AVIS SUR LES DISPOSITIFS MÉDICAUX

GLUCOMEN DAY CGM

Set de mesure en continu du glucose interstitiel et d'autosurveillance de la glycémie capillaire

Inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 2 novembre 2021

Faisant suite à l'examen du 21 septembre 2021, la CNEDiMTS a adopté un projet d'avis le 5 octobre 2021.

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 2 novembre 2021. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 2 novembre 2021.

Demandeur : A. MENARINI Diagnostics S.A.S.U (France)

Fabricant : WAVEFORM TECHNOLOGIES INC. (Etats-Unis)
I-SENS INC. (Corée du sud)
SMITH & NEPHEW (Royaume-Uni)
HTL-STREFA S.A. (Pologne)

Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur dans le chapitre 1.2.

L'essentiel

Indications retenues	Mesure du glucose interstitiel, en complément d'une autosurveillance glycémique chez les patients atteints d'un diabète de type 1 ou de type 2 (adultes et enfants âgés d'au moins 6 ans) traités par insulinothérapie intensifiée (par pompe externe ou ≥ 3 injections par jour).
Service attendu (SA)	**Suffisant**
Comparateur(s) retenu(s)	Autosurveillance glycémique par lecteur de glycémie capillaire seul.
Amélioration du Service attendu	**ASA de niveau V**
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans

Données analysées	**Données spécifiques :** – Une étude clinique prospective multicentrique visant à valider la fiabilité des mesures du moniteur de glucose interstitiel GLUCOMEN DAY CGM par rapport à la glycémie sanguine et par rapport à la glycémie capillaire chez 57 patients diabétiques de type 1 ou de type 2. Le suivi était de 14 jours. – 6 études prospectives regroupant au total 87 patients diabétiques de type 1 ou de type 2 et ayant servi au développement du système de mesure en continu du glucose d'une version antérieure à celle de GLUCOMEN DAY CGM. Cinq études sont monocentriques. La durée de suivi de chacune d'entre elles est inférieure ou égale à 14 jours.
Éléments conditionnant le Service attendu (SA) – **Spécifications techniques** – **Modalités de prescription et d'utilisation**	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. Celles mentionnées au chapitre 5.2.
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible	La population cible susceptible de recevoir GLUCOMEN DAY CGM serait de l'ordre de 500 000 patients par an.
Informations relatives aux données personnelles	**Protection des données à caractère personnel** Le demandeur déclare être en conformité avec les règles relatives à la protection des données personnelles. **Hébergement des données de santé** Le demandeur déclare que l'utilisation du dispositif médical GLUCOMEN DAY CGM implique un hébergement des données de santé au sens de l'article L.1111-8 du code de la santé publique. Le certificat de conformité prévu à cet article n'a pas été produit. L'application des règles relatives à la protection des données de santé et des règles relatives à l'hébergement des données de santé ne relève pas de la compétence de la CNEDiMTS. L'avis de la CNEDIMTS ne préjuge donc pas du respect de ces règles.

Avis 2 définitif

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

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

1.2 Modèles et références

Modèles	Descriptif des produits	Références
GLUCOMEN DAY CGM / Sets de démarrage	Set incluant un téléphone récepteur AVEC l'application mobile préinstallée	50944KITDEM
	Set incluant un téléphone récepteur AVEC application mobile préinstallée et carte SIM bloquée	51350KITDEM
	Set incluant un téléphone récepteur SANS application mobile préinstallée	51649KITDEM
	Set SANS téléphone récepteur	50931KITDEM
GLUCOMEN DAY CGM / Set de capteurs	Set de capteurs GLUCOMEN DAY CGM SENSOR	50926

1.3 Conditionnement

Les sets de démarrage (50944KITDEM, 51350KITDEM et 51649KITDEM) incluent un téléphone fourni avec un câble USB.

Contenu commun à chaque set de démarrage :

- Un set d'auto-surveillance de la glycémie, GLUCOMEN DAY METER SET MG/DL (Référence 50923), contenant :
  - 1 lecteur de glycémie GLUCOMEN DAY METER
  - 1 auto-piqueur GLUCOJECT DUAL PLUS
  - 10 lancettes GLUCOJECT LANCETS PLUS
- 1 câble USB
- 2 pochettes de transport
- 2 piles
- 2 notices d'instruction
- Un set de mise en place et d'utilisation des capteurs GLUCOMEN DAY CGM DEVICES KIT (Référence 50927), contenant :
  - 2 transmetteurs
  - 1 applicateur de capteurs
  - 1 chargeur et son câble USB.
  - Un set de capteurs GLUCOMEN DAY CGM SENSOR KIT 2 (décrit ci-dessous)
- Un guide d'utilisation du système
- Un sac de transport

Contenu du set de capteurs GLUCOMEN DAY CGM SENSOR KIT 2 (Référence 50926) :

- 2 capteurs GLUCOMEN DAY CGM SENSOR
- 2 patchs de protection
- 2 lingettes SKIN-PREPTM
- 1 guide simplifié d'utilisation du système GLUCOMEN DAY CGM
- 2 flacons de 25 bandelettes de contrôle de la glycémie capillaire GLUCOMEN DAY METER STRIPS compatible avec le lecteur GLUCOMEN DAY METER
- 1 notice d'instruction relative à l'utilisation des bandelettes de mesure de la glycémie.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication(s) revendiquée(s)

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

« Détection des épisodes d'hyperglycémie et d'hypoglycémie, facilitant les ajustements thérapeutiques aigus et à long terme pour les patients diabétiques de type 1 et 2 traités par insulinothérapie : adultes, enfants de 6 ans et plus, femmes enceintes, dialysés.

GLUCOMEN DAY CGM est destiné à remplacer les tests de prélèvement au doigt pour prendre des décisions en matière de traitement du diabète. »

1.4.2 Comparateur(s) revendiqué(s)

Le comparateur revendiqué est l'autosurveillance glycémique par lecteur de glycémie capillaire seul, stratégie conventionnelle de l'autosurveillance des patients diabétiques de type 1 et diabétiques de type 2 insulinodépendants.

1.4.3 ASA revendiquée(s)

Le demandeur revendique une amélioration modérée du service attendu (ASA III) par rapport à l'auto-surveillance glycémique par lecteur de glycémie capillaire seul.

2. Historique du remboursement

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

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Le système GLUCOMEN DAY CGM réunit des produits de différents fabricants.

- Pour le moniteur de glucose produit par Wave Form
  - Classe IIb, notification par organisme SIQ Ljubljana (n° 1304), Slovénie.

- Pour le lecteur de glycémie capillaire et les bandelettes produits par I-Sens :
  - DMDIV, notification par TUV Sud (n°0123), Allemagne.

- Pour les lingettes produites par Smith & Nephew :
  - Classe I, notification par BSI (n°2797), Pays-Bas.

- Pour l'autopiqueur produit par HTL-STREFA S.A. :
  - Classe I, notification par DEKRA Certification B.V. (n°0344), Pays-Bas.

3.2 Description

Le set GLUCOMEN DAY CGM se compose principalement des éléments suivants :

- Un moniteur en continu de glucose interstitiel, GLUCOMEN DAY CGM. Il est constitué de :
  - Un capteur de glucose
    - Il est constitué d'un support qu'un patch adhésif permet de fixer à la peau. Une électrode y est rattachée ; cette partie, insérée sous la peau, est recouverte d'une enzyme (glucose oxydase) et enveloppée d'une membrane semi-perméable. Un applicateur réutilisable est nécessaire pour introduire l'électrode sous la peau.
    - La plage de mesure est dans l'intervalle 40–400 mg/dL (2,2–22,2 mmol/L)
    - La durée de vie du capteur est de 14 jours.
    - L'étalonnage doit être réalisé une fois par jour (deux fois le premier jour) à partir des valeurs de glycémie capillaire mesurées par GLUCOMEN DAY METER ou par un autre lecteur de glycémie.

  - Un transmetteur
    - Il s'agit d'un dispositif alimenté par une batterie d'une durée d'autonomie de 14 jours (équivalente à la durée de vie du capteur). Il est réutilisable et rechargeable (batterie lithium polymère). Le temps de charge est au maximum de 4 heures.
    - Il convertit le signal électrique du capteur en un signal numérique. Puis, le signal numérique est converti en une estimation de la glycémie à la fréquence d'une fois par minute.
    - Le transmetteur contient une mémoire permettant le stockage de l'ensemble des données mesurées durant son utilisation.
    - Les données sont émises par liaison bluetooth et sont destinées au récepteur qui doit se trouver à une distance maximale de 3 mètres.
    - Il reçoit par liaison bluetooth avec le récepteur les valeurs de la glycémie capillaire, collectées par l'application GLUCOMEN DAY CGM App, permettant l'étalonnage du capteur.

  - Un récepteur

    Il s'agit d'un téléphone :
    - soit de celui du patient sur lequel celui-ci doit installer l'application GLUCOMEN DAY CGM App,
    - soit d'un téléphone fourni dans l'un des sets de démarrage s'appuyant sur un système d'exploitation android avec ou sans l'application GLUCOMEN DAY CGM App préinstallée,

- soit d'un téléphone bloqué s'appuyant sur un système d'exploitation android disposant de l'application GLUCOMEN DAY CGM App préinstallée.

Les téléphones/récepteurs fournis dans les sets de démarrage concernés ont les caractéristiques suivantes :

- Système d'exploitation = Android (9.0 ou supérieur)
- Minimum de mémoire vive = 2 Gb
- Minimum de stockage interne = 16 Gb
- Présence d'un capteur photographique (optionnel)
- Présence d'un capteur NFC (optionnel)
- Compatibilité Bluetooth
- Protocoles WiFi compatibles = 802.11 a/b/g/n
- Compatibilité avec les réseaux de téléphonie mobile GSM et LTE pour les téléphones non bloqués (carte sim et abonnement non fournis).

- Une application GLUCOMEN DAY CGM App installée sur le récepteur ou à télécharger.
  - Elle est destinée à l'affichage en temps réel, pour le patient, des mesures du capteur issues du transmetteur.
  - Des alarmes peuvent être paramétrées en fonction de la valeur de ces mesures ou en fonction de leur tendance. Un algorithme intégré évalue la tendance du signal dans les 10 dernières minutes et estime la valeur de la glycémie dans les 15 minutes suivantes selon le taux de variation du signal identifié.
  - L'application est compatible avec les systèmes d'exploitation Android et iOS (liste des versions et des terminaux compatibles disponible sur le site internet du demandeur).
  - Elle permet le partage des données en temps réel avec d'autres applications optionnelles.
  - Elle permet le stockage des données issues des 28 derniers jours d'utilisation.

– Un lecteur de glycémie capillaire associé à l'usage de bandelettes (GLUCOMEN DAY CGM Strips), d'un auto piqueur (GLUCOJET DUAL PLUS) et de lancettes (GLUCOJECT LANCETS PLUS). Il est utilisé pour la calibration, une fois par jour, du capteur et en cas de discordance entre l'affichage et les symptômes ressentis. Un couplage avec l'application pour smartphone GLUCOMEN DAY CGM App est possible par connexion Bluetooth. Les résultats des tests glycémiques peuvent alors être utilisés pour l'étalonnage du système CGM, les données étant transférées automatiquement.

– D'applications optionnelles :
  - L'application GLUCOLOG T3 installée sur un terminal mobile ; elle est destinée à l'affichage en temps réel, par un tiers, des mesures du capteur issues du transmetteur. L'usage de cette application ne nécessite pas de proximité avec le récepteur mais que le terminal soit connecté à internet.
  - La plateforme de service GLUCOLOG accessible par internet. Cette plateforme permet le stockage en ligne des données suivantes :
    - Données d'identification : Prénom, Nom, Date de naissance, Sexe,
    - Données cliniques : Taille, Poids,
    - Données liées au traitement du diabète : Type et année d'apparition du diabète, Type de traitement, Insuline administrée, Valeurs de la glycémie,

- Données liées à l'activité du patient : Consommation de glucides, Activité physique pratiquée.
- Différents profils et interfaces spécifiques permettent d'accéder à tout ou partie de ces données par le patient, un tiers de confiance ou un médecin.
- La plateforme génère des synthèses permettant d'obtenir sur une période déterminée des informations telles que la valeur moyenne du glucose, un résumé du comptage des glucides et de l'insuline…
- Le service est garanti pour une disponibilité 24 heures sur 24, 7 jours sur 7, 365 jours par an. Le temps de rétablissement après sinistre est garanti comme étant inférieur à 24 heures (7 jours sur 7 et 24h sur 24). Par rapport à la disponibilité théorique 24x7x365, le pourcentage de disponibilité garanti annuellement est de 99%.
- Le nombre maximal de connexions simultanées pouvant être gérées est de l'ordre de 8 200 et la limite maximale d'utilisateurs est de 20 000. Les capacités du serveur peuvent être augmentées en fonction des besoins.

Garanties fabricant :

- Moniteur de glucose interstitiel, 2 ans à partir de la date de fabrication
- Capteur de glucose interstitiel, jusqu'à la date d'expiration mentionnée sur l'emballage
- Lecteur de glycémie, 2 ans à partir de la date d'achat

D'autres produits : câbles USB, lingettes… sont fournis dans les différents sets proposés (Cf. 1.3 Conditionnement).

Informations relatives aux données personnelles

Protection des données à caractère personnel

Le demandeur déclare être en conformité avec les exigences du Règlement général sur la protection des données (RGPD)[1].

Hébergement des données de santé

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

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

3.3 Fonctions assurées

Les fonctions du set GLUCOMEN DAY CGM sont de mesurer la glycémie capillaire et la concentration de glucose interstitiel à l'aide d'une réaction d'oxydo-réduction conduisant à la production d'un courant électrique proportionnel à la concentration en glucose au sein du liquide interstitiel pour estimer la

[1] Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016

glycémie et permettre au patient de pratiquer son autosurveillance dans le cadre de son autotraitement. GLUCOMEN DAY CGM vise à suivre les variations glycémiques pour anticiper les épisodes d'hyper et d'hypo-glycémie tout en réduisant le nombre de glycémie capillaire systématique. Ainsi, hormis pour la calibration quotidienne, aucun contrôle glycémique n'est requis avant une action thérapeutique (adaptation de la dose d'insuline…), sauf en cas de discordance entre la valeur estimée de la glycémie et les symptômes.

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

Sans objet

4. Service attendu (SA)

4.1 Intérêt du produit

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

4.1.1.1 Données spécifiques

Le dossier s'appuie sur :

- Une étude de validation de la technologie
- Six études de faisabilité au cours desquelles le port du capteur était inférieur à 14 jours pour quatre d'entre elles ou les effectifs étaient inférieurs à 30 patients.

Etude CEVAL de Rebec et coll[2]

Il s'agit d'une étude prospective multicentrique visant à valider la fiabilité des mesures du moniteur de glucose interstitiel GLUCOMEN DAY CGM par rapport à la glycémie sanguine et par rapport à la glycémie capillaire. 57 patients adultes diabétiques de type 1 (n=48) ou de type 2 (n=9) insulinotraités, dont 53% par pompe à insuline, ont été inclus et ont porté simultanément deux capteurs GLUCOMEN DAY CGM SENSOR pendant 14 jours (durée maximale d'utilisation d'un capteur). Le lecteur de glycémie utilisé était Contour NEXT ONE. Ceux-ci ont été suivis pendant 5 jours à l'hôpital et 9 jours à leur domicile. Ils devaient réaliser une glycémie capillaire avant toute modification du traitement insulinique.

L'objectif principal était de disposer d'au moins 80% de données exploitables pour la comparaison des valeurs.

L'objectif secondaire était de vérifier que la MARD[3], c'est-à-dire la moyenne des valeurs absolues des différences, était <15% comparativement à la glycémie sanguine (MAD <1,5mM) et <20% par rapport à la glycémie capillaire.

[2] Rebec M, Cai K, Dutt-Ballerstadt R, Anderson E. A Prospective Multicenter Clinical Performance Evaluation of the C-CGM System. J Diabetes Sci Technol. 2020. Manuscrit accepté, en attente de publication. Protocole et rapport d'étude fournis.
[3] Mean absolute relative difference

L'analyse porte sur les résultats de 90 / 114 capteurs (79%). Les données issues de 24 capteurs ont été exclues en raison de pertes de connexion, de défaut d'adhésivité du capteur ou d'indisponibilité du prélèvement sanguin apparié.

17823 mesures ont été appariées à une mesure de la glycémie sur sang veineux (YSI) et 4274 mesures ont été appariées à des glycémies capillaires (ASG).

Lors de l'étude, la MARD[3] était de :

- 11,4% (écart type : ± 9,4%) pour les données recueillies dans le cadre du suivi à l'hôpital,
- 12,7% (écart type : ± 13,3%) pour les données recueillies à domicile.

Intervalle de glycémie mesurée par le système de MCG (mg/dl)	**A l'hôpital**			**A domicile**		
	Nombre de paires de valeurs MCG-YSI	Pourcentage de valeurs par rapport aux valeurs de référence se situant dans l'intervalle		Nombre de paires de valeurs MCG-ASG	Pourcentage de valeurs par rapport aux valeurs de référence se situant dans l'intervalle	
		± 15%	± 20%		± 15%	± 20%
Total	17 823	68,4	80,5	4 274	65,2	75,6
40-50*	115	51,3	61,7	50	66,0	70,0
51-80*	2 116	57,2	69,1	505	60,1	71,7
81-180	7 397	70,5	81,6	2 417	70,4	79,4
180-300	6 026	72,7	85,3	1 133	60,8	73,4
300-400	2 167	60,9	75,2	169	33,7	51,5

L'algorithme permettant d'estimer la glycémie à partir des mesures du capteur a été modifié et les valeurs mesurées ont été retraitées par ce nouvel algorithme (utilisé par le système faisant l'objet de cette demande). Le retraitement des données mesurées à l'hôpital conduit à évaluer la MARD à 9,9% (écart-type : 8,5).

L'analyse des taux de détection associés à une alerte/alarme est rapportée dans le tableau suivant :

Type de notification	**Paramètre**	**Taux (%)**
Alerte hypoglycémique (< 70 mg/dL)	Taux de détection	57,2
	Taux de détection manquée	42,8
	Taux de fausse alerte	37,5
Alerte hyperglycémique (> 250 mg/dL)	Taux de détection	79,0
	Taux de détection manquée	21,3
	Taux de fausse alerte	26,2
Alarme d'urgence hypoglycémique (< 54 mg/dL)	Taux de détection	66,3
	Taux de détection manquée	33,7
	Taux de fausse alerte	61,7
Alarme prédictive d'hypoglycémie (< 70 mg/dL)	Taux de détection	63,8
	Taux de détection manquée	36,9

Il s'agit d'une étude visant essentiellement à établir la fiabilité des mesures par rapport à un examen de référence. Les conditions d'utilisation dans cette étude ne sont pas celles revendiquées pour une utilisation en pratique courante. Les mesures du capteur ont fait l'objet d'un retraitement post-hoc laissant supposer que les données affichées auraient été celles du système de mesure du glucose si l'algorithme utilisé par le système faisant l'objet de la demande y avait été implémenté.

Aucune évaluation de l'impact du moniteur de glucose sur l'équilibre glycémique n'est incluse. La qualité de vie des patients n'est pas évaluée alors que le taux de fausse alerte est de 61,7% en dessous de 54mg/dL.

Autres études

Six études[4] regroupant au total 87 patients adultes, ont également été fournies. Elles incluent des versions ayant servi au développement du système de mesure en continu du glucose Waveform Cascade d'Agamatrix (dont GLUCOMEN DAY CGM est la version commercialisée) :

- **ALG 1** et **ALG 2** sont deux études monocentriques principalement axées sur le développement de l'algorithme. Elles ont une durée de suivi de 7 jours. Les effectifs sont compris entre 12 et 15 patients adultes, diabétiques de type 1 ou 2, par étude. Leur objectif est d'élaborer rétrospectivement un algorithme d'estimation de la glycémie et d'évaluer la tolérance et la sécurité du système à partir des données issues de deux capteurs posés sur l'abdomen des patients. La collecte de données appairées aux valeurs de la glycémie veineuse est l'objectif principal.

  Les résultats ne sont pas présentés ici en raison du faible nombre de patients, de la durée de suivi qui est inférieure à la durée d'utilisation d'un capteur et des critères d'évaluation qui ne visent pas à évaluer l'intérêt clinique.
- **CGM 10WEST** est une étude monocentrique visant à évaluer la tolérance et la sécurité du système dans différentes situations y compris chez des patients portant deux capteurs et réalisant des exercices physiques. La durée de suivi est de 10 jours et l'étude porte sur 15 patients adultes, diabétiques de type 1 ou 2. Le critère de jugement principal est la MARD[3] , dont la valeur attendue est inférieure à 20% sur l'ensemble du suivi. Son calcul repose sur les valeurs des capteurs et celles de la glycémie sanguine ou capillaire. Les résultats ne sont pas présentés ici en raison du faible nombre de patients et de la durée de suivi qui est inférieure à la durée d'utilisation d'un capteur.
- **MCCSE** est une étude bicentrique visant à évaluer l'interface utilisateur et la fonctionnalité du système de mesure en continu du glucose durant la totalité du temps d'utilisation d'un capteur. La durée de suivi est de 14 jours et l'étude porte sur 20 personnes. Le critère de jugement principal porte sur la saisie et la sauvegarde d'au moins 80% des valeurs mesurées par le lecteur de glycémie et le calcul et la sauvegarde de 80% des valeurs de MCG. Les résultats ne sont pas rapportés ici en raison du critère d'évaluation principal qui ne cherche pas à avoir un impact sur la prise en charge de la maladie.
- **EPCA** est une étude monocentrique comparant GLUCOMEN DAY CGM à DEXCOM G4 PLATINUM. L'étude porte sur 15 patients adultes, diabétiques de type 1 ou 2. La durée totale de suivi est de 10 jours. Chaque sujet portait deux dispositifs GLUCOMEN DAY CGM insérés le premier jour puis un capteur DEXCOM G4 PLATINUM inséré au début du jour 4 au niveau de l'abdomen jusqu'au jour 10. Durant la période de 7 jours de comparaison des deux systèmes, 4 410 paires de données ont été générées à partir des capteurs.

[4] Etudes non publiées. Protocoles et rapports d'étude fournis.

Les critères de jugement visant à comparer les dispositifs de mesure en continu portaient sur la valeur de la MARD[3] établi pour chaque capteur et la douleur à l'insertion mesurée par l'échelle Gracely Box.

Toutefois, ces données sont celles issues d'un nombre limité de patients dans un contexte d'étude clinique. De plus, les capteurs n'ayant pas la même durée d'utilisation, le capteur DEXCOM G4 PLATINUM a été placé 4 jours après celui de GLUCOMEN DAY CGM ; par conséquent, certaines mesures de GLUCOMEN DAY CGM ont été comparées à celles de DEXCOM G4 PLATINUM pendant la phase de stabilisation du capteur de glucose. Enfin, les insertions de capteurs ayant été réalisées à des temps différents, les conditions expérimentales d'évaluation de la douleur ont donc été potentiellement différentes et le nombre de sujets nécessaire pour évaluer ce critère n'a pas été calculé. Ces limites rendent leur extrapolation délicate. Pour ces raisons, les résultats ne sont pas retenus.

- **UP14CGM** est une étude monocentrique comparant GLUCOMEN DAY à FREESTYLE LIBRE. L'étude porte sur 10 patients adultes, diabétiques de type 1 ou 2. La durée totale de suivi est de 14 jours. Chaque sujet portait deux dispositifs GLUCOMEN DAY CGM et un dispositif FREESTYLE LIBRE sur le bras.

  Les critères de jugement visant à comparer les dispositifs de mesure en continu portaient sur la MARD[3] établie pour chaque capteur et la douleur à l'insertion mesurée par l'échelle Gracely Box.

  Les résultats ne sont pas retenus compte tenu du caractère exploratoire de cette étude (faible nombre de patients), rendant leur extrapolation délicate.

4.1.1.2 Événements indésirables

Événements indésirables lors des études cliniques

Dans l'étude de Rebec[6], 24/114 capteurs ont été concernés par des « pertes de connexions durant des périodes prolongées » entre l'application et le transmetteur, des défaillances de l'adhésif du capteur ou des infiltrations d'eau affectant la mesure du glucose interstitiel sont décrites sans autre précision quant à leur nombre ou leur fréquence.

Des rougeurs de grade 1 sur une échelle de 0 (pas d'irritation) à 4 (irritation majeure) sont rapportées par 42% des participants au niveau du site d'insertion de l'électrode et par 4% des participants sous l'adhésif. L'échelle de mesure de la sensibilisation cutanée utilisée fait référence aux tests de Draize mais cette échelle de mesure est exploitée sans que les conditions de réalisation durant l'étude ne correspondent à celles préconisées pour ce type de test.

Les autres études exploratoires versées au dossier rapportent, pour un ensemble de 87 patients ayant utilisé à très court terme le moniteur de glucose interstitiel GLUCOMEN DAY CGM (durée inférieure ou égale à 14 jours), la survenue d'évanouissements (n=4), des vertiges ou de troubles de la vision (n=2), une hypoglycémie ayant nécessité l'intervention d'un tiers et des réactions cutanées de niveau > 2 sur l'échelle de Draize.

Matériovigilance

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur ne rapportent aucun signalement de matériovigilance depuis le début de la commercialisation en Europe du système GLUCOMEN DAY CGM, en mars 2020, jusqu'au 14 juin 2021.

4.1.1.3 Bilan des données

La demande porte sur un système de mesure en continu du glucose interstitiel (MCG) et d'autosurveillance de la glycémie capillaire.

Le lecteur de glycémie est conforme à la norme NF EN ISO 15197, relative aux systèmes d'autosurveillance de la glycémie destinés à la prise en charge du diabète sucré ; il répond aux spécifications techniques de la description générique définie à la LPPR. Concernant le moniteur en continu du glucose interstitiel, la LPPR ne prévoit aucune spécification technique minimale. En l'absence de description générique, les produits sont actuellement inscrits sous nom de marque.

Concernant le dispositif de MCG, les données métrologiques versées au dossier montrent que les valeurs mesurées par le système GLUCOMEN DAY CGM ne s'écartent pas, selon les plages de mesure :

- de plus 20% des valeurs mesurées :
  - dans 61,7 à 85,3 % des cas, par rapport à la glycémie veineuse mesurée en milieu hospitalier selon les plages de mesure,
  - dans 51,5 à 79,4 % des cas par rapport à l'autosurveillance par un lecteur de glycémie capillaire réalisée à domicile
- de plus de 15 % des valeurs mesurées
  - dans 51,3 à 72,7 % des cas, par rapport à la glycémie veineuse mesurée en milieu hospitalier selon les plages de mesure,
  - dans 33,7 à 70,4 % des cas par rapport à l'autosurveillance par un lecteur de glycémie capillaire réalisée à domicile

Les données disponibles rapportent un taux de détection des hypoglycémies sévères (<54mg/dL) de 66 % et des hyperglycémies (>250mg/dL) de 79 %.

Les 6 autres études fournies sont monocentriques ou bicentriques et portent sur un nombre limité de patients (87 au total). Les résultats des patients diabétiques de type 1 et de type 2 ne sont pas distingués. La durée de suivi est au maximum de 14 jours ; elle ne dépasse pas celle de l'utilisation d'un seul capteur. Les conditions de réalisations des études sont éloignées du contexte d'utilisation visé (port de deux capteurs, hospitalisation et réalisation de prélèvements sanguins, pas d'exploitation pour le suivi du diabète des résultats de la MCG…). L'objectif de ces études n'est pas d'évaluer l'impact clinique de l'utilisation du système de MCG GLUCOMEN DAY CGM ; elles visent en effet selon les cas soit à tester la faisabilité de l'utilisation du système, soit à établir la MARD comparativement ou non à un autre dispositif.

4.1.2 Place dans la stratégie diagnostique

Le système GLUCOMEN DAY CGM est un dispositif médical destiné à l'autosurveillance dans le cadre de l'autotraitement des patients diabétiques de type 1 et de type 2 insulinorequérants.

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

Le traitement pharmacologique du contrôle glycémique des patients diabétiques de type 1 et de type 2 insulinorequérants repose sur une insulinothérapie mimant la sécrétion physiologique du pancréas grâce à un schéma basal/bolus, obtenu soit par multi-injections, soit par pompe.

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

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

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

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

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

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

Chez les patients traités par pompe à insuline, la mesure en continu du glucose est parfois associée à des systèmes de suspension automatique ou de modification du débit basal, s'appuyant sur les données issues des dispositifs de mesure en continu ; ces systèmes peuvent avoir un intérêt chez certains patients affectés par des hypoglycémies, en particulier sévères ou non ressenties[5].

En plus de l'autosurveillance quotidienne, un suivi systématique de l'équilibre glycémique par la mesure de l'HbA1c 2 à 4 fois par an[6] est recommandé. L'objectif thérapeutique, concrétisé par une HbA1c cible, est adapté à la situation clinique de chaque patient (sujet âgé de 75 ans et plus, insuffisant rénal…)[7].

La MCG permet le recueil de différents paramètres de suivi instantané de l'équilibre glycémique, notamment le temps passé dans l'intervalle thérapeutique ou time in range (TIR). Ce paramètre est un outil complémentaire à la mesure de l'HbA1c[8,9,10] permettant l'optimisation du suivi glycémique du patient.

---

[5] Éducation à l'utilisation pratique et à l'interprétation de la Mesure Continue du Glucose : position d'experts français. Société Francophone du Diabète, 2017.
https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/ressources/mmm_referentielmcg_ep11.pdf

[6] ALD n°8. Diabète de type 1 chez l'adulte. Actualisation 2014. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_419399/fr/ald-n8-diabete-de-type-1-chez-l-adulte

[7] Référentiels bonnes pratiques actualisés. SFD paramédical, 2017.
https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/ressources/reco_sfd_surveillance_glycemique_mars2017.pdf

[8] Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. Diabetes Care 2019; 42: 1593 – 1603.

[9] Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, Kollman C, Li Z, Brown AS et al. Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials. Diabetes Care 2019; 42(3):400-405.

[10] Hirsch IB, Sherr JL, Hood KK**;** Connecting the Dots: Validation of Time in Range Metrics With Microvascular Outcomes. Diabetes Care 2019; 42(3): 345-348.

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

Conclusion sur l’intérêt du produit

Le set GLUCOMEN DAY CGM a une place dans la prise en charge des personnes diabétiques de type 1 et de type 2 dans la mesure où il intègre un lecteur de glycémie capillaire nécessaire à l’auto-surveillance glycémique des patients diabétiques insulino-traités. Toutefois, les données disponibles relatives au moniteur en continu du glucose interstitiel ne permettent pas d’établir l’intérêt spécifique de ce dispositif de MCG pour la détection d’une hypoglycémie ou d’une hyperglycémie, tel que revendiqué par le demandeur. Les données métrologiques rapportent notamment un taux d’alertes erronées ou des défauts d’alertes avec le système dont les conséquences en situation clinique d’utilisation ne peuvent être déterminées en l’absence d’étude clinique de bonne qualité méthodologique.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

Le diabète est une pathologie grave de par les complications associées. Le traitement du diabète de type 1 et du diabète de type 2 insulinorequérant repose sur une insulinothérapie mimant la sécrétion physiologique du pancréas grâce à un schéma basal/bolus, obtenu soit par multi-injection, soit par pompe. L’objectif de ce traitement est d’approcher la normoglycémie afin de prévenir, à long terme, les complications dégénératives du diabète qui sont sources de handicaps, d’incapacités, d’altération de la qualité de vie et d’augmentation de la mortalité chez les personnes atteintes. À court terme, les complications aiguës du diabète sont des urgences métaboliques (malaises voire coma) par hyperglycémie et acidocétose ou par hypoglycémie. Un contrôle métabolique durablement obtenu est nécessaire pour prévenir ces complications. La HAS recommande comme objectif thérapeutique une HbA1c < 7 ou 7,5% dans le diabète de type 1[11] et la plupart des patients diabétiques de type 2[12] tout en limitant les risques d’hypoglycémie et en respectant la qualité de vie des patients

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

Le rapport de l’Assurance maladie au ministre chargé de la Sécurité sociale et au Parlement sur l’évolution des charges et produits au titre de 2021 indique qu’en 2018 3 800 000 patients diabétiques étaient traités, tous régimes confondus, dont 858 000 patients traités par insuline.

Selon les résultats de l’enquête Entred, le diabète de type 2 est la forme la plus fréquente de diabète : 92 % (soit 3,49 millions de personnes) en métropole. Les patients diabétiques de type 2 traités par insulinothérapie représentent 17% des patients diabétiques de type 2 (soit 594 320 patients).

Le diabète de type 1 représente 5,6 % des patients diabétiques, c'est-à-dire environ 213 000 patients.

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

La population totale diabétique de type 1 suivie est estimée à 225 000 patients. La population totale de patients diabétiques de type 2 insulino traités est estimée à 595 000.

[11] 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

[12] Fiche mémo. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Janvier 2013 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_synth_diabete_type_2_objectif_glycemique_messages_cles.pdf

4.2.3 Impact

Le lecteur de glycémie capillaire du set GLUCOMEN DAY CGM permet au patient traité par pompe ou par multiinjection de réaliser son autosurveillance glycémique. Ce besoin est déjà couvert par les autres lecteurs de glycémie disponibles et les systèmes « flash » de mesure du glucose, pris en charge au travers de la LPPR.

Le système de MCG est destiné, d'après le demandeur, à remplacer les prélèvements capillaires. Toutefois, les fausses alertes ou les défauts de détection, dont les taux sont rapportés dans les études disponibles, peuvent conduire le patient à confirmer les résultats des mesures du moniteur en continu GLUCOMEN DAY CGM en réalisant des autotests capillaires ou à prendre des décisions inadaptées. De fait, l'intérêt du système de MCG contenu dans le set ne pouvant pas être établi sur la base des données disponibles, son intérêt de santé publique spécifique ne peut pas être déterminé.

Le besoin de surveillance en continu du glucose interstitiel est déjà couvert chez les patients diabétiques de type 1. Pour les personnes diabétiques de type 2, des systèmes de mesure « flash » sont pris en charge.

Compte tenu de la gravité des conséquences à court et long terme du diabète dans la population française et de l'intérêt de l'autosurveillance glycémique, le set GLUCOMEN DAY CGM contenant notamment un système d'autosurveillance de glycémie capillaire a un intérêt de santé publique.

4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service attendu (SA) est suffisant pour l'inscription du set GLUCOMEN DAY CGM 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 les indications suivantes :

Mesure du glucose interstitiel, en complément d'une autosurveillance glycémique chez les patients atteints d'un diabète de type 1 ou de type 2 (adultes et enfants âgés d'au moins 6 ans) traités par insulinothérapie intensifiée (par pompe externe ou ≥ 3 injections par jour).

5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

5.1 Spécifications techniques minimales

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

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

Prescription :

La prescription, y compris pour le renouvellement, et la formation des patients à l'utilisation du système GLUCOMEN DAY CGM, 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 ou de type 2.

Concernant l'enfant, en l'absence d'une telle structure pédiatrique spécialisée, la prescription et la formation à l'utilisation du système GLUCOMEN DAY CGM, 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 GLUCOMEN DAY CGM :

Les patients doivent être formés :

- à l'insertion du capteur,
- à l'utilisation du système,
- à la programmation (en particulier réglage des alarmes),
- à l'étalonnage du capteur dans les rares cas où il serait utile,
- à l'utilisation des logiciels intégrés ou associés au système GLUCOMEN DAY CGM permettant de communiquer les données à distance.

Éducation spécifique :

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

Modalités de prise en charge :

Les modalités de prise en charge du set GLUCOMEN DAY CGM 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 14 jours).

Avant prescription à long terme, les modalités de prise en charge devront permettre la mise à disposition du set GLUCOMEN DAY CGM, 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 14 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 GLUCOMEN DAY CGM, selon les critères suivants :
  - Critères de poursuite :
    - Adhésion du patient à la technique
    - Utilisation suffisante du système GLUCOMEN DAY CGM (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 d'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 set GLUCOMEN DAY CGM,

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 set GLUCOMEN DAY CGM, 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 :

GLUCOMEN DAY CGM ne se substitue pas aux mesures de glycémie capillaire. La mesure de glycémie capillaire par le lecteur de glycémie doit être maintenue au minimum pour assurer l'étalonnage du dispositif et à chaque ajustement thérapeutique.

L'étalonnage du système doit être réalisé en vérifiant la glycémie au moins une fois par jour. Des étalonnages supplémentaires peuvent être nécessaires.

Lors de l'apparition d'une hyperglycémie ou hypoglycémie signalée par le système GLUCOMEN DAY CGM, aucun contrôle glycémique n'est requis avant une action thérapeutique (adaptation de la dose d'insuline…), sauf en cas de discordance entre la valeur estimée de la glycémie et les symptômes.

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

Aucune maintenance préventive n'est nécessaire pour le dispositif GLUCOMEN DAY CGM,

6. Amélioration du Service attendu

6.1 Comparateur(s) retenu(s)

Chez les patients diabétiques de type 1 et diabétiques de type 2 insulinodépendants, la stratégie de référence repose sur l'autosurveillance pluriquotidienne par lecteur de glycémie capillaire, il s'agit donc du comparateur retenu.

Comparateur : Autosurveillance glycémique par lecteur de glycémie capillaire seul

6.2 Niveau(x) d'ASA

Les études fournies relatives au CGM contenu dans le set comportent des limites méthodologiques majeures, notamment en raison de leur durée inférieure ou égal à 14 jours, du nombre de patients inclus, de leurs conditions de réalisations éloignées du contexte d'utilisation visé (port de deux capteurs, hospitalisation et réalisation de prélèvements sanguins …), de l'absence de distinction entre les diabétiques de type 1 et 2, de l'absence d'exploitation pour le suivi du diabète des résultats de la MCG

et du caractère monocentrique de plusieurs d'entre elles. Elle considère que les données disponibles ne permettent pas de mettre en évidence la supériorité d'une surveillance par le set GLUCOMEN DAY CGM par rapport à l'autosurveillance par lecteur de glycémie capillaire qui est un des éléments du set.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service attendu (ASA V) de GLUCOMEN DAY CGM par rapport à l'autosurveillance glycémique par lecteur de glycémie capillaire seul.

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

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

Durée d'inscription proposée

5 ans

8. Population cible

La population cible représente le nombre de patients susceptibles de bénéficier de GLUCOMEN DAY CGM.

La population cible est celle des patients diabétiques de type 1 ou de type 2 (adultes et enfants âgés d'au moins 6 ans) traités par insulinothérapie intensifiée (par pompe externe ou ≥ 3 injections par jour).

Son estimation est habituellement réalisée en prenant en compte d'une part, les données épidémiologiques relatives aux pathologies visées par l'emploi de ces dispositifs et d'autre part, leur place dans la stratégie thérapeutique.

Dans le cas de ces dispositifs, il n'existe pas de donnée épidémiologique spécifique dans la littérature relative aux indications retenues.

La population cible peut être approchée à partir des données de la population rejointe des patients traités par pompe à insuline ou traités par multi injections selon un schéma thérapeutique associant une insuline basale à au moins un type d'insuline rapide ou pré-mix. Celle-ci avait été estimée en 2020 par la HAS à 500 000 patients par an[13].

La population cible susceptible d'avoir recours au set GLUCOMEN DAY CGM serait de l'ordre de 500 000 patients par an.

[13] Avis de la CNEDIMTS du 20 octobre 2020 relatif à FRESTYLE LIBRE 2, Système flash d'autosurveillance du glucose.

HAS HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
Développer la qualité dans le champ sanitaire, social et médico-social

© Haute Autorité de santé – novembre 2021