D a un intérêt en santé publique.

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

- Concernant le renouvellement d'inscription (patients déjà implantés), le Service Rendu de MINIMED 2007D est suffisant,
 - Concernant les modifications des conditions d'inscription (extension à la primo-implantation), le Service Attendu de MINIMED 2007D est suffisant,
- pour son inscription sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.**

⁸ Résultats épidémiologiques principaux d'Entred-métropole, INVS : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete/Etudes-Entred/Etude-Entred-2007-2010/Resultats-epidemiologiques-principaux-d-Entred-DOM>

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes, en primo-implantation et en renouvellement :

« Patients adultes diabétiques de type 1 non contrôlés par insuline administrée par voie sous-cutanée (y compris via une pompe) et présentant des épisodes hyperglycémiques et/ou hypoglycémiques sévères, fréquents ou non expliqués. »

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU / RENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

L'implantation de la pompe dans la paroi abdominale et l'insertion du cathéter dans la cavité péritonéale sont réalisées sous anesthésie générale ou locale par un chirurgien.

La programmation de la pompe est réalisée par le médecin.

Un rendez-vous pour le premier remplissage de la pompe doit être pris avec le patient dès l'implantation.

La pompe contient environ 6 000 unités d'insuline. Les procédures de remplissage (en général tous les 45 à 60 jours) et de rinçage (systématique tous les 9 mois) requièrent la présence simultanée d'un médecin et d'une infirmière. Ces actes sont réalisés en hospitalisation de jour.

La prescription initiale d'une pompe implantable intra-péritonéale doit être réalisée dans un centre initiateur, répondant au cahier des charges défini ci-dessous.

La structure multiprofessionnelle réalise un suivi des patients implantés par pompe à insuline par voie intra-péritonéale au minimum tous les 3 mois. Elle est responsable de l'ensemble des procédures techniques et cliniques que le traitement nécessite.

Centres initiateurs :

Un centre initiateur doit s'appuyer sur une équipe multiprofessionnelle formée à la prise en charge intensive du diabète, notamment à l'éducation thérapeutique et à l'insulinothérapie intensive sous toutes ses formes (incluant la pompe externe). Ce centre dispose d'une expertise pour le traitement par pompe à insuline implantable et dispose d'un service de chirurgie compétent.

Cette équipe est composée notamment de deux médecins spécialistes en endocrinologie et métabolisme, d'une infirmière et d'une diététicienne. L'équipe doit participer au moins une fois par an à une formation continue sur les pompes implantables.

L'équipe confirme l'indication du traitement par pompe conformément aux données relatives à la prise en charge et aux recommandations professionnelles de bonne pratique.

Une astreinte médicale 24h/24 est assurée par l'équipe diabétologique du centre initiateur. Le centre doit disposer, en interne ou à proximité, d'une unité de soins continus ou intensifs.

Il doit également disposer de locaux dédiés à toute procédure nécessaire au traitement et permettant de les réaliser dans les conditions d'asepsie requises, de l'intervention d'une équipe chirurgicale formée au traitement par pompe implantable, et d'une structure de radiologie permettant de réaliser tous les examens nécessaires à titre diagnostique et/ou thérapeutique.

Un programme structuré d'éducation concernant les pompes implantables 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.

Au cours de l'hospitalisation pour implantation de la pompe, le patient reçoit une formation intensive.

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

Il existe des contre-indications à l'implantation du dispositif par voie intra-péritonéale :

- troubles psychologiques affectant les capacités de gérer le traitement insulinaire ;
- troubles sévères de l'alimentation ;
- rétinopathie ischémique tant qu'un traitement approprié par panphotocoagulation au laser n'est pas achevé afin d'éviter les complications liées à une diminution rapide de la glycémie ;
- comorbidité sévère, affectant les capacités fonctionnelles et surtout l'espérance de vie du patient à court terme ;
- adolescents n'ayant pas encore atteint la taille adulte, a fortiori les enfants.

Afin d'éviter un risque de dysfonctionnement du dispositif implanté, des contre-indications spécifiques relatives à l'environnement peuvent être établies pour des patients exposés à :

- des champs magnétiques de forte intensité ;
- des températures élevées ;
- des faibles ou fortes pressions atmosphériques.

L'implantation d'une pompe implantable d'insuline nécessite pour le patient de rester proche d'un centre planteur.

L'éducation du patient est réalisée lors de l'hospitalisation pour implantation de la pompe.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU/RENDU

06.1. COMPAREUR(S) RETENU(S)

Il n'existe pas de système destiné au patient comparable système MINIMED 2007D. Le compareur retenu pour le renouvellement d'inscription (renouvellement de la pompe) et pour les modifications des conditions d'inscription (primo-implantation) est l'échec d'une insulinothérapie intensive par voie sous cutanée (multi-injections ou pompe externe) et présentant des épisodes hyperglycémiques et/ou hypoglycémiques sévères, fréquents ou non expliqués.

06.2. NIVEAU(X) D'ASA/ASR

Le diabète de type 1 est une maladie grave qui peut engager le pronostic vital du patient. Le besoin n'est pas couvert, il s'agit d'un traitement de dernière intention. Les données cliniques sont de faible niveau de preuve, et ne sont pas spécifiques de la dernière version de la pompe MMT 2007D.

La Commission s'est prononcée pour une amélioration mineure du service rendu/attendu (ASR/ASA IV) chez les patients diabétiques de type 1 en échec d'une insulinothérapie intensive par voie sous cutanée (multi-injections ou pompe externe) bien conduite et présentant des épisodes hyperglycémiques et/ou hypoglycémiques sévères, fréquents ou non expliqués.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations, dont les données du registre européen demandé pour INSUMAN IMPLANTABLE (registre PASS « Post-Authorization Safety Study »).

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans.

08 POPULATION CIBLE

Selon l'EGB (Echantillon Généraliste des Bénéficiaires), le nombre de patients diabétiques de type 1 traités par an par une pompe à insuline portable était estimé à 23 491 en 2012 (IC95% [4800 ; 42200]).

Il n'existe aucune donnée épidémiologique permettant de quantifier les patients diabétiques de type 1 en échec d'une insulinothérapie intensive par voie sous-cutanée (pompe externe ou multi-injections quotidiennes) et présentant des épisodes hyperglycémiques et/ou hypoglycémiques sévères.

Selon le groupe EVADIAC, 14 centres hospitaliers universitaires proposent ce traitement par pompe implantable intra-péritonéale. Actuellement en France, environ 350 patients sont implantés. Selon les experts, 50 patients supplémentaires par an pourraient bénéficier d'une pompe à insuline implantable.

A titre informatif, en moyenne 40 pompes sont remboursées par an dans le cadre d'un renouvellement. En effet, les données disponibles concernant la pompe (code LPP 3437157) rapportent :

- Pour les établissements publics : la pose de 119 pompes entre 2011 et 2013 (37 en 2011, 31 en 2012 et 51 en 2013)⁹.
- Pour les établissements privés : le remboursement de 7 pompes entre 2008 et 2012 après extrapolation à tous les régimes (3 en 2010 et 4 en 2012)¹⁰.

La population cible de MINIMED 2007D serait de l'ordre de 400 patients, dont 50 nouveaux patients par an.

⁹ Données de consommation des dispositifs médicaux implantables en sus par code LPP. Données 2011-2013. <http://www.atih.sante.fr/tableau-des-molecules-onereuses-et-dispositifs-medicaux-implantables-de-la-liste-en-sus> - [consulté le 01/06/14].

¹⁰ Dispositifs médicaux remboursés au cours des années 2006 à 2012 (Régime Général - Hors Sections Locales Mutualistes - Métropole), Assurance Maladie. Edition Avril 2013. <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/liste-des-produits-et-prestations-lpp.php> - [consulté le 30/05/14].

Référence	Etude Logtenberg et al. Logtenberg SJ, Kleefstra N, Houweling ST, Groenier KH, Gans RO, van Ballegooie E, et al. Improved glycemic control with intraperitoneal versus subcutaneous insulin in type 1 diabetes: a randomized controlled trial. Diabetes Care. 2009 ; 32(8):1372-7.
Type de l'étude	Etude monocentrique ouverte comparative randomisée en cross over
Date et durée de l'étude	Recrutement entre Juin 2006 et Mars 2007 - 16 mois
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'administration d'insuline avec la pompe intra-péritonéale Minimed par rapport à l'administration intensifiée d'insuline en sous-cutanée (pompe ou multi-injection) chez des patients diabétique de type 1 dont le contrôle glycémique est insuffisant.
METHODE	
Critères de sélection	<u>Inclusion</u> Patients âgés de 18 à 70 ans, atteints de diabète de type 1 avec un taux d'HbA1C $\geq 7,5\%$ et/ou ≥ 5 incidents d'hypoglycémie par semaine (<4 mmol/l) et traités par des injections multiples ou une pompe de perfusion sous-cutanée. <u>Non inclusion</u> Insuffisance rénale (créatinine plasmatique ≥ 150 $\mu\text{mol/l}$ ou TFG ≤ 50 ml/mn) Troubles cardiaques (angor instable, infarctus < 12 mois, insuffisance cardiaque classe III et IV NYHA), Allergie à l'insuline, pathologies mentales, traitement psychiatrique, rétinopathie proliférative non traitée, utilisation de corticoïdes > 1 fois dans les 12 derniers mois, antécédents de cancer
Cadre et lieu de l'étude	Clinique Isala, Pays Bas
Produits étudiés	Groupe 1 : Pompe MiniMed 2007C avec insuline U400 (humaine d'origine porcine). Groupe 2 : Insulinothérapie intensifiée (pompe ou multi-injection). Administration d'insuline en sous-cutanée pendant la phase de cross over
Critère de jugement principal	Incidence des épisodes hypoglycémiques
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Taux moyen d'HbA1c Profil glycémique : temps passé en hypoglycémie, euglycémie et hyperglycémie
Taille de l'échantillon	Le nombre de sujets nécessaire a été calculé en prenant en compte l'incidence d'hypoglycémie de grade 1 chez les patients de la clinique ($3,7 \pm 2,2$ épisodes par semaine). En prenant l'hypothèse d'une diminution de 30% des événements hypoglycémiques avec une puissance de 0,80 et un risque alpha de 0,5, 34 patients seraient nécessaires. Afin de pallier les perdus de vue et arrêts de traitements, le nombre de sujets nécessaire a été estimé à 40 patients. Ce calcul a été établi sur la base d'un test bilatéral.
Méthode de randomisation	Randomisation par bloc de 4
Méthode d'analyse des résultats	Moyenne ($\pm$ écart type) et médiane (interquartiles) Temps exprimé en valeur absolue Vérification de la normalité par diagramme quantile-quantile Modèles linéaires généraux utilisés Test de comparaison des différences moyennes : approche Hills-Armitage IC95% Tests non paramétriques Analyses réalisées avec le logiciel SPSS

RESULTATS																																																																																				
Nombre de sujets analysés	24 patients recrutés. 23 patients analysés (1 patient exclu car hospitalisé en établissement psychiatrique)																																																																																			
Durée du suivi	2 phases de 6 mois avec chacun des 2 traitements, période de cross over de 4 semaines																																																																																			
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<table><tr><td></td><td></td><td colspan="2">Traitement lors de la 1^{ère} phase</td></tr><tr><td></td><td>Total</td><td>Pompe intrapéritonéale</td><td>Pompe externe ou multi-injection</td></tr><tr><td>N</td><td>24</td><td>12</td><td>12</td></tr><tr><td>Sexe masculin</td><td>11 (46)</td><td>6 (50)</td><td>5 (42)</td></tr><tr><td>Age (ans)</td><td>43,6 ± 11,8</td><td>43,3 ± 11,9</td><td>43,9 ± 12,2</td></tr><tr><td>Durée de diabète (ans)</td><td>22,6 ± 10,6</td><td>20,6 ± 9,5</td><td>24,7 ± 11,6</td></tr><tr><td>Poids (kg)</td><td>81,5 ± 15,7</td><td>81,3 ± 18,0</td><td>81,8 ± 13,9</td></tr><tr><td>IMC (kg/m²)</td><td>26,4 ± 4,7</td><td>26,3 ± 5,3</td><td>26,4 ± 4,3</td></tr><tr><td colspan="4">Hypoglycémie pendant la phase de qualification (nb/semaine)</td></tr><tr><td>Hypoglycémie grade 1</td><td>4,0 ± 2,7</td><td>4,1 ± 2,9</td><td>3,8 ± 2,7</td></tr><tr><td>Hypoglycémie grade 2</td><td>2,7 ± 1,9</td><td>2,8 ± 1,8</td><td>2,6 ± 2,0</td></tr><tr><td colspan="4">Temps passé dans les différents états (%)</td></tr><tr><td>hypoglycémie</td><td>8,1 ± 7,7</td><td>7,2 ± 6,9</td><td>9,0 ± 8,6</td></tr><tr><td>euglycémie</td><td>45,2 ± 12,6</td><td>44,2 ± 10,6</td><td>46,1 ± 14,8</td></tr><tr><td>hyperglycémie</td><td>46,7 ± 18,0</td><td>48,6 ± 15,2</td><td>44,9 ± 20,9</td></tr><tr><td>HbA1C (%)</td><td>8,6 ± 1,1</td><td>8,5 ± 1,0</td><td>8,6 ± 1,2</td></tr><tr><td colspan="4">Type d'insulinothérapie précédente</td></tr><tr><td>Pompe à insuline</td><td>20 (83)</td><td>11 (92)</td><td>9 (75)</td></tr><tr><td>Multi-injections</td><td>4 (9)</td><td>1 (8)</td><td>3 (25)</td></tr><tr><td>dose d'insuline durant la phase de qualification (UI/jour)</td><td>46,3 (35,5–70,2)</td><td>44,1 (35,8–80,0)</td><td>47,0 (35,1–56,2)</td></tr></table>						Traitement lors de la 1 ^{ère} phase			Total	Pompe intrapéritonéale	Pompe externe ou multi-injection	N	24	12	12	Sexe masculin	11 (46)	6 (50)	5 (42)	Age (ans)	43,6 ± 11,8	43,3 ± 11,9	43,9 ± 12,2	Durée de diabète (ans)	22,6 ± 10,6	20,6 ± 9,5	24,7 ± 11,6	Poids (kg)	81,5 ± 15,7	81,3 ± 18,0	81,8 ± 13,9	IMC (kg/m²)	26,4 ± 4,7	26,3 ± 5,3	26,4 ± 4,3	Hypoglycémie pendant la phase de qualification (nb/semaine)				Hypoglycémie grade 1	4,0 ± 2,7	4,1 ± 2,9	3,8 ± 2,7	Hypoglycémie grade 2	2,7 ± 1,9	2,8 ± 1,8	2,6 ± 2,0	Temps passé dans les différents états (%)				hypoglycémie	8,1 ± 7,7	7,2 ± 6,9	9,0 ± 8,6	euglycémie	45,2 ± 12,6	44,2 ± 10,6	46,1 ± 14,8	hyperglycémie	46,7 ± 18,0	48,6 ± 15,2	44,9 ± 20,9	HbA1C (%)	8,6 ± 1,1	8,5 ± 1,0	8,6 ± 1,2	Type d'insulinothérapie précédente				Pompe à insuline	20 (83)	11 (92)	9 (75)	Multi-injections	4 (9)	1 (8)	3 (25)	dose d'insuline durant la phase de qualification (UI/jour)	46,3 (35,5–70,2)	44,1 (35,8–80,0)	47,0 (35,1–56,2)
			Traitement lors de la 1 ^{ère} phase																																																																																	
		Total	Pompe intrapéritonéale	Pompe externe ou multi-injection																																																																																
	N	24	12	12																																																																																
	Sexe masculin	11 (46)	6 (50)	5 (42)																																																																																
	Age (ans)	43,6 ± 11,8	43,3 ± 11,9	43,9 ± 12,2																																																																																
	Durée de diabète (ans)	22,6 ± 10,6	20,6 ± 9,5	24,7 ± 11,6																																																																																
	Poids (kg)	81,5 ± 15,7	81,3 ± 18,0	81,8 ± 13,9																																																																																
	IMC (kg/m²)	26,4 ± 4,7	26,3 ± 5,3	26,4 ± 4,3																																																																																
	Hypoglycémie pendant la phase de qualification (nb/semaine)																																																																																			
	Hypoglycémie grade 1	4,0 ± 2,7	4,1 ± 2,9	3,8 ± 2,7																																																																																
	Hypoglycémie grade 2	2,7 ± 1,9	2,8 ± 1,8	2,6 ± 2,0																																																																																
	Temps passé dans les différents états (%)																																																																																			
	hypoglycémie	8,1 ± 7,7	7,2 ± 6,9	9,0 ± 8,6																																																																																
	euglycémie	45,2 ± 12,6	44,2 ± 10,6	46,1 ± 14,8																																																																																
	hyperglycémie	46,7 ± 18,0	48,6 ± 15,2	44,9 ± 20,9																																																																																
	HbA1C (%)	8,6 ± 1,1	8,5 ± 1,0	8,6 ± 1,2																																																																																
	Type d'insulinothérapie précédente																																																																																			
	Pompe à insuline	20 (83)	11 (92)	9 (75)																																																																																
	Multi-injections	4 (9)	1 (8)	3 (25)																																																																																
dose d'insuline durant la phase de qualification (UI/jour)	46,3 (35,5–70,2)	44,1 (35,8–80,0)	47,0 (35,1–56,2)																																																																																	
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<table><tr><td>Incidence des événements hypoglycémiques</td><td>Pompe intrapéritonéale</td><td>Pompe externe ou multi-injection</td><td>Différence moyenne</td><td>p</td></tr><tr><td>Nombre de patients</td><td>23</td><td>23</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Hypoglycémie grade 1</td><td>3,5 ± 2,3 / semaine</td><td>4 ± 2,6 / semaine</td><td>-0,50 (IC95% -1,16 à 0,17)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Hypoglycémie grade 2</td><td>2,3 ± 1,7 / semaine</td><td>2,7 ± 1,9 / semaine</td><td>-0,43 (IC95% -0,89 à 0,04)</td><td>NS</td></tr></table> Grade 1 : glucose < 4 mmol/l Grade 2 : glucose < 3,5 mmol/l Grade 3 : besoin d'un tiers et/ou perte de conscience ou nécessité de perfusion de glucose ou glucagon Hypoglycémie grade 3 : 2 épisodes sous pompe intrapéritonéale et 5 sous insulinothérapie intensifié chez le même patient.				Incidence des événements hypoglycémiques	Pompe intrapéritonéale	Pompe externe ou multi-injection	Différence moyenne	p	Nombre de patients	23	23			Hypoglycémie grade 1	3,5 ± 2,3 / semaine	4 ± 2,6 / semaine	-0,50 (IC95% -1,16 à 0,17)	NS	Hypoglycémie grade 2	2,3 ± 1,7 / semaine	2,7 ± 1,9 / semaine	-0,43 (IC95% -0,89 à 0,04)	NS																																																												
	Incidence des événements hypoglycémiques	Pompe intrapéritonéale	Pompe externe ou multi-injection	Différence moyenne	p																																																																															
	Nombre de patients	23	23																																																																																	
	Hypoglycémie grade 1	3,5 ± 2,3 / semaine	4 ± 2,6 / semaine	-0,50 (IC95% -1,16 à 0,17)	NS																																																																															
	Hypoglycémie grade 2	2,3 ± 1,7 / semaine	2,7 ± 1,9 / semaine	-0,43 (IC95% -0,89 à 0,04)	NS																																																																															
	Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	<table><tr><td></td><td>Pompe intrapéritonéale</td><td>Pompe externe ou multi-injection</td><td>Différence absolue</td><td>p</td></tr><tr><td>N</td><td>23</td><td>23</td><td></td><td></td></tr><tr><td>HbA1c (%)</td><td>-0,73 ± 1,25</td><td>0,05 ± 0,54</td><td>-0,76 (IC95% -1,41 à -0,11)</td><td>0,03</td></tr><tr><td>Profil glycémique (%)</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Hypoglycémie</td><td>-3,0 ± 6,2</td><td>-1,3 ± 8,3</td><td>-2,0 (IC95% -5,4 à 1,3)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Euglycémie</td><td>7,8 ± 18,9</td><td>-4,1 ± 17,2</td><td>10,9 (IC95% 4,6 à 17,3)</td><td>0,002</td></tr><tr><td>Hyperglycémie</td><td>-4,7 ± 22,0</td><td>5,4 ± 19,5</td><td>-8,9 (IC95% -16,7 à -1,2)</td><td>0,03</td></tr><tr><td>Dose d'insuline (IU/j)</td><td>0,5 (-6,8 à -5,0)</td><td>0,3 (-6,7 à -5,8)</td><td></td><td>NS</td></tr></table>					Pompe intrapéritonéale	Pompe externe ou multi-injection	Différence absolue	p	N	23	23			HbA1c (%)	-0,73 ± 1,25	0,05 ± 0,54	-0,76 (IC95% -1,41 à -0,11)	0,03	Profil glycémique (%)					Hypoglycémie	-3,0 ± 6,2	-1,3 ± 8,3	-2,0 (IC95% -5,4 à 1,3)	NS	Euglycémie	7,8 ± 18,9	-4,1 ± 17,2	10,9 (IC95% 4,6 à 17,3)	0,002	Hyperglycémie	-4,7 ± 22,0	5,4 ± 19,5	-8,9 (IC95% -16,7 à -1,2)	0,03	Dose d'insuline (IU/j)	0,5 (-6,8 à -5,0)	0,3 (-6,7 à -5,8)		NS																																							
		Pompe intrapéritonéale	Pompe externe ou multi-injection	Différence absolue	p																																																																															
N		23	23																																																																																	
HbA1c (%)		-0,73 ± 1,25	0,05 ± 0,54	-0,76 (IC95% -1,41 à -0,11)	0,03																																																																															
Profil glycémique (%)																																																																																				
Hypoglycémie		-3,0 ± 6,2	-1,3 ± 8,3	-2,0 (IC95% -5,4 à 1,3)	NS																																																																															
Euglycémie		7,8 ± 18,9	-4,1 ± 17,2	10,9 (IC95% 4,6 à 17,3)	0,002																																																																															
Hyperglycémie		-4,7 ± 22,0	5,4 ± 19,5	-8,9 (IC95% -16,7 à -1,2)	0,03																																																																															
Dose d'insuline (IU/j)	0,5 (-6,8 à -5,0)	0,3 (-6,7 à -5,8)		NS																																																																																

Effets indésirables	3 patients ont eu une douleur persistante au site d'injection (traité avec succès par le déplacement du cathéter n=1, et antalgiques n=2). 1 hématome post opératoire nécessitant un drainage chirurgical. 1 ischémie myocardique chez un patient pendant la phase de cross over. Le patient a poursuivi l'essai.
Remarques	Nombre de sujets nécessaires non atteints : 24 patients au lieu des 40 patients prévus. 4 déviations au protocole (utilisation de la multi-injection au lieu de la pompe externe). Durée de suivi courte.

Référence	Etude HUBIN_L_05335 Evaluation of INSUMAN IMPLANTABLE 400 UI/ml in patients with type 1 diabetes treated with the Medtronic MiniMed Implantable Pump System using INSUPLANT 400 UI/ml. STUDY NUMBER: HUBIN_L_05335. Confidential Clinical Study Report. 2012 Jun 6. EVADIAC study group (non publiée / données internes Sanofi-Aventis).
Type de l'étude	Etude de phase III qui se décompose en trois phases de schémas différents : - une phase randomisée de non-infériorité, en groupe parallèle et simple aveugle ayant comparé l'administration d'INSUMAN IMPLANTABLE 400 UI/mL à celle d'INSUPLANT 400 UI/mL, sur quatre cycles de remplissage (soit six mois) chez des patients recrutés dans 12 centres en France ; - une phase en ouvert, non comparative, de suivi de patients sous INSUPLANT 400 UI/mL, se déroulant dans le même temps que la phase comparative ; - une phase en ouvert, non comparative, de suivi des patients recevant INSUMAN IMPLANTABLE 400 UI/mL. Seuls les résultats de la phase comparative de non-infériorité sont fournis. Le rapport final intégrant les deux autres phases sera soumis à l'EMA en octobre 2015. La phase comparative de l'étude HUBIN_L_05335 consiste en une étude de non-infériorité multicentrique randomisée, comparative, en groupe parallèle et simple aveugle.
Date et durée de l'étude	novembre 2010 à juillet 2011.
Objectif de l'étude	Evaluer la non-infériorité d'INSUMAN IMPLANTABLE par rapport à INSUPLANT en termes de précision du remplissage de la pompe et de variation du taux de l'hémoglobine glyquée (HbA1c)
METHODE	
Critères de sélection	Critères d'inclusion : - être préalablement traité par INSUPLANT 400 UI/mL avec une pompe implantable Medtronic MiniMed 2007, - avoir une HbA1c $\leq$ 9,0%, - avoir un pourcentage d'erreur de remplissage de la pompe $\leq$ 20%, - procédure de rinçage à la soude d'au moins 10 minutes ou ré-implantation d'une nouvelle pompe implantable. Critères de non inclusion : - Durée de la pompe implantable > 6 ans - Voltage batterie < 2,6 volt - Femme enceinte ou désirant l'être
Cadre et lieu de l'étude	France (12 centres)
Produits étudiés	Traitements : INSUPLANT 400 UI/mL ou INSUMAN IMPLANTABLE 400 UI/mL (selon le groupe de randomisation) Pompe implantable : Medtronic MiniMed Implantable System 2007A, 2007C ou 2007D. Cathéter : modèles MMT 4024, 4024A, 4027, 4027A. Communicateur : modèles MMT 3133 ou 3150FR. Avant inclusion et administration de l'un ou l'autre des traitements, une procédure de rinçage de la pompe était effectuée chez les patients n'ayant pas eu de réimplantation d'une nouvelle pompe. La posologie à l'inclusion devait être la même que la posologie préalable à l'inclusion dans l'étude et était ensuite adaptée de sorte qu'elle respecte les recommandations de l'American Diabetes Association sur l'objectif glycémique : - Glycémie préprandiale : 90-130 mg/dL (5,0 à 6,7 mmol/L) - Glycémie postprandiale (2 heures après le repas) : <180 mg/dL (<10,0 mmol/L) Le cycle de remplissage de la pompe devait être effectué tous les 40 ± 5 jours.
Critère de jugement principal	2 co-critères de jugement principaux : - la variation d' HbA1c après quatre cycles de remplissage (160 ± 20 jours), par rapport à la valeur initiale, - la précision du remplissage de la pompe pendant quatre cycles de remplissage (160 ± 20 jours), définie par la différence de pourcentage entre le volume théorique de remplissage calculé par le communicateur personnel de la pompe, et la mesure du volume de remplissage utilisé (pesée de la quantité d'insuline).
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Doses quotidienne d'insuline réellement administrées et théoriques entre 2 cycles de remplissage Doses d'insuline (basal/bolus) lors des 24 dernières heures précédant la visite fréquence d'utilisation de l'insuline sous-cutanée.

Taille de l'échantillon	Le nombre de sujets nécessaire a été calculé pour chacun des co-critères. - 160 patients (80 patients par groupe) nécessaires pour assurer une puissance de 80% montrer une limite de non-infériorité de 0,4 % en posant l'hypothèse d'un écart-type de la variation d'HbA1c de 1% ; - 46 patients (23 patients nécessaires) pour assurer une puissance de 95% sur la précision de remplissage et établir une limite de non infériorité de 5% et écart-type de 5%. Au total : 160 patients nécessaires.																																																																																				
Méthode de randomisation	Liste de randomisation avec ratio 1 :1. Pour randomiser le patient, l'investigateur devait appeler un système de réponse vocal interactif (IVRS). Le numéro de randomisation était le numéro de traitement.																																																																																				
Méthode d'analyse des résultats	Analyse de non infériorité dans les populations per protocole et ITT modifiée (ITTm). La non infériorité était établie : - si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence de variation d'HbA1c (INSUMAN IMPLANTABLE – INSUPLANT) était inférieure à 0,4 % ; - si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de différence en terme de précision de remplissage durant 4 cycles (INSUMAN IMPLANTABLE – INSUPLANT) était inférieure à 5 % Méthode LOCF concernant la gestion des données manquantes. Statistiques descriptives pour les critères secondaires.																																																																																				
RESULTATS																																																																																					
Nombre de sujets analysés	169 patients inclus et randomisés. 1 patient n'a pas reçu le traitement. HbA1C : 168 patients analysés (population en ITTm) et 144 en per protocole (PP). Précision de remplissage : 130 patients analysés (population en ITTm) et 118 en PP.																																																																																				
Durée du suivi	La durée moyenne de traitement a été de 161,9 jours (+/-21,5) et la durée moyenne entre chaque remplissage de 40,8 jours (+/-2,8).																																																																																				
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<table><tr><th rowspan="2">Caractéristiques des patients</th><th colspan="2">Précision du remplissage N = 130</th><th colspan="2">HbA1c N = 168</th></tr><tr><th>INSUMAN IMPLANTABLE n = 66</th><th>INSUPLANT n = 64</th><th>INSUMAN IMPLANTABLE n = 84</th><th>INSUPLANT n = 84</th></tr><tr><td colspan="5">Âge (ans)</td></tr><tr><td>Moyenne ± Écart-type</td><td>52,56 ± 11,46</td><td>53,39 ± 10,41</td><td>53,46 ± 11,64</td><td>53,35 ± 10,06</td></tr><tr><td>Médiane (Min ; Max)</td><td>52,50 (26 ; 76)</td><td>52,00 (29 ; 72)</td><td>53,50 (26 ; 80)</td><td>52,00 (29 ; 73)</td></tr><tr><td colspan="5">Temps écoulé depuis le diagnostic du diabète de type 1 (ans)</td></tr><tr><td>Moyenne ± Écart-type</td><td>31,92 ± 9,95</td><td>32,73 ± 10,86</td><td>32,81 ± 10,14</td><td>31,94 ± 10,67</td></tr><tr><td>Médiane (Min ; Max)</td><td>31,44 (15,0 ; 53,5)</td><td>32,99 (7,8 ; 63,5)</td><td>32,10 (15,0 ; 55,9)</td><td>32,12 (7,8 ; 63,5)</td></tr><tr><td colspan="5">Temps écoulé depuis l'implantation de la pompe actuelle (ans)</td></tr><tr><td>Moyenne ± Écart-type</td><td>2,27 ± 1,60</td><td>2,32 ± 1,66</td><td>2,28 ± 1,63</td><td>2,48 ± 1,87</td></tr><tr><td>Médiane (Min ; Max)</td><td>2,05 (0,1 ; 5,3)</td><td>2,24 (-0,0 ; 5,2)</td><td>1,99 (-0,0 ; 5,3)</td><td>2,45 (-0,0 ; 8,2)</td></tr><tr><td colspan="5">Au moins une hypoglycémie sévère dans les 6 mois précédant l'inclusion</td></tr><tr><td>Nombre de patients</td><td>62</td><td>62</td><td>80</td><td>80</td></tr><tr><td>Oui</td><td>2 (3,2%)</td><td>3 (4,8%)</td><td>4 (5,0%)</td><td>4 (5,0%)</td></tr><tr><td colspan="5">Au moins une complication tardive du diabète</td></tr><tr><td>Nombre de patients</td><td>65</td><td>62</td><td>84</td><td>84</td></tr><tr><td>Oui</td><td>50 (75,8%)</td><td>52 (81,3%)</td><td>65 (77,4 %)</td><td>66 (78,6 %)</td></tr></table>	Caractéristiques des patients	Précision du remplissage N = 130		HbA1c N = 168		INSUMAN IMPLANTABLE n = 66	INSUPLANT n = 64	INSUMAN IMPLANTABLE n = 84	INSUPLANT n = 84	Âge (ans)					Moyenne ± Écart-type	52,56 ± 11,46	53,39 ± 10,41	53,46 ± 11,64	53,35 ± 10,06	Médiane (Min ; Max)	52,50 (26 ; 76)	52,00 (29 ; 72)	53,50 (26 ; 80)	52,00 (29 ; 73)	Temps écoulé depuis le diagnostic du diabète de type 1 (ans)					Moyenne ± Écart-type	31,92 ± 9,95	32,73 ± 10,86	32,81 ± 10,14	31,94 ± 10,67	Médiane (Min ; Max)	31,44 (15,0 ; 53,5)	32,99 (7,8 ; 63,5)	32,10 (15,0 ; 55,9)	32,12 (7,8 ; 63,5)	Temps écoulé depuis l'implantation de la pompe actuelle (ans)					Moyenne ± Écart-type	2,27 ± 1,60	2,32 ± 1,66	2,28 ± 1,63	2,48 ± 1,87	Médiane (Min ; Max)	2,05 (0,1 ; 5,3)	2,24 (-0,0 ; 5,2)	1,99 (-0,0 ; 5,3)	2,45 (-0,0 ; 8,2)	Au moins une hypoglycémie sévère dans les 6 mois précédant l'inclusion					Nombre de patients	62	62	80	80	Oui	2 (3,2%)	3 (4,8%)	4 (5,0%)	4 (5,0%)	Au moins une complication tardive du diabète					Nombre de patients	65	62	84	84	Oui	50 (75,8%)	52 (81,3%)	65 (77,4 %)	66 (78,6 %)
	Caractéristiques des patients		Précision du remplissage N = 130		HbA1c N = 168																																																																																
		INSUMAN IMPLANTABLE n = 66	INSUPLANT n = 64	INSUMAN IMPLANTABLE n = 84	INSUPLANT n = 84																																																																																
	Âge (ans)																																																																																				
	Moyenne ± Écart-type	52,56 ± 11,46	53,39 ± 10,41	53,46 ± 11,64	53,35 ± 10,06																																																																																
	Médiane (Min ; Max)	52,50 (26 ; 76)	52,00 (29 ; 72)	53,50 (26 ; 80)	52,00 (29 ; 73)																																																																																
	Temps écoulé depuis le diagnostic du diabète de type 1 (ans)																																																																																				
	Moyenne ± Écart-type	31,92 ± 9,95	32,73 ± 10,86	32,81 ± 10,14	31,94 ± 10,67																																																																																
	Médiane (Min ; Max)	31,44 (15,0 ; 53,5)	32,99 (7,8 ; 63,5)	32,10 (15,0 ; 55,9)	32,12 (7,8 ; 63,5)																																																																																
	Temps écoulé depuis l'implantation de la pompe actuelle (ans)																																																																																				
	Moyenne ± Écart-type	2,27 ± 1,60	2,32 ± 1,66	2,28 ± 1,63	2,48 ± 1,87																																																																																
	Médiane (Min ; Max)	2,05 (0,1 ; 5,3)	2,24 (-0,0 ; 5,2)	1,99 (-0,0 ; 5,3)	2,45 (-0,0 ; 8,2)																																																																																
	Au moins une hypoglycémie sévère dans les 6 mois précédant l'inclusion																																																																																				
	Nombre de patients	62	62	80	80																																																																																
	Oui	2 (3,2%)	3 (4,8%)	4 (5,0%)	4 (5,0%)																																																																																
	Au moins une complication tardive du diabète																																																																																				
	Nombre de patients	65	62	84	84																																																																																
	Oui	50 (75,8%)	52 (81,3%)	65 (77,4 %)	66 (78,6 %)																																																																																
	Traitements avant implantation																																																																																				
	Nombre de patients	163																																																																																			
Multi injections sous cutanée	29 (17,8 %)																																																																																				
Pompe externe sous cutanée	118 (72,4%)																																																																																				
Pompe intrapéritonéale	11 (6,7%)																																																																																				
Multi injections + pompe	5 (3,1%)																																																																																				
Raisons de la voie intrapéritonéale																																																																																					
Nombre de patients	161																																																																																				
Résistance périphérique à l'insuline	8 (5%)																																																																																				
Hypoglycémies	47 (29,2%)																																																																																				

	<table><tr><td>Diabète instable</td><td>101 (62,7%)</td></tr><tr><td>Hypoglycémies + diabète instable</td><td>5 (3,1%)</td></tr></table>	Diabète instable	101 (62,7%)	Hypoglycémies + diabète instable	5 (3,1%)																																									
Diabète instable	101 (62,7%)																																													
Hypoglycémies + diabète instable	5 (3,1%)																																													
	Il n'y a pas eu de différence significative entre les deux groupes de traitement.																																													
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Variation moyenne d'HbA1c (%)																																													
	<table><tr><td></td><td>INSUMAN</td><td>INSUPLANT</td><td>Différence intergroupe</td><td>Intervalle de Confiance (IC) à 95 %</td></tr><tr><td>Population per protocole (n=144)</td><td>n=75</td><td>n=69</td><td></td><td></td></tr><tr><td>HbA1c à l'inclusion (moy. ± écart-type)</td><td>7,70 (±0,85)</td><td>7,61 (±1,02)</td><td></td><td></td></tr><tr><td>HbA1c après 4 cycles de remplissage (moy. ± écart-type)</td><td>7,45 (±0,88)</td><td>7,49 (±1,02)</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Différence d'HbA1c</td><td>-0,25 (± 0,67)</td><td>-0,12 (± 0,74)</td><td>-0,13 (± 0,12)</td><td>[-0,36;0,11]*</td></tr><tr><td>Population en ITT modifiée (n=168)</td><td>n=84</td><td>n=84</td><td></td><td></td></tr><tr><td>HbA1c à l'inclusion (moy± écart-type)</td><td>7,76 (±0,92)</td><td>7,72 (±1,15)</td><td></td><td></td></tr><tr><td>HbA1c après quatre cycles de remplissage</td><td>7,49 (±0,89)</td><td>7,45 (±1,02)</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Différence d'HbA1c</td><td>-0,27 (± 0,74)</td><td>-0,20 (± 0,79)</td><td>-0,07 (± 0,12)</td><td>[-0,30;0,16]*</td></tr></table>		INSUMAN	INSUPLANT	Différence intergroupe	Intervalle de Confiance (IC) à 95 %	Population per protocole (n=144)	n=75	n=69			HbA1c à l'inclusion (moy. ± écart-type)	7,70 (±0,85)	7,61 (±1,02)			HbA1c après 4 cycles de remplissage (moy. ± écart-type)	7,45 (±0,88)	7,49 (±1,02)			Différence d'HbA1c	-0,25 (± 0,67)	-0,12 (± 0,74)	-0,13 (± 0,12)	[-0,36;0,11]*	Population en ITT modifiée (n=168)	n=84	n=84			HbA1c à l'inclusion (moy± écart-type)	7,76 (±0,92)	7,72 (±1,15)			HbA1c après quatre cycles de remplissage	7,49 (±0,89)	7,45 (±1,02)			Différence d'HbA1c	-0,27 (± 0,74)	-0,20 (± 0,79)	-0,07 (± 0,12)	[-0,30;0,16]*
		INSUMAN	INSUPLANT	Différence intergroupe	Intervalle de Confiance (IC) à 95 %																																									
	Population per protocole (n=144)	n=75	n=69																																											
	HbA1c à l'inclusion (moy. ± écart-type)	7,70 (±0,85)	7,61 (±1,02)																																											
HbA1c après 4 cycles de remplissage (moy. ± écart-type)	7,45 (±0,88)	7,49 (±1,02)																																												
Différence d'HbA1c	-0,25 (± 0,67)	-0,12 (± 0,74)	-0,13 (± 0,12)	[-0,36;0,11]*																																										
Population en ITT modifiée (n=168)	n=84	n=84																																												
HbA1c à l'inclusion (moy± écart-type)	7,76 (±0,92)	7,72 (±1,15)																																												
HbA1c après quatre cycles de remplissage	7,49 (±0,89)	7,45 (±1,02)																																												
Différence d'HbA1c	-0,27 (± 0,74)	-0,20 (± 0,79)	-0,07 (± 0,12)	[-0,30;0,16]*																																										
	* Borne supérieure < 0,4%																																													
	Précision moyenne de remplissage (%)																																													
	<table><tr><td></td><td>INSUMAN</td><td>INSUPLANT</td><td>Différence intergroupe</td><td>IC 95%</td></tr><tr><td>Population per protocole (n=118)</td><td>n=62</td><td>n=56</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Différence précision</td><td>-0,08 (± 8,14)</td><td>3,07 (± 6,17)</td><td>-3,15 (± 1,34)</td><td>[-5,81 ; -0,5]**</td></tr><tr><td>Population en ITT modifiée (n=130)</td><td>n=66</td><td>n=64</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Différence précision</td><td>0,06 (± 8,00)</td><td>-2,82 (± 5,91)</td><td>-2,76 (± 1,24)</td><td>[-5,21 ; -0,31]**</td></tr></table>		INSUMAN	INSUPLANT	Différence intergroupe	IC 95%	Population per protocole (n=118)	n=62	n=56			Différence précision	-0,08 (± 8,14)	3,07 (± 6,17)	-3,15 (± 1,34)	[-5,81 ; -0,5]**	Population en ITT modifiée (n=130)	n=66	n=64			Différence précision	0,06 (± 8,00)	-2,82 (± 5,91)	-2,76 (± 1,24)	[-5,21 ; -0,31]**																				
	INSUMAN	INSUPLANT	Différence intergroupe	IC 95%																																										
Population per protocole (n=118)	n=62	n=56																																												
Différence précision	-0,08 (± 8,14)	3,07 (± 6,17)	-3,15 (± 1,34)	[-5,81 ; -0,5]**																																										
Population en ITT modifiée (n=130)	n=66	n=64																																												
Différence précision	0,06 (± 8,00)	-2,82 (± 5,91)	-2,76 (± 1,24)	[-5,21 ; -0,31]**																																										
	**Borne supérieure <5%																																													
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Pas de différence statistiquement significative entre la dose quotidienne d'insuline utilisée et celle mentionnée sur le communicateur portable entre les 2 traitements (population PP et mITT).																																													
	Pas de différence statistiquement significative en terme de doses d'insuline (basal/bolus) administré lors des 24 dernières heures précédant la visite entre les 2 traitements (population PP et mITT).																																													
	21 patients (12,5 %) ont reçu au moins une dose d'insuline sous-cutanée, dont 16 suite à un dysfonctionnement de la pompe, sans différence entre les deux groupes de traitement.																																													
Effets indésirables	<u>Evènements indésirables</u> Au moins 1 évènement indésirable chez 88 patients (52,4%) dont 47 (56%) sous INSUMAN et 41 (48,8%) sous INSUPLANT. Les évènements indésirables les plus fréquemment rapportés (≥ 3 % des patients) ont été : - hyperglycémie (7 patients, 4,2 %), - perte de conscience hypoglycémique (6 patients, 3,6 %), - acétonémie (6 patients, 3,6 %), - cétose (5 patients, 3,0 %), - occlusion de la pompe (6 patients, 3,6 %), - bronchite infectieuse (6 patients, 3,6 %).																																													
	<u>Evènements indésirables possiblement liés au traitement (pompe ou insuline)</u> Au moins un évènement indésirable possiblement lié au traitement (pompe ou insuline) chez 19 patients (11,3%) dont 12 (14,3 %) sous INSUMAN IMPLANTABLE et 7 (8,3 %) sous INSUPLANT (n=7) : il s'agissait principalement d'hyperglycémie (3 patients (3,6 %) sous INSUMAN contre 2 patients (2,4 %) sous INSUPLANT), de pertes de conscience hypoglycémiques (2 patients (2,4 %) contre 1 patient (1,2 %)), et d'occlusion de pompe (3 patients (3,6 %) contre 2 patients (2,4 %)). Dans le groupe INSUPLANT, 1 stéatose hépatique imputable au traitement.																																													
	<u>Evènements indésirables graves</u> Au moins 1 évènement indésirable grave chez 26 patients (15,5%) dont 14 (16,7%) chez																																													

	les patients sous INSUMAN et 12 (14,3%) chez les patients sous INSUPLANT. Dans le groupe INSUMAN IMPLANTABLE, les événements indésirables graves les plus fréquemment rapportés ont été des occlusions de pompes (4 patients (4,8 %)), pertes de conscience hypoglycémiques (3 patients (3,6 %)), ainsi que des comas hypoglycémiques (2 patients (2,4 %)). <u>Arrêt pour événement indésirable</u> Un patient dans chaque groupe de traitement a arrêté l'étude en raison d'événements indésirables liés à l'implantation de la pompe (souhait de grossesse et défaut de cicatrisation de la peau). <u>Hyperglycémie et hypoglycémie sévère</u> 69 patients (82,1%) sous INSUMAN IMPLANTABLE contre 67 patients (79,8%) sous INSUPLANT ont présenté au moins une hyperglycémie, et 13 patients (15,5%) contre 15 patients (17,9%) respectivement ont présenté au moins une hyperglycémie avec cétose. La cétonémie était supérieure) 0,5 mmol/ L pour 2 patients dans le groupe INSUMAN et 4 patients dans le groupe INSUPLANT. Une hypoglycémie sévère est survenue chez 14,3 % des patients traités par INSUMAN IMPLANTABLE au cours de l'étude (n=12) contre 13,1 % des patients sous INSUPLANT (n=11). Aucune différence en termes d'incidence et de nombre d'hypoglycémie, hypoglycémie sévère et hyperglycémie entre les deux groupes de traitement. Aucun décès dans l'étude.
Remarques	Concernant le taux d'HbA1C : Sur les 169 patients, 1 patient exclus de l'analyse et 24 écarts majeurs au protocole (14,3%). Nombre de sujets nécessaires (n=160) non atteints pour la population en PP (n=144). Concernant la précision de remplissage : Sur les 169 patients, 39 patients exclus de l'analyse (23,1%) et 12 écarts majeurs au protocole (9,2%). Les principaux écarts au protocole étaient : durées d'injection d'insuline > 7 jours et temps de remplissage de la pompe en dehors de l'intervalle 40 jours ± 5 jours.