



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION

18 avril 2007

CONCLUSIONS	
Nom :	MMT 2007D , pompe implantable pour administration d'insuline par voie intra-péritonéale
Modèles et références retenus :	Ceux proposés par le demandeur (cf. page 4)
Fabricant :	MEDTRONIC INC. (USA)
Demandeur :	MEDTRONIC (France)
Données disponibles :	- Deux études spécifiques de la pompe MMT 2007 D sont fournies dans le dossier : - <u>Etude 310</u> : étude de non infériorité, randomisée, ouverte, de méthodologie correcte qui a comparé sur un an l'efficacité d'un traitement par insuline par voie intra péritonéale à un traitement intensifié par voie sous cutanée chez 107 patients diabétiques de type 1. - <u>Etude 303</u> : étude de surveillance à long terme, non comparative, française, mise en place lors de la mise à disposition de la pompe en 1995, correspondant au suivi exhaustif de tous les patients implantés en France avec les pompes MMT-2001 et MMT-2007. Il y avait 348 patients actifs dans cette étude en mai 2006. Depuis 1995, la durée totale d'exposition a été de 1954,6 patients-année. - Une étude pivot réalisée avec la pompe MMT-2001 : étude EVADIAC Cette étude a consisté en un suivi prospectif multicentrique de 40 patients diabétiques de type 1 traités par insuline administrée par voie intra-péritonéale. L'exposition a été de 106 patients-année.
Service Attendu (SA) :	Suffisant, en raison de : - l'intérêt thérapeutique de la pompe implantable MMT 2007D chez les patients diabétiques de type 1 en échec d'une insulinothérapie intensive bien conduite par voie sous cutanée (multi-injections ou pompe externe) - l'intérêt de santé publique attendu compte tenu du caractère de gravité des complications dues au diabète et pouvant engager le pronostic vital.
Indications :	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 des grandes fluctuations glycémiques incluant des hypoglycémies sévères récurrentes.

Eléments conditionnant le

SA :

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.

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.

Les patients sont adressés au centre initiateur pour implanter la pompe et débiter le traitement après une période d'évaluation de la prise en charge et de discussion de l'indication par le diabétologue de suivi et validation de l'indication dans le centre implanteur.

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 insulinique ; - 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.
Amélioration du SA :	ASA de niveau III chez les patients en échec d'une insulinothérapie intensive par voie sous cutanée
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans
Conditions du renouvellement :	Maintien du suivi exhaustif actuel de tous les patients implantés, mis en place par le groupe EVADIAC
Population cible :	Il n'existe aucune donnée épidémiologique permettant de quantifier les patients diabétiques de type 1 en échec à l'insulinothérapie intensive et pouvant bénéficier d'une pompe à insuline implantable par voie intra-péritonéale. Actuellement, en France, 400 pompes intra-péritonéales sont implantées. Selon les experts, 50 à 70 patients supplémentaires par an pourraient bénéficier d'une pompe et environ 60 patients des 400 implantés à ce jour devraient bénéficier chaque année d'un renouvellement.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

■ Modèles et références / conditionnement

- la pompe implantable : MMT-2007D
- le communicateur : MMT-3150 FR, MMT-3133 FR
- le holster : MMT-4116

Un cathéter à port d'accès latéral : 4 références sont disponibles

- MMT-4024 : cathéter à port d'accès latéral / Pompe 2007C & 2007D (Longueur proximale +/- 12,7cm - Longueur distale +/- 10,2cm)
- MMT-4027 : Cathéter à port d'accès latéral / Pompe 2007C et 2007D (Longueur proximale +/- 12,7cm - Longueur distale +/- 17,7cm)
- MMT-4024A : Cathéter à port d'accès latéral / Pompe 2007A (Longueur proximale +/- 12,7cm - Longueur distale +/- 10,2cm)
- MMT-4027A : Cathéter à port d'accès latéral / Pompe 2007A (Longueur proximale +/- 12,7cm - Longueur distale +/- 17,7cm)

■ Applications

La demande d'inscription concerne l'indication suivante : diabétiques de type 1 qui restent loin de l'HbA1c cible de 7% et/ou présentant des grandes fluctuations glycémiques incluant des hypoglycémies sévères récurrentes malgré un suivi et une éducation intensifiés sous traitement par insuline sous cutanée.

Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

Aucune pompe implantable pour administration intensive d'insuline n'est inscrite sur la LPPR.

Un avis de la commission de la transparence a été rendu le 31 mai 2006 pour la spécialité INSUPLANT, avec un avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

DMIA (dispositif médical implantable actif), notification le 3 février 2005 par le LNE/G-MED (0459).

■ Description

La pompe implantable à insuline MMT 2007D est réservée exclusivement à l'injection d'INSUPLANT (insuline humaine).

MMT 2007D comprend un kit d'implantation et des accessoires nécessaires au nettoyage et au remplissage de la pompe. Ces derniers ne font pas l'objet de la demande d'inscription.

Le système est composé de 3 parties : la pompe implantable à insuline, le cathéter à port d'accès latéral et le communicateur personnel de la pompe.

La garantie technique de chaque composant est de 2 ans.

1) la pompe implantable à insuline

La pompe implantable à insuline 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 (sous pression négative) ;
- Le mécanisme de pompe ;
- Les circuits électroniques ;
- L'antenne ;
- La source d'énergie ;
- Le transducteur sonore.

La durée de vie de la pile varie entre 6 et 10 ans dans des conditions normales d'utilisation.

2) le cathéter à port d'accès latéral

Un cathéter tangentiel à port d'accès latéral est relié à la pompe avant implantation à l'aide d'un connecteur de verrouillage. Il transporte l'insuline depuis la pompe jusqu'au péritoine du patient où elle est absorbée. Le cathéter est en polyéthylène gainé de silicone biocompatible avec les tissus sous-cutanés et intra-péritonéaux.

Pour permettre une localisation après l'implantation, le cathéter est muni d'une bande radio opaque sur toute sa longueur.

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 avec une pression de 100 psi et l'introduction d'une aiguille pour vérifier la mesure du volume d'éjection de la pompe.

3) le communicateur personnel de la pompe (PPC)

Il permet au médecin et au patient de communiquer avec la pompe par transmission de radiofréquence lorsque le PPC est placé au maximum à 7 cm de la pompe. Il garde en mémoire les informations concernant les différentes programmations.

■ **Fonctions assurées**

Administration de l'insuline (INSUPLANT) par voie intra-péritonéale.

■ **Acte ou prestation associée**

HPLA001 : Pose d'un cathéter intra-péritonéal avec pose d'un système diffuseur implantable sous-cutané, pour insulinothérapie intrapéritonéale.

HPKA001 : Changement du cathéter intra-péritonéal d'un système diffuseur implanté pour insulinothérapie intra-péritonéale, par laparotomie.

Service Attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

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

Deux études spécifiques de la pompe MMT-2007 sont fournies dans le dossier :

- étude 303 : étude française, non publiée.

objectif : surveillance à long terme

Il s'agit d'étude non comparative, mise en place lors de la mise à disposition de la pompe en 1995, correspondant au suivi exhaustif de tous les patients implantés en France avec les pompes MMT-2001 et MMT-2007.

Il y avait 348 patients actifs dans cette étude en mai 2006. Depuis 1995, la durée totale d'exposition a été de 1954,6 patients-année.

Trente-huit événements indésirables graves ont été signalés. Il s'agit d'événements considérés comme liés à la pompe ou au système insuline + pompe :

- 8 cas de pile déchargée prématurément,
- 20 cas de non délivrance du bolus dus à un dysfonctionnement mécanique,
- 4 impossibilités de remplir/vider le réservoir,
- 1 augmentation de la glycémie 2 jours après implantation (sans autre information),
- 4 erreurs de télémetrie,
- 1 cathéter sectionné.

Les patients continuent à être suivis.

Cette étude est détaillée dans l'avis de la Commission de la Transparence du 31 mai 2006 d'INSUPLANT.

- étude 310¹ : étude non publiée, réalisée aux Etats Unis.

L'objectif de cette étude de non infériorité, randomisée, ouverte, de méthodologie correcte était de comparer sur un an l'efficacité d'un traitement par insuline par voie intra péritonéale (PI) à un traitement intensifié par voie sous cutanée (SC) chez 107 patients diabétiques de type 1.

Les critères de jugement principaux étaient la mesure de l'HbA1c à 360 jours et l'incidence des hypoglycémies sévères.

L'analyse per protocole a montré que le groupe PI était supérieur au groupe SC en terme de résultat de l'HbA1c, la borne supérieure de l'intervalle de confiance étant inférieure à 0 (différence PI versus voie SC : -0,410 [-0,786 ; -0,034]). Les résultats en ITT ont confirmé ceux observés en per protocole (- 0,410, IC95 % [-0,775 ; -0,044]). Les événements d'hypoglycémies sévères étaient trop rares pour réaliser des tests statistiques.

Cette étude est détaillée en annexe.

L'étude EVADIAC² (Evaluation dans le traitement du Diabète par Implants Actifs), a utilisé le modèle MMT-2001 de pompe implantable et non le MMT-2007.

« Cette étude a consisté en un suivi prospectif multicentrique de 40 patients diabétiques de type 1 traités par insuline administrée par voie intra-péritonéale et ayant à l'inclusion une HbA1c à 7,8 + 0,5 %. L'exposition a été de 106 patients-année.

Aucun incident n'a été signalé chez 13 patients. Après 36 mois de traitement, l'HbA1c a été, en moyenne, chez ces 13 patients, à 7,0 + 0,2 %.

Un incident a été signalé chez 27 patients : la pompe a dû être retirée chez 3 patients (1 défaillance électronique et 2 infections sur le site d'implantation). Chez 24 patients, il a été noté une sous délivrance d'insuline. Chez ces 27 patients, après 36 mois de traitement, l'HbA1c a été à 7,8 + 0,5 %. »

¹ 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.

² 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 & Metabolism VOL 29 - N°6 - DÉCEMBRE 2003 p. 602 – 607 © Masson, Paris, 2003

Cette étude est détaillée dans l'avis de la Commission de la transparence du 31 mai 2006 d'INSUPLANT.

Quatre autres études ont été déposées dans le dossier :

- l'étude PIMS³ (Programmable Implantable Medication System), réalisée chez 18 patients avec la première formulation d'INSUPLANT et la configuration initiale de la pompe et l'étude HOM, étude non comparative réalisée chez 15 patients, avec la pompe MMT 2001, ne sont pas détaillées dans ce document.

- l'étude CU, d'usage compassionnel (N=252) sans protocole formel, réalisée chez des patients non éligibles dans le protocole 302, n'est pas détaillée.

- l'étude 302 (non publiée) : étude pivot, comparative, avec la pompe MMT 2001 avec mesures répétées, chaque patient étant son propre contrôle (N=260)

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la pompe MMT 2001 chez des patients avec un diabète insulino-dépendant diagnostiqué depuis au moins un an, pendant 18 mois après l'implantation de la pompe.

Les moyennes d'HbA1c étaient de 6,67 % à l'inclusion et de 7,74 % après implantation de la pompe à la semaine 184 (différence non significative).

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été l'hypoglycémie (2 cas sur 19 patients).

Les effets indésirables les plus fréquents sont infectieux et mécaniques liés à l'implantation de la pompe, ainsi qu'une sous délivrance d'insuline (notamment liée à l'agrégation d'insuline dans le système de pompe) et des réactions anti-géniques (production d'anticorps anti-insuline).

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

L'insulinothérapie par voie sous cutanée est le traitement de première intention du diabète de type 1 (multi-injections et pompes externes).

L'insulinothérapie par pompe implantable avec cathéter intra-péritonéal peut être utilisée chez certains patients diabétiques de type 1 pour lesquels l'insulinothérapie sous-cutanée intensifiée bien conduite n'a pas permis d'obtenir un équilibre glycémique.

Les alternatives thérapeutiques sont l'allogreffe d'îlots de Langerhans et la transplantation pancréatique.

La pompe MMT 2007-D est un traitement de recours chez les patients en échec d'une insulinothérapie intensive par voie sous cutanée (multi-injections ou pompe externe).

Ce dispositif d'administration par voie intra-péritonéale permet une meilleure régulation glycémique que par voie sous cutanée.

Au vu des données fournies, la pompe implantable pour administration d'insuline présente un intérêt chez les patients diabétiques de type 1 en échec d'une insulinothérapie intensive bien conduite par voie sous-cutanée (par pompe externe ou multi-injections) et/ou présentant des grandes fluctuations glycémiques incluant des hypoglycémies sévères récurrentes.

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

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

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

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

³ Saudeck CD et al. A preliminary trial of the programmable implantable medication system for insulin delivery. New Engl J Med 1989 ; 321 : 574-9.

L'équilibre glycémique représente le principal objectif de la prise en charge du patient diabétique de type 1 pour prévenir les complications vasculaires à long terme et éviter les complications métaboliques aiguës. L'objectif est de maintenir l'HbA1C à moins de 7,5%.³
La diminution du taux d'HbA1c est associée à une diminution du risque de complications (rétinopathie diabétique et néphropathie).

2.2 Epidémiologie de la pathologie

En l'absence de données récentes de prévalence sur le diabète en France, ont été utilisés les résultats du modèle de projection réalisé par l'Institut de veille sanitaire (InVS). Ce dernier prédit la prévalence du diabète traité en France métropolitaine jusque dans les années 2016, en tenant compte à la fois des prévisions démographiques et de l'augmentation de la prévalence de l'obésité dans le temps. Selon cette étude, le nombre de patients diabétiques traités en 2006 serait compris entre 2.037 et 2.166 millions.⁴

Selon les résultats de l'étude ENTRED⁵, 6.4% de ces patients auraient un diabète de type 1.

L'extrapolation de ce pourcentage au nombre de patients diabétiques en 2006, calculé selon le modèle de projection réalisé par l'InVS, permet d'estimer le nombre de patients diabétiques de type 1 entre 130 000 et 139 000 en France métropolitaine.

2.3 Impact

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

Au total, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le Service Attendu de la pompe implantable pour administration d'insuline par voie intra-péritonéale MMT 2007D est suffisant pour une inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale dans l'indication retenue.

Eléments conditionnant le Service Attendu

■ Spécifications techniques minimales

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

■ Modalités d'utilisation et de prescription

MMT 2007D doit être réservé à des patients non équilibrés par une insulinothérapie intensifiée bien conduite.

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 et son remplissage est généralement requis tous les 45 jours. Les procédures de remplissage (en général tous les 45 jours) et de rinçage

⁴ Bonaldi C, Romon I, Fagot-Campagna A. Impacts du vieillissement de la population et de l'obésité sur l'évolution de la prévalence du diabète traité : situation de la France métropolitaine à l'horizon 2016. BEH. 2006;(10):69-71.

⁵ <http://www.invs.sante.fr/publications/entred/default.htm>.

(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.

Les patients sont adressés au centre initiateur pour implanter la pompe et débiter le traitement après une période d'évaluation de la prise en charge et de discussion de l'indication par le diabétologue de suivi et validation de l'indication dans le centre implanteur.

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.

Contre-indications à l'implantation de la pompe :

- 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 implanteur.

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

Amélioration du Service Attendu

La commission s'est prononcée pour une amélioration du service attendu de niveau III (ASA III) par rapport à un échec de l'insulinothérapie intensive par voie sous cutanée.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

La Commission demande le maintien du suivi exhaustif actuel de tous les patients implantés, mis en place par le groupe EVADIAC.

Durée d'inscription proposée :

5 ans.

Population cible

Le nombre de patients diabétiques de type 1 est estimé entre 130 000 et 139 000 en France métropolitaine⁶.

Il est estimé qu'environ 70% des patients souffrant d'un diabète de type 1 sont traités par insulinothérapie intensifiée par pompe ou multi-injections (avis d'experts).

L'étude ENTRED⁷ évalue à 42 % le nombre de patients diabétiques adultes de type 1 dont le taux d'HbA1C est > 8 %, quel que soit le schéma thérapeutique.

L'étude EDIC⁸ montre qu'en dépit d'une intensification du traitement par pompe ou multi-injections (3-4 injections d'insuline avec 4 contrôles glycémiques par jour) à long terme (7 ans), environ 40 % des patients ont un taux d'HbA1C > 8 %.

Il n'existe aucune donnée épidémiologique permettant de quantifier les patients diabétiques de type 1 en échec à l'insulinothérapie intensive et pouvant bénéficier d'une pompe à insuline implantable par voie intra-péritonéale. Actuellement, en France, 400 pompes intra-péritonéales sont implantées. Selon les experts, 50 à 70 patients supplémentaires par an pourraient bénéficier d'une pompe et environ 60 patients des 400 implantés à ce jour devraient bénéficier chaque année d'un renouvellement.

⁶ HAS. Rapport sur la révision des descriptions génériques des dispositifs médicaux pour autosurveillance et autotraitement. 2007.

⁷ Romon I, Fosse S, Fagot-Campagna A. Etude Entred (Enchantillon National Témoin Représentatif des personnes Diabétiques). Résultats détaillés du questionnaire médecin par type de diabète et traitement. Août 2005. www.invs.sante.fr.

⁸ DCCT/EDIC writing Team. Effect of Intensive Therapy on Microvascular Complications of Type 1 diabetes Mellitus. JAMA. 2002 ; 287(19):2563-69.

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

Référence/ Nom de l'étude	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.
Type de l'étude	Essai de non infériorité, randomisé, ouvert, multicentrique, de phase 3
Date et durée de l'étude	Entre le 26 Juin 2002 et le 5 Août 2004. Durée de suivi prévu : un an
Objectif de l'étude	Comparer sur une période d'un an l'efficacité et la sécurité d'emploi d'un traitement par administration intra-péritonéale d'insuline à un traitement intensifié par administration sous-cutanée et de démontrer que le contrôle glycémique et la réduction du risque d'hypoglycémie sévère sous pompe implantable n'est pas inférieur (équivalent ou supérieur) à celui sous administration sous-cutanée.
Dispositifs utilisés	Système de pompe implantable Medtronic Minimed MMT-2007C Injections multiples journalières d'insuline par voie sous cutanée à l'aide d'une pompe externe
METHODE	
Critères d'inclusion	Patients âgés de 18 à 65 ans avec un diabète de type 1, une HbA1c supérieure ou égale à 7,5% et au moins trois mois de traitement intensifié par insuline sous-cutanée soit par pompe portable soit par multi-injections avant le début de l'étude
Critères de non inclusion	Utilisation d'insuline excédant 66 unités par jour, complications sévères comme neuropathie avancée, cécité, maladie cardiovasculaire symptomatique, femmes enceintes ou allaitant, patients avec une maladie majeure concomitante, patients ayant participé à une étude dans les 4 semaines précédant le recrutement.
Cadre et lieu de l'étude	6 centres aux Etats Unis
Critère de jugement principal	Mesure de l'HbA1c tous les 90 jours et incidence des hypoglycémies entraînant un coma, nécessitant une hospitalisation, une injection intraveineuse de glucose ou glucagon, ou toute hypoglycémie nécessitant l'aide d'une tierce personne
Critères de jugement secondaires	Nombre moyen de mesures de la glycémie capillaire (SMBG), Amplitude moyenne des excursions glycémiques (MAGE), Index de taux de glucose sanguin bas, Erreur relative de remplissage de la pompe
Taille de l'échantillon / Calcul du nombre de sujets nécessaires	Calcul du nombre de patients nécessaires : non réalisé L'étude avait pour objectif d'inclure 110 patients.
Méthode de randomisation	Randomisation par enveloppe numérotée scellée désignant le traitement par voie sous cutanée ou par voie intra-péritonéale
Méthode d'analyse des résultats	Pour l'HbA1c : le contrôle glycémique obtenu avec la pompe était considéré comme non inférieur à celui par insuline sous cutanée si la borne supérieure de l'intervalle de confiance était inférieure à 0,5%. Pour les hypoglycémies : le risque d'hypoglycémie sévère obtenu avec la pompe était considéré comme non inférieur à celui par insuline sous cutanée si la borne supérieure de l'intervalle de confiance était inférieure à 5%.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	107 patients randomisés (53 patients dans le groupe PI et 54 dans le groupe SC). Trois patients ont été exclus de l'étude avant traitement, chaque groupe était constitué de 52 patients. L'analyse de l'efficacité a été réalisée à 90, 180, 270 et 380 jours (analyse principale). 96 patients ont terminé l'étude et ont été analysés
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Age moyen : 43,3 ± 10,8 ans dans le groupe pompe implantable (PI) et 39,5 ± 12,3 dans le groupe sous cutané (SC) Durée moyenne du diabète : 23,0 ± 11,7 ans dans le groupe PI et 16,9 ans dans le groupe SC.

	HbA1c moyen : $8,1 \pm 0,8\%$ dans tous les groupes			
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Mesures de l'HbA1c :			
		PI (N=49)	SC (N=47)	Différence PI versus voie SC - IC 95 %
	Moyenne HbA1c basale	$8,1 \pm 0,8$	$8,1 \pm 0,8$	- 0,410 [-0,786 ; -0,034]
	Moyenne HbA1c à 360 jours	$7,78 \pm 1,04$	$8,19 \pm 0,87$	- 0,410 [-0,786 ; -0,034]
	Hypoglycémies sévères (nombre de cas / taux d'évènements)	2/0,041	4/0,086	
	L'analyse per protocole a montré que le groupe PI était supérieur au groupe SC en terme de mesure de l'HbA1c, la borne supérieure de l'intervalle de confiance étant inférieure à 0. Les résultats en ITT ont confirmé ceux observés en per protocole (- 0,410, IC95 % [-0,775 ; - 0,044]). Il a été observé 10 cas d'hypoglycémies sévères dont 6 cas observés chez 4 patients après le début du traitement (2 dans le groupe PI et 4 dans le groupe SC). Le taux d'évènements dans le groupe PI a été de 0,041 versus 0,086 dans le groupe SC. Les données recueillies ne sont pas adaptées pour tester une différence statistique entre les 2 groupes car il y eu trop peu d'évènements.			
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Diminution significative du nombre de glycémie capillaire dans le groupe PI par rapport au groupe SC. Les valeurs d'amplitude moyenne des excursions glycémiques du groupe PI sont significativement inférieures par rapport au groupe SC. Index de taux de glucose sanguin bas : pas de différence significative entre les groupes Erreur relative de remplissage de la pompe : la moyenne des erreurs sur l'ensemble des lectures était toujours inférieure à $\pm 5\%$, avec plus de 85% des lectures ayant une erreur inférieure à $\pm 10\%$.			
Effets secondaires	Il y a eu au total 80 événements indésirables (EI). La majorité de ces EI a été attribuée à la procédure chirurgicale d'implantation ou à des conséquences inéluctables du diabète. Il y a eu au total 21 effets indésirables graves, 12 dans le groupe PI (9 patients, soit 17,3% des patients) et 9 dans le groupe SC (7 patients, soit 13,5% des patients). Sur les 52 pompes implantées, 3 ont dû être explantées (deux pour raison clinique : érosion de la peau au site d'implantation et infection de la poche et une d'ordre technique).			