

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

18 novembre 2014

CONCLUSIONS

PARADIGM VEO, Système de mesure en continu du glucose interstitiel couplé à une pompe à insuline externe

Demandeur : MEDTRONIC FRANCE S.A.S. (France)

Fabricant : MEDTRONIC, INC. (Etats-Unis)

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

Indications retenues :	Enfants ayant un diabète de type 1 et un risque d'hypoglycémies sévères (confirmé par la survenue préalable d'au moins 2 épisodes annuels) en dépit d'une insulinothérapie intensive bien conduite par perfusion sous cutanée continue d'insuline (pompe externe) depuis plus de 6 mois et d'une autosurveillance glycémique pluriquotidienne (≥ 4/jour). Le système PARADIGM VEO est destiné aux patients ayant reçu une éducation thérapeutique adaptée à leur pathologie et une formation initiale spécifique à l'emploi de ce dispositif. Chez l'enfant, les hypoglycémies sévères sont définies comme un événement au cours duquel l'enfant a une modification de son état mental (symptômes neuroglucopéniques) et ne peut pas se traiter lui-même ; il est à moitié conscient, inconscient ou dans le coma ($\pm$ convulsions) et peut nécessiter un traitement parentéral (glucagon ou glucose intraveineux).
Service Attendu (SA) :	Suffisant, en raison de : - l'intérêt potentiel de PARADIGM VEO pour la prévention des hypoglycémies, chez les patients ayant un diabète de type 1 et au moins 2 hypoglycémies sévères par an en dépit d'une insulinothérapie par pompe intensifiée bien conduite et pratiquant une autosurveillance glycémique pluriquotidienne. - l'intérêt de santé publique attendu, compte tenu de la gravité des complications dues aux hypoglycémies sévères notamment dans le développement cérébral de l'enfant.
Comparateur(s) retenu(s) :	Insulinothérapie intensive bien conduite par perfusion sous cutanée continue d'insuline (pompe externe) depuis plus de 6 mois et une autosurveillance glycémique pluriquotidienne (≥ 4/jour) associée.
Amélioration du SA:	ASA de niveau V

Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans
Données analysées :	- Avis de la Commission du 10 décembre 2010. - 5 études non spécifiques ; elles impliquaient notamment des patients traités par des systèmes associant pompe externe à insuline et moniteur en continu du glucose mais non dotés de la fonction permettant l'arrêt automatique de la délivrance d'insuline : • Une étude comparative, randomisée et multicentrique incluant 62 adultes et adolescents, avec un suivi de 3 mois. • Une étude comparative, en cross-over et multicentrique. Ont été inclus 153 patients répartis en deux bras en fonction de la séquence du cross-over. Chacune des deux périodes du cross over a duré 6 mois ; le suivi total est de 16 mois. • Une étude observationnelle. 24 patients à 36 mois ont été suivis. • Une étude comparative, non randomisée. 420 patients à 18 mois ont été suivis. • Une étude comparative, randomisée. 146 enfants âgés de 4 à 10 ans diabétiques de type 1 ont été inclus. Le suivi est de 6 mois. - 5 études spécifiques : • Deux études prospectives, comparatives, non-randomisées et multicentriques. L'une porte sur 31 patients adultes diabétiques de type 1 suivis à 5 semaines, l'autre sur 21 enfants diabétiques de type 1 suivis à 8 semaines. • Deux études contrôlées, randomisées et multicentriques. Dans l'une, ont été inclus 320 patients diabétiques de type 1 âgés de plus de 16 ans mais seuls 247 patients ont été randomisés et suivis à 3 mois. Dans l'autre, ont été inclus 95 patients diabétiques de type 1, suivis à 6 mois. • Une étude observationnelle portant sur 263 patients âgés en moyenne de 28 ans [1 ; 69] suivis à un an.

Éléments conditionnant le SA :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
Modalités de prescription et d'utilisation :	<u>Prescription :</u> La prescription du système PARADIGM VEO ainsi que la formation spécifique des patients et/ou de leur entourage à l'utilisation de ce traitement doivent être assurées par un centre pédiatrique initiateur de pompes au sens de l'arrêté du 17 juillet 2006. Le renouvellement peut être effectué par un pédiatre expérimenté en diabétologie du centre initiateur pédiatrique ou d'une structure pédiatrique travaillant en concertation avec le centre initiateur pédiatrique. <u>Formation initiale du patient</u> Avant prescription, la formation initiale spécifique du patient et/ou de son entourage à l'emploi de ce dispositif doit lui permettre d'acquérir la maîtrise de : - l'insertion des capteurs ; - la réalisation des calibrations ; - l'utilisation et la programmation du moniteur (en particulier réglage des alarmes) ;

- l'interprétation et l'utilisation des informations fournies par le système PARADIGM VEO pour optimiser leur traitement.

Modalités de prise en charge :

Les modalités de prise en charge du système PARADIGM VEO devront permettre la mise à disposition dans le cadre d'une prescription de longue durée des capteurs de glucose interstitiel en continu ENLITE (dont la durée de vie est de 6 jours) et du kit transmetteur MINILINK, après une période initiale de test de 3 mois maximum.

Avant prescription à long terme, les modalités de prise en charge devront permettre la mise à disposition du système PARADIGM VEO pour une période initiale pouvant aller jusqu'à 3 mois maximum.

Cette période initiale inclut :

- une période d'essai d'une durée de 15 jours à 1 mois pour tout patient candidat au système PARADIGM VEO. Cette période doit permettre de sélectionner les patients motivés et capable d'utiliser le système PARADIGM VEO et de porter le capteur de glucose interstitiel en continu ENLITE selon :
 - o les critères de poursuite suivants :
 - l'adhésion du patient et/ou de son entourage à la technique ;
 - l'utilisation suffisante du capteur de glucose interstitiel en continu ENLITE (temps d'utilisation minimal du capteur de 60%, en particulier la nuit) et observation régulière en temps réel des résultats.
 - o les critères d'arrêt suivants :
 - le choix du patient et/ou de son entourage ;
 - la mauvaise tolérance ;
 - le non-respect des consignes de calibration ;
 - le temps de port du capteur insuffisant ;
 - le non-respect des consignes de consultation de suivi ;
 - le non-respect du matériel.
- Pour les patients poursuivant l'utilisation du système PARADIGM VEO à l'issue de cette période d'essai, une évaluation à 3 mois doit être effectuée afin d'envisager ou non la poursuite de ce traitement. Cette évaluation se fonde sur les critères précédemment cités auxquels s'ajoute une évaluation clinique (hypoglycémies sévères) et paraclinique (HbA1c, temps passé au-dessus ou en-dessous des valeurs seuils fixées) au regard des objectifs fixés a priori.

Par la suite, une réévaluation, selon les mêmes critères qu'à trois mois, au moins annuelle devra être effectuée en vue du renouvellement de la prescription du système PARADIGM VEO. La dégradation de l'équilibre métabolique ou de la qualité de vie peuvent conduire à l'arrêt de l'utilisation du système.

Les modalités de renouvellement applicables à la pompe sont celles prévues pour les autres pompes à insuline prises en charges sur la LPPR.

Modalités d'utilisation :

Le système PARADIGM VEO ne se substitue pas aux mesures de glycémie capillaire : celles-ci doivent être effectuées pour assurer la calibration du dispositif et à chaque ajustement thérapeutique, soit au minimum 4 fois par

	jour. La calibration du système doit être réalisée en vérifiant la glycémie capillaire 2 heures après l'insertion du capteur, puis une fois toutes les 12 heures. Toute modification du traitement insulinaire doit s'effectuer en fonction des mesures obtenues à l'aide du lecteur de glycémie capillaire individuel et non selon les valeurs affichées par le système PARADIGM VEO. Aucune astreinte 24h/24h n'est nécessaire en cas de défaillance du capteur de glucose interstitiel en continu ENLITE ou du kit transmetteur MINILINK. Le relais est pris par l'autosurveillance glycémique en attendant le remplacement du matériel. Aucune maintenance préventive n'est nécessaire pour le capteur de glucose interstitiel en continu ENLITE ou le kit transmetteur MINILINK. Concernant la pompe, les modalités prévues par l'arrêté du 17 juillet 2006 s'appliquent.
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	La population cible ne peut être estimée. A titre informatif, la population rejointe des enfants traités par pompe à insuline est de 5000 patients ; une incidence maximale de 1000 patients par an est à prévoir.

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODELES ET REFERENCES

Références commerciales	Produits
MMT-7008A (pack de 5)	Capteur de mesure en continu du glucose interstitiel ENLITE
MMT-7008B (à l'unité)	
MMT-7725	Kit transmetteur MINILINK

Autres références de produits déjà pris en charge indispensables au fonctionnement de la mesure en continu du glucose interstitiel :

MMT-554 (réservoir de 1,8ml)	Pompe externe à insuline PARADIGM VEO
MMT-754 (réservoir de 3ml)	

Autres références de produits déjà prises en charge, indispensables à la perfusion d'insuline :

MMT-326A	Réservoirs pour pompe externe à insuline
MMT-332A	
MMT-377, MMT-378, MMT-368, MMT-381, MMT-382, MMT-383, MMT-384	SILHOUETTE, cathéter de type microperfuseur
MMT-385	SIL-SERTER, dispositif d'insertion (pour cathéter SILHOUETTE)
MMT-862, MMT-864, MMT-866, MMT-874, MMT-876, MMT-884, MMT-886	SURE-T, cathéter de type microperfuseur
MMT-394, MMT-396, MMT-397, MMT-398, MMT-399	QUICK-SET, cathéter de type microperfuseur
MMT-395	QUICK-SERTER, dispositif d'insertion (pour cathéter QUICK-SET)
MMT-975, MMT-943, MMT-941, MMT-923, MMT-921	MIO, cathéter de type microperfuseur

01.2. CONDITIONNEMENT

Capteur ENLITE MMT 7008A, pack de 5, conditionnement stérile

Capteur ENLITE MMT 7008B, conditionnement unitaire stérile

Transmetteur MINILINK MMT 7725, kit en conditionnement unitaire contenant

- 1 transmetteur MINILINK
- 1 chargeur MINILINK
- 1 testeur MINILINK
- 2 piles alcalines AAA non rechargeables pour le chargeur
- 1 ENLITE SERTER

Pompe PARADIGM VEO, conditionnement unitaire

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

Patients diabétiques de type 1 (adultes et enfants) présentant préalablement

- un équilibre glycémique insuffisant ($HbA_{1c} \geq 8\%$)
- et/ou un risque d'hypoglycémies sévères (≥ 2 épisodes/an)

en dépit d'une insulinothérapie intensive bien conduite par perfusion sous cutanée continue d'insuline (pompe externe) depuis plus de 6 mois et d'une autosurveillance glycémique pluriquotidienne (≥ 4 /jour).

Le système PARADIGM VEO est destiné aux patients ayant reçu une éducation thérapeutique adaptée à leur pathologie et une formation initiale spécifique à l'emploi de ce dispositif :

- Chez l'adulte, l'hypoglycémie est qualifiée de sévère, si l'intervention d'une tierce personne est nécessaire pour permettre soit l'ingestion d'hydrates de carbone, soit l'administration de glucagon ou de soluté glucosé, ou l'administration active d'autres moyens de réanimation, y compris si elle s'accompagne de coma ou de convulsions,
- Chez l'enfant, les hypoglycémies sévères sont définies comme un événement au cours duquel l'enfant a une modification de son état mental (symptômes neuroglucopéniques) et ne peut pas se traiter lui-même ; il est à moitié conscient, inconscient ou dans le coma ($\pm$ convulsions) et peut nécessiter un traitement parentéral (glucagon ou glucose intraveineux).

01.4. COMPARATEUR(S) REVENDIQUE(S)

Insulinothérapie intensive bien conduite par perfusion sous cutanée continue d'insuline (pompe externe) depuis plus de 6 mois en association à une autosurveillance glycémique pluriquotidienne (≥ 4 /jour).

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la deuxième demande d'inscription pour le transmetteur et les capteurs de mesure du glucose interstitiel utilisés en association avec une pompe à insuline.

Les pompes à insuline externes, portables et programmables telles que PARADIGM VEO sont actuellement prises en charge via la ligne générique «Perfusion, système actif ambulatoire, location pompe programmable, insuline » inscrite sur la LPPR (Titre 1, chapitre 1, section 2, sous-section 5, paragraphe 4, code LPPR 1121332) ; les produits et prestations associés à son fonctionnement sont également inscrits.

Après avis de la CNEDiMTS, PARADIGM VEO avait été désigné en 2011 éligible à une prise en charge temporaire et dérogatoire au titre de l'article L165-1-1 du Code de la Sécurité Sociale (forfait innovation) pour permettre la production de données cliniques et économiques complémentaires. Pour ce dispositif, la mise en œuvre de ce forfait n'a pas été décidée.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Capteur ENLITE :

Classe III, notification par le Laboratoire National d'Etudes (n°459), France

Transmetteur MINILINK :

Classe IIa, notification par le Laboratoire National d'Etudes (n°459), France

Pompe PARADIGM VEO :

Classe IIb, notification par le Laboratoire National d'Etudes (n°459), France

03.2. DESCRIPTION

Le système PARADIGM VEO est composé des éléments suivants :

- la pompe PARADIGM VEO qui inclut les commandes de pompe à insuline et de système de mesure en continu du glucose
- les consommables permettant la perfusion de l'insuline,
 - o les réservoirs destinés à contenir l'insuline
 - o les cathéters délivrant l'insuline
 - o le dispositif d'insertion du cathéter
- un capteur de glucose ENLITE qui est inséré dans le tissu sous-cutané, renouvelable tous les 6 jours au maximum
- un transmetteur MINILINK qui transmet à la pompe toutes les 5 minutes les informations issues du capteur

(Ces deux derniers éléments ne sont pas utilisés lorsque la mesure en continu du glucose interstitiel n'est pas activée).

Des accessoires sont disponibles :

- un chargeur pour le transmetteur MINILINK (Une pile AAA permettrait 40 recharges du transmetteur ; les recharges seraient espacées de 15 jours).
- un testeur, permettant de vérifier le bon fonctionnement du transmetteur
- un applicateur, ENLITE-SERTER, destiné à faciliter l'insertion du capteur
- une télécommande permettant de contrôler la pompe sans intervenir sur le boîtier

Le logiciel optionnel CareLink est décrit comme permettant le recueil des données issues de la pompe pour que le patient et le diabétologue qui le suit puissent les consulter.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Le système PARADIGM VEO permet l'administration d'insuline (fonction pompe) et la mesure en continu de la concentration de glucose dans le tissu interstitiel (fonction moniteur du glucose). Le couplage des deux fonctions rend possible l'arrêt temporaire de la perfusion d'insuline en cas d'hypoglycémie et en l'absence d'intervention du patient.

Les variations de la concentration en glucose du liquide interstitiel et de la glycémie veineuse sont corrélées. Cependant, il existe un retard de plusieurs minutes entre la variation de la glycémie et la variation du glucose interstitiel.

Le moniteur de glucose de la pompe PARADIGM VEO interprète le signal émis toutes les 5 minutes par le capteur de glucose via le transmetteur. Le moniteur permet donc au patient de disposer en moyenne de 12 mesures du glucose interstitiel par heure.

La pompe PARADIGM VEO affiche en temps réel les estimations des tendances des variations de la glycémie et de la glycémie elle-même. Des alarmes peuvent être paramétrées pour permettre au patient d'anticiper le risque de survenue d'épisodes d'hypo ou d'hyper glycémies à l'aide des courbes de tendances ou d'être informé du franchissement d'un seuil programmé. Ces informations conduisent le patient, si nécessaire, et après

contrôle de la glycémie capillaire, à adapter son traitement. Compte tenu du risque d'erreur associé à chaque mesure, lorsque le moniteur émet une alarme liée à un épisode ou à un risque d'hypo ou d'hyper-glycémie, le patient doit réaliser une mesure de la glycémie capillaire avant toute action à visée thérapeutique. Le monitoring du glucose interstitiel, et les contrôles induits, le cas échéant, s'ajoutent aux mesures de contrôle de la glycémie capillaire recommandées.

03.4. PRESTATION

Les achats et locations des pompes externes à insuline sont pris en charge au titre de la LPPR¹ (codes 1186745 et 1121332) et sont associées à :

- une prestation de formation initiale (code 1146183) ;
- une prestation journalière² (code 1130058) incluant notamment :
 - o un rappel périodique de la formation technique des patients,
 - o la livraison des accessoires et des consommables,
 - o une astreinte 24h/24 et 7j/7,
 - o les interventions de réparation ;
- un forfait mensuel couvrant les frais liés aux cathéters et consommables² (code 1120663)

Pour l'option de mesure en continu du glucose interstitiel (MCG), aucune prestation spécifique n'existe sur la LPPR et n'est sollicitée par le demandeur dans le cadre de l'utilisation des capteurs de glucose et des kits transmetteurs.

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1. RAPPEL DE L'AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 21 décembre 2010, la Commission s'est prononcée pour un service attendu insuffisant sur la base des éléments suivants :

- Aucune étude spécifique du dispositif n'était disponible. Les données fournies concernaient des versions antérieures du dispositif ou d'une partie du dispositif ainsi que des modèles d'autres fabricants.
- 3 études^{3,4,5} associaient un système de mesure en continu du glucose à une insulinothérapie par pompe ou par multi-injections ; seule l'étude réalisée par la Juvenile Diabetes Research Foundation⁵ a un suivi atteignant 6 mois. Il s'agit d'une étude comparative, randomisée, multicentrique, ouverte, incluant 322 patients ; un groupe de 80 patients porteurs d'un système de MCG a été suivi durant 6 mois supplémentaires.

¹ Arrêté du 17 juillet 2006 relatif à la modification de la nomenclature relative aux pompes à insuline externes, portables et programmables inscrites au chapitre 1er du titre Ier de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale. Publié au JORF n°196 du 25 août 2006.

² Arrêté du 20 décembre 2011 relatif à la modification des modalités de prise en charge des cathéters et accessoires pour pompe à insuline externe et de la prestation pour pompe à insuline externe et à la modification de la date de fin de prise en charge du forfait de formation technique individuelle d'initiation à l'utilisation de la pompe à insuline externe inscrits au chapitre 1er du titre Ier de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale.

³ Bode B, Gross K, Rikalo N., Schwartz S, Wahl T, Page C et al. Alarms based on real-time sensor glucose values alert patients to hypo- and hyperglycemia: the guardian continuous monitoring system. *Diabetes Technol Ther.* 2004;6(2):105-13.

⁴ Deiss D, Bolinder J, Riveline JP, Battelino T, Bosi E, Tubiana-Rufi N, Kerr D, Phillip M. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Care.* 2006;29(12):2730-2.

⁵ Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359(14):1464-76.

- 3 études associant un système de MCG à une insulinothérapie par pompe :
 - o L'étude de Hermanides et al.⁶ (EURYTHMICS), incluant 87 patients suivis sur 6 mois et l'étude de Bergenstal et al.⁷ (STAR-3) incluant 495 patients suivis sur 1 an. Il s'agit d'études comparatives, randomisées, multicentriques, ouvertes. Le critère principal d'évaluation de chacune de ces études porte sur la différence variation de l'HbA_{1c} entre le groupe porteur de la pompe et du système de mesure en continu du glucose et celui des patients traités par multi-injections.
 - o L'étude de Raccach et al.⁸ (Real Trend), comparative, randomisée, multicentrique, ouverte, incluant 132 patients suivis sur 6 mois. Son objectif est de déterminer si le port d'un système de mesure en continu du glucose associé à une pompe à insuline permet d'améliorer le contrôle glycémique par rapport l'insulinothérapie par pompe associée à des mesures de la glycémie capillaire exclusivement.
- Une modélisation utilisant le Core Diabetes Model a été également fournie.

Au total, en 2010, seule l'étude Real Trend permettait de comparer l'efficacité d'une pompe à insuline associée à un moniteur de glucose et une pompe à insuline seule tout en maintenant la stratégie d'autocontrôle pluriquotidien de la glycémie capillaire. Néanmoins cette étude ne démontre pas d'impact, en pratique clinique, de la mesure en continu du glucose sur la variation de l'HbA_{1c} bien que la durée des épisodes d'hyperglycémies soit réduite.

Les autres études disponibles ne permettent pas de déterminer l'intérêt de la MCG associée à une pompe à insuline.

Aucune étude ne démontre que la MCG réduit le nombre d'épisodes d'hypoglycémie.

04.1.1.2. DONNEES NON SPECIFIQUES

Etudes cliniques

Neuf nouvelles études non spécifiques sont disponibles. Cinq études ont été retenues ; quatre^{9,10,11,12} ne l'ont pas été en raison du caractère indirect de l'évaluation de l'impact clinique car portant sur des modifications de l'algorithme ou comparant le capteur ENLITE au capteur de la génération antérieure ou compte tenu de leur caractère exploratoire (hypoglycémies induites, définies par une concentration en glucose <70mg/dL, en établissement hospitalier).

Dans ces études, les patients traités par pompe et MCG étaient le plus souvent utilisateurs de PARADIGM REAL-TIME, pompe de génération antérieure à PARADIGM VEO non dotée de la fonction permettant l'arrêt automatique de la délivrance d'insuline. Le suivi est compris entre 6 et 36 mois.

Etude de O'Connell et al.¹³ (voir résumé tabulé en annexe), comparative, randomisée et multicentrique. Elle a comparé la MCG associée à l'autosurveillance glycémique (ASG), à la surveillance glycémique seule chez des patients porteurs de pompes à

⁶ Etude non publiée en 2010. Hermanides J, Nørgaard K, Bruttomesso D et al. Sensor augmented pump therapy lowers HbA_{1c} in suboptimally controlled Type 1 diabetes; a randomized controlled trial. Diabet Med. 2011; 28:1158-67.

⁷ Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN et al. ; STAR 3 Study Group. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. N Engl J Med. 2010;22;363(4):311-20.

⁸ Raccach D, Sulmont V, Reznik Y, Guerci B, Renard E, Hanaire H et al. Incremental value of continuous glucose monitoring when starting pump therapy in patients with poorly controlled type 1 diabetes: the RealTrend study. Diabetes Care. 2009;32(12):2245-50.

⁹ Keenan DB, Cartaya R, Mastrototaro JJ. Accuracy of a new real time continuous glucose monitoring algorithm. J Diabetes Sci Technol. 2010;4(1):111-8.

¹⁰ Keenan DB, Mastrototaro JJ, Zisser H, Cooper KA, Raghavendhar G, Lee SW, Yusi J, Bailey TS, Brazg RL, Shah RV. Accuracy of the Enlite 6 day glucose sensor with guardian and Veo calibration algorithms. Diabetes Technol Ther. 2012;14(3):225-31.

¹¹ Calhoun P, Lum J, Beck RW, Kollman C. Performance comparison of the medtronic sof sensor and enlite glucose sensors in inpatient studies of individuals with type 1 diabetes. Diabetes Technol Ther. 2013;15(9):758-61.

¹² Garg S, Brazg RL, Bailey TS, Buckingham BA, Slover RH, Klonoff DC, Shin J, Welsh JB, Kaufman FR. Reduction in duration of hypoglycemia by automatic suspension of insulin delivery: the in clinic ASPIRE study. Diabetes Technol Ther. 2012;14(3):205-9.

¹³ O'Connell MA, Donath S, O'neal N et al. Glycaemic impact of patient-led use of sensor-guided pump therapy in type 1 diabetes: a randomized controlled trial. Diabetologia 2009;52:1250-7.

insuline externes. Ont été inclus 62 adultes et adolescents répartis en 2 groupes de taille égale et suivis pendant 3 mois.

Critère de jugement principal : pourcentage de temps passé dans la plage cible de glycémie 4-10 mmol/L (mesure du glucose en continu en fin d'étude par capteur durant 6 jours).

Le temps durant lequel la glycémie était « normale » (entre 4 et 10 mmol/L) n'était pas significativement différent entre les deux groupes en fin de suivi. Néanmoins la différence d'HbA_{1c} a été mesurée en faveur des patients porteurs d'un dispositif de mesure ; ce bénéfice n'est retrouvé que chez les patients porteurs de capteurs plus de 70% du temps.

L'étude porte sur des patients relativement bien équilibrés (HbA_{1c} ≤ 7,5% en moyenne dans les deux groupes et sans hypoglycémie sévère depuis l'initiation de l'insulinothérapie par pompe), le niveau d'observance minimal (≥ 70% du temps) visé pendant l'étude n'a été atteint que par 11/26 patients. Aucun facteur prédictif de l'observance n'a pu être identifié.

L'étude de Battelino et al.¹⁴ (Etude SWITCH, voir résumé tabulé en annexe), comparative, en cross-over et multicentrique a comparé l'impact sur le contrôle glycémique de la mesure en continu du glucose interstitiel associée à l'ASG par rapport à l'ASG seule chez des patients adultes et enfants utilisant une pompe externe à insuline. Ont été inclus 153 patients répartis en deux bras en fonction de la séquence du cross-over : 77 dans la séquence Marche/Arrêt et 76 dans la séquence Arrêt/Marche. Chacune des deux périodes comparant la marche du système et son arrêt a duré 6 mois. Critère de jugement principal : Différence du taux d'HbA_{1c} de chaque phase (MARCHE et ARRÊT du capteur de glucose) à la fin de chaque période de 6 mois.

En moyenne, à la fin des périodes de 6 mois, la différence entre les deux phases était de -0,43% (IC 95%, -0,32 à -0,55 ; p < 0,001) en faveur de la phase MARCHE. Dans le groupe des enfants (N=72), la différence est de -0,46% (IC 95%, -0,26 à -0,66). Dans le groupe des adultes (N=81), la différence est de -0,41% (IC95%, -0,28 à -0,53).

Sur les 1440 minutes d'une journée, le temps cumulé moyen passé avec une glycémie normale (comprise en 3,9 et 10 mmol/L) est supérieur à 774±232 minutes/jour dans la phase MARCHE contre 669±208 minutes/jour dans la phase ARRÊT (p < 0,001).

Le temps passé avec une glycémie estimée <3,9mmol/L a été réduit en médiane de 31 à 19 minutes/jour. L'impact de cette réduction sur le nombre d'épisodes d'hypoglycémies sévères n'est pas montré.

Etude de Schmidt et al.¹⁵ (Eurythmics continuation), observationnelle. Elle a pour objectif de suivre après la fin de l'étude EURYTHMICS tous les patients danois issus de cette étude et traités par PARADIGM REAL-TIME (pompe + MCG). Vingt-quatre patients ont été suivis à 36 mois.

Critère de jugement principal : variation de l'HbA_{1c} entre 6 et 36 mois.

A 36 mois, 16/24 patients utilisent encore la pompe externe et le monitoring du glucose interstitiel. Le taux d'HbA_{1c} a augmenté de 0,3% (IC non précisé) entre 6 et 36 mois passant de 7,0% à 7,3% (IC non précisés).

La différence de l'HbA_{1c} mesurée à l'inclusion (8,7%, IC non précisé) et de celle mesurée à 36 mois (7,3%, IC non précisé) demeure favorable au port du dispositif. L'observance au port du capteur >70% du temps est retrouvée chez 14/16 d'entre eux.

¹⁴ Battelino T, Conget I, Olsen B et al. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2012;55:3155-62.

¹⁵ Schmidt S, Nørgaard K. Sensor-augmented pump therapy at 36 months. *Diabetes Technol Ther*. 2012;14(12):1174-7.

L'étude de Bergenstal et al.¹⁶ (Star-3 Continuation), comparative et non randomisée a pour objectif de prolonger après la fin de l'étude STAR-3 le suivi des patients traités par pompe et moniteur en continu du glucose (groupe SAP) et d'évaluer l'effet de la mise sous PARADIGM REAL-TIME des patients traités par multi-injections (Groupe MDI). Ont été inclus 420/495 des patients randomisés dans l'étude STAR-3. Le suivi est de 6 mois après la fin de l'étude STAR-3 soit un suivi total de 18 mois.

Critère de jugement principal : deux critères ont été désignés comme tels, la variation de l'HbA_{1c} entre 12 et 18 mois et la différence de taux d'épisodes d'hypoglycémies sévères. Les résultats de 204/216 patients du groupe SAP et 190/204 du groupe MDI ont été analysés.

A 18 mois, l'HbA_{1c} moyen des patients du groupe SAP n'est pas différent de la valeur évaluée à 12 mois ; les patients dont l'HbA_{1c} n'a pas varié utilisaient les capteurs plus de 40% du temps.

Les taux d'épisodes d'hypoglycémie sévère sont rapportés comme n'étant pas différents à 18 mois : 2,8% (écart-type non précisé) dans le bras SAP et 1,0% (écart-type non précisé) dans le bras MDI.

L'étude de Mauras et al.¹⁷, comparative et randomisée a comparé la mesure en continu du glucose interstitiel (Groupe MCG) à la surveillance glycémique seule (Groupe contrôle) chez des enfants âgés de 4 à 10 ans diabétiques de type 1 et traités par pompe ou par multiinjection. Ont été inclus 146 enfants, 74 dans le groupe MCG et 72 dans le groupe contrôle. Les patients du groupe MCG ont utilisé FREESTYLE NAVIGATOR (N=64) sauf lorsqu'ils étaient déjà traités par la pompe PARADIGM REAL-TIME (N=10). Le suivi est de 6 mois.

Le critère de jugement principal était un critère de succès composite, associant une diminution de 0,5 points d'HbA_{1c} par rapport à l'initiation et l'absence de survenue d'hypoglycémie sévère durant le suivi.

L'HbA_{1c} moyenne à l'inclusion était de 7,9+/-0,8% dans chaque groupe.

A 6 mois, 69/74 patients du groupe MCG et 68/72 patients du groupe contrôle ont été analysés. Le succès a été atteint par 13/69 patients du groupe MCG et 19/68 patients du groupe contrôle. La variation d'HbA_{1c} dans chaque groupe (-0,1+/-0,6%) n'était pas significative. Les hypoglycémies dénombrées dans chacun des groupes n'étaient pas statistiquement différentes.

Seuls 41% des patients du groupe MCG portaient un capteur au moins 6/7jours.

¹⁶ Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, Joyce C, Perkins BA, Welsh JB, Willi SM, Wood MA; STAR 3 Study Group. Sensor-augmented pump therapy for A1C reduction (STAR 3) study: results from the 6-month continuation phase. *Diabetes Care*. 2011;34(11):2403-5.

¹⁷ Mauras N, Beck R, Xing D, et al. Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. A randomized clinical trial to assess the efficacy and safety of real-time continuous glucose monitoring in the management of type 1 diabetes in young children aged 4 to <10 years. *Diabetes Care*. 2012;35(2):204-10.

Référentiels sur la prise en charge du diabète et l'utilisation de la mesure en continu du glucose interstitiel

Consensus d'experts de la Société Francophone du Diabète, de la Société Française d'Endocrinologie et du Groupe EVADIAC : « Real-time continuous glucose monitoring (CGM) integrated into the treatment of type 1 diabetes: consensus of experts from SFD, EVADIAC and SFE » (2012)¹⁸

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

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

La gradation des recommandations est répartie sur 4 niveaux allant du *grade A* (preuve scientifique établie reposant sur des études de fort niveau de preuve) à *Accord pro* (Accord professionnel fort entre les membres du groupe de travail, en l'absence de preuve scientifique tirée de la littérature).

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

- L'adulte diabétique type 1 qui malgré un traitement et une prise en charge intensifiée (multi-injections ou pompes à insuline, éducation thérapeutique appropriée) et pratiquant une auto surveillance glycémique pluriquotidienne présente :
 - o une HbA_{1c} supérieure aux objectifs fixés par les recommandations françaises (www.has-sante.fr) (GRADE A) ;
 - o et/ou des hypoglycémies modérées non ressenties ou fréquentes en particulier nocturnes (GRADE B) ;
 - o et/ou des hypoglycémies sévères fréquentes (ACCORD PRO) ;
 - o en cours de grossesse ou préparation à une grossesse, des objectifs recommandés d'HbA_{1c} non atteints ou atteints au prix d'hypoglycémies modérées fréquentes (ACCORD PRO) ;
- Les enfants et adolescents diabétiques de type 1 ayant malgré un traitement et une prise en charge intensifiée :
 - o une HbA_{1c} supérieure aux objectifs fixés par les recommandations françaises (GRADE B)
 - o et/ou des hypoglycémies modérées non ressenties ou fréquentes, en particulier nocturnes (GRADE B)
 - o et/ou des hypoglycémies sévères (ACCORD PRO).

Recommandations de l'American Diabetes Association : « Standards of Medical Care in Diabetes » (2014)¹⁹

La gradation des recommandations est répartie sur 5 niveaux allant du grade A (Preuves issues d'essais contrôlés randomisés bien conduits et généralisables) au grade E (Consensus d'experts ou expérience clinique).

Ces recommandations précisent :

- La mesure en continu du glucose conjuguée à une insulinothérapie intensive peut être un outil pour diminuer l'HbA_{1c} de patients sélectionnés (âgés de 25 ans ou plus) et diabétiques de type 1 (Grade A)
- Bien que la preuve d'une diminution de l'HbA_{1c} soit moins forte chez les jeunes adultes, les adolescents et les enfants, la mesure en continu du glucose pourrait être utile dans ces groupes. Le succès de la thérapie est corrélé à l'observance de l'usage du dispositif (Grade C)

¹⁸ Real-time continuous glucose monitoring (CGM) integrated into the treatment of type 1 diabetes: consensus of experts from SFD, EVADIAC and SFE Diabetes Metab. 2012;38 Suppl 4:S67-83

¹⁹ American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2014. Diabetes Care. 2014;37:S14-S80.

- La mesure en continu du glucose pourrait être un outil s'ajoutant aux contrôles glycémiques capillaires chez les patients ayant des hypoglycémies asymptomatiques et/ou de fréquents épisodes d'hypoglycémie. (Grade E)

Consensus d'expert de l'International Society for Pediatric and Adolescent : « Consensus statement. Use of continuous glucose monitoring in children and adolescents » (2012)²⁰

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

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

04.1.1.3. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Cinq nouvelles études sont spécifiques de PARADIGM VEO. Deux d'entre elles sont comparatives et randomisées, deux sont non randomisée et une est observationnelle. La durée du suivi est comprise entre 5 semaines et 1 an.

Les études de Choudhary et al.²¹ et de Danne et al.²², sont prospectives, comparatives, non-randomisées et multicentriques. Elles ont évalué l'impact de la fonction d'arrêt de l'insuline (Low Glucose Suspend ou LGS) du système PARADIGM VEO. 31 patients adultes et 21 enfants diabétiques de type 1 ont été inclus et suivis respectivement durant 5 semaines et suivis durant 8 semaines.

Concernant l'étude de Choudhary, outre l'insuffisance de la description des patients inclus, la courte durée du suivi et le faible effectif sur lequel portent les analyses (7 patients) ne permettent pas d'interpréter ces résultats.

Concernant l'étude de Danne, l'évaluation repose sur le franchissement d'un seuil d'un critère biologique (glycémie estimée <70mg/dL) ; l'étude ne permet pas d'estimer le nombre d'épisodes d'hypoglycémies sévères évités, ni l'impact sur l'HbA_{1c}.

Compte tenu de ces éléments, les résultats des études n'ont pas été rapportés ici.

L'étude de Bergenstal et al.²³, (ASPIRE In-Home, voir résumé tabulé en annexe), contrôlée, randomisée et multicentrique. L'intérêt de la présence d'une fonction « arrêt hypo » a été évalué. 320 patients diabétiques de type 1 âgés de plus de 16 ans ont été inclus ; seuls les patients ayant validé la période de « run-in » (2 mois) ont été

²⁰ Moshe et al. Consensus statement. Use of continuous glucose monitoring in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*. 2012;13:215-228.

²¹ Choudhary P, Shin J, Wang Y, Evans ML, Hammond PJ, Kerr D, Shaw JA, Pickup JC, Amiel SA. Insulin pump therapy with automated insulin suspension in response to hypoglycemia: reduction in nocturnal hypoglycemia in those at greatest risk. *Diabetes Care*. 2011;34(9):2023-5.

²² Danne T, Kordonouri O, Holder M, Haberland H, Golembowski S, Remus K, Bläsing S, Wadien T, Zierow S, Hartmann R, Thomas A. Prevention of hypoglycemia by using low glucose suspend function in sensor-augmented pump therapy. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13(11):1129-34.

²³ Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, Bode BW, Meredith M, Slover RH, Ahmann AJ, Welsh JB, Lee SW, Kaufman FR; ASPIRE In Home Study Group. Threshold based insulin pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med*. 2013;369(3):224-32.

randomisés et analysés, soit 121 dans le groupe PARADIGM VEO et 126 patients dans le groupe PARADIGM REVEL 2.0 (pompe à insuline et moniteur en continu du glucose sans fonction « arrêt hypo »). Après la période de « run-in » de 2 mois, la durée d'étude a été de 3 mois.

Critère de jugement principal : deux critères sont désignés comme tels, la variation d'HbA_{1c} et la diminution de l'aire sous la courbe des hypoglycémies nocturnes.

La différence de variation de l'HbA_{1c} n'était pas significative entre la fin du « run-in » et l'évaluation à 3 mois.

La moyenne de l'aire sous la courbe des valeurs hypoglycémiques nocturnes était de 37,5% (IC non précisé) inférieure dans le groupe LGS ON, fonction « arrêt hypo » activée, par rapport au groupe LGS OFF, fonction « arrêt hypo » absente ($980 \pm 1\,200$ mg/dL.mn contre $1\,568 \pm 1\,995$ mg/dL.mn ; $p < 0,001$).

Les épisodes hypoglycémiques nocturnes (définis par un franchissement de seuil à 0,7g/L) ont été 31,8% (IC non précisé) moins fréquents dans le groupe LGS ON que dans le groupe LGS OFF ($1,5 \pm 1,0$ contre $2,2 \pm 1,3$ épisodes/patient.semaine).

Dans le groupe LGS ON, il n'y a pas eu d'évènement hypoglycémique sévère. Dans le groupe LGS OFF, il y a eu 4 évènements hypoglycémiques sévères chez 4 patients. La variation comparativement à la période précédant l'activation de la fonction « arrêt-hypo » n'est pas décrite.

Commentaires

Les patients analysés ont une HbA_{1c} moyenne dans chacun des groupes $<7,5\%$, seuil à partir duquel, en France, l'équilibre glycémique est considéré comme satisfaisant²⁴.

A 3 mois, l'utilisation de PARADIGM VEO dont la fonction « arrêt hypo » est activée est associée à la réduction de certains critères liés aux hypoglycémies, mais est sans impact sur le taux d'HbA_{1c} qui n'est pas significativement augmenté.

L'étude ne permet pas de déterminer si des épisodes d'hypoglycémie sévère ont été évités.

Etude de Ly et al.²⁵, comparative, randomisée, multicentrique (voir résumé tabulé en annexe), a comparé des patients traités par PARADIGM VEO et d'autres traités par pompe à insuline externe sans mesure en continu du glucose interstitiel. Ont été randomisés 95 patients (49 dans le groupe pompe et 46 dans le groupe PARADIGM VEO). Le suivi était de 6 mois.

Critère de jugement principal : incidence des hypoglycémies sévères et modérées

Le taux d'épisodes d'hypoglycémies modérées et sévères à l'inclusion en événements/100patients.mois est décrit comme étant significativement plus élevé dans le groupe PARADIGM VEO 129,6 [111,1 ; 150,3] que dans le groupe pompe 20,7 [13,8 ; 30].

A 6 mois, avec l'utilisation du modèle de Poisson à inflation de zéros, le rapport du taux d'incidence d'épisodes hypoglycémiques modérés et sévères /100patients.mois est de 3,6 [1,7 ; 7,5] $p < 0,001$ en faveur du groupe PARADIGM VEO ; les taux d'incidence sont de 34,2 [22,0 ; 53,3] dans le groupe pompe et de 9,5 [5,2 ; 17,4] dans le groupe PARADIGM VEO.

Pour les hypoglycémies sévères, en fin de suivi, le nombre d'épisodes a été de 6 dans le groupe pompe et de 0 dans le groupe PARADIGM VEO. Le rapport des taux d'incidence était de 1,5 [0,3 ; 2,7].

La différence de moyenne de l'HbA_{1c} à 6 mois demeure non significative.

²⁴ Guide : Affection de Longue Durée (ALD 8) – Diabète de type de type 1 de l'adulte. 2007. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ald8_guidemedecin_diabetetype1_revunp_vucd.pdf [Consulté le 16 juin 2014]

²⁵ Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. JAMA. 2013; 310:1240-7.

Commentaires

Les groupes ne sont pas comparables : il existe un déséquilibre entre les groupes à l'inclusion concernant les épisodes d'hypoglycémie sévère ou modérée dénombrés.

Les sujets inclus n'avaient pas tous eu d'hypoglycémies sévères lors de l'année précédant l'inclusion. La présence après l'inclusion de deux patients dont les données sont extrêmes peut être rattachée le cas échéant à des critères d'inclusion trop peu sélectifs ou une randomisation trop précoce.

Le faible nombre d'hypoglycémies sévères dénombrées lors du suivi (six dans un groupe et zéro dans l'autre) ne permet pas d'interpréter la différence du taux d'incidence de ces événements malgré l'ajustement réalisé lors de l'analyse statistique.

L'étude de Nørgaard K et al.²⁶, (Etude INTERPRET), étude observationnelle ayant pour objectif d'évaluer les variables qui sont associées à une amélioration de la gestion de la maladie chez les patients atteints de diabète de type 1 traités par PARADIGM VEO ou PARADIGM REAL-TIME depuis plus de 6 mois avant le début de l'étude. Ont été inclus 263 patients âgés en moyenne de 28 ans [1 ; 69]. Le suivi est d'un an.

Critère de jugement principal : non individualisé.

A l'inclusion le taux d'hémoglobine glyquée était $8,1 \pm 1,4\%$.

Chez les patients dont le taux de HbA_{1c} est supérieur ou égal à 8%, une diminution de ce taux de 0,43% (IC non précisé) est rapportée à 12 mois.

Comme facteurs associés à une amélioration du taux d'HbA_{1c} après 12 mois de suivi sont notamment identifiés l'âge > 24 ans et une utilisation du capteur de glucose $\geq 75\%$.

L'utilisation moyenne du capteur de glucose sur 12 mois était de 30% [0% ; 94%], et a diminué au cours du temps (37% les 3 premiers mois ; 27% les 3 derniers mois) ; les consignes de port du capteur n'étaient pas les mêmes pour tous les patients.

Commentaires

Les patients utilisateurs de PARADIGM VEO et de PARADIGM REAL-TIME ne sont pas différenciés. Les éléments ayant permis d'identifier des facteurs comme étant associés à une amélioration du taux d'HbA_{1c} ne sont pas rapportés dans l'étude.

Au total, avec un suivi de 6 mois (voir tableau page suivante), les données cliniques, notamment de l'étude SWITCH, rapportent chez l'adulte traité par pompe à insuline une amélioration de l'HbA_{1c} de l'ordre de 0,4-0,5% lorsque celle-ci est initialement supérieure à 8%. L'impact à long terme de cette variation sur la réduction des complications liées au diabète n'est pas décrit ; le nombre d'événements évités ou le retard de survenue de ceux-ci ne peuvent pas être estimés.

Plusieurs études rapportent un impact favorable de PARADIGM VEO sur la fréquence et la durée des hypoglycémies biologiques estimées à partir de la mesure en continu du glucose sans dégradation de l'HbA_{1c}. Néanmoins, la corrélation avec une amélioration des épisodes symptomatiques d'hypoglycémie n'est pas montrée.

Concernant le temps de port du capteur, plusieurs études rapportent que l'observance au port du capteur plus de 60 à 70% du temps est liée à l'efficacité rapportée chez les enfants comme chez les adultes.

L'ensemble des données disponibles a toutefois conduit plusieurs sociétés savantes à recommander l'emploi de la MCG chez l'adulte comme chez l'enfant, notamment lorsque le diabète n'est pas équilibré (une HbA_{1c} supérieure aux objectifs fixés) ou en raison de la survenue d'hypoglycémies fréquentes ou sévères.

²⁶ Nørgaard K, Scaramuzza A, Bratina N, Lalić NM, Jarosz-Chobot P, Kocsis G, Jasinskiene E, De Block C, Carrette O, Castañeda J, Cohen O. Routine sensor-augmented pump therapy in type 1 diabetes: the INTERPRET study. *Diabetes Technol Ther.* 2013;15(4):273-80.

ETUDES NON SPECIFIQUES IMPLIQUANT DIFFERENTS SYSTEMES DE MCG, DONT LE CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL PORTE SUR LA REDUCTION DE L'HbA_{1c} ET DONT LE SUIVI EST D'AU MOINS 6 MOIS

Etude	Effectif	Suivi	Résultat du critère principal
JDRF^{5#}	- 98 adultes - 110 adolescents - 114 enfants Chaque classe d'âge est randomisée en 2 bras : MCG et contrôle	6 mois	Adultes Différence significative en faveur du bras CGM avec - 0,53% ± 0,18% d'HbA _{1c} , p < 0,001.
Mauras et al.^{17 #}	Enfants de 4 à 10 ans - 74 dans le groupe MCG - 72 dans le groupe contrôle.	6 mois	Adolescents et enfants : Pas de différence entre les HbA _{1c} des deux bras A 6 mois, le critère de jugement principal (variation d'HbA _{1c} et absence d'hypoglycémie sévère) a été atteint par 13/69 patients du groupe MCG et 19/68 patients du groupe contrôle.

ETUDES NON SPECIFIQUES IMPLIQUANT PARADIGM REAL TIME (POMPE DE GENERATION ANTERIEURE DE PARADIGM VEO) DONT LE CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL PORTE SUR LA REDUCTION DE L'HbA_{1c} ET DONT LE SUIVI EST D'AU MOINS 6 MOIS :

Etude	Effectif	Suivi	Résultat du critère principal															
Raccach et al⁸ REAL TREND[#]	-55 patients traités par pompe + MCG (SAP) -60 patients traités par pompe seule (CSII)	6 mois	Variation entre l'inclusion et M6 <table><tr><th>Groupe SAP</th><th>Groupe CSII</th><th>P (intergroupe)</th></tr><tr><td>- 0,81 ± 1,09%</td><td>- 0,57 ± 0,94%</td><td>NS</td></tr><tr><td><0,001</td><td><0,001</td><td></td></tr></table> Pas de variation dans l'analyse en intention de traiter.	Groupe SAP	Groupe CSII	P (intergroupe)	- 0,81 ± 1,09%	- 0,57 ± 0,94%	NS	<0,001	<0,001							
Groupe SAP	Groupe CSII	P (intergroupe)																
- 0,81 ± 1,09%	- 0,57 ± 0,94%	NS																
<0,001	<0,001																	
Hermanides et al.⁶ EURYTHMICS[#]	-44 patients traités par pompe + MCG (SAP) -39 patients traités par multi injection (MDI)	1 an	<table><tr><th></th><th>SAP N =41</th><th>MDI N = 36</th><th>Différence</th><th>p</th></tr><tr><td>Inclusion</td><td>8,5 (0,9)</td><td>8,6 (0,9)</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>Semaine 26</td><td>7,2 (0,7)</td><td>8,5 (1,0)</td><td>-1,21 (-1,52 à -0,90)</td><td>< 0,001</td></tr></table>		SAP N =41	MDI N = 36	Différence	p	Inclusion	8,5 (0,9)	8,6 (0,9)	-	-	Semaine 26	7,2 (0,7)	8,5 (1,0)	-1,21 (-1,52 à -0,90)	< 0,001
	SAP N =41	MDI N = 36	Différence	p														
Inclusion	8,5 (0,9)	8,6 (0,9)	-	-														
Semaine 26	7,2 (0,7)	8,5 (1,0)	-1,21 (-1,52 à -0,90)	< 0,001														
Schmidt et al¹⁵ EURYTHMICS CONTINUATION**	24 patients issus du groupe SAP (voir ci-dessus)	2 ans de plus (3 ans au total)	En fin de suivi 16/24 patients utilisent encore la pompe externe et le monitoring du glucose interstitiel. Chez ces patients, le taux d'HbA _{1c} a augmenté de 7,0% à 7,3% (IC non précisés) entre 6 mois et 36 mois															
Bergental et al⁷ STAR3[*]	-247 patients traités par pompe + MCG (SAP) -248 patients traités par multi injections (MDI)	1 an	<table><tr><th>Groupe SAP</th><th>Groupe MDI</th><th>Différence</th><th>P</th></tr><tr><td>-0,8 ± 0,8%</td><td>-0,2 ± 0,9%</td><td>-0,6%</td><td>< 0,001</td></tr></table>	Groupe SAP	Groupe MDI	Différence	P	-0,8 ± 0,8%	-0,2 ± 0,9%	-0,6%	< 0,001							
Groupe SAP	Groupe MDI	Différence	P															
-0,8 ± 0,8%	-0,2 ± 0,9%	-0,6%	< 0,001															
Bergental et al²³ STAR-3 CONTINUATION**	- 204/216 patients du groupe SAP - 190/204 du groupe MDI (voir ci-dessus)	6 mois de plus (18 mois au total)	Pas de variation significative de l'HbA _{1c} dans le groupe SAP c'est-à-dire maintien à 18 mois de l'effet mesuré à 12 mois.															
Battelino et al.¹⁴ SWITCH[#]	- 77 dans la séquence Marche/Arrêt - 76 dans la séquence Arrêt/Marche	16 mois (6 mois par phase)	La différence d'HbA _{1c} entre les deux phases était de -0,43% (IC 95%, -0,32 à -0,55 ; p < 0,001) en faveur de la phase du groupe utilisant la mesure en continu du glucose.															

ETUDE SPECIFIQUE DONT LE CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL PORTE SUR LA REDUCTION DE L'HbA_{1c} ET DONT LE SUIVI EST D'AU MOINS 6 MOIS

Etude	Effectif	Suivi	Résultat du critère principal
Nørgaard K et al.²⁶ INTERPRET**	263 patients âgés en moyenne de 28 ans [1;69]	1 an	Pour les patients dont le taux de HbA _{1c} est supérieur ou égal à 8%, une diminution de ce taux de 0,43% (IC non précisé) est rapportée à 12 mois.

Etude comparative randomisée * Etude comparative non randomisée **Etude observationnelle

ETUDES SPECIFIQUES DONT LE CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL PORTE SUR LA REDUCTION DES HYPOGLYCEMIES ET DONT LE SUIVI EST D'AU MOINS 3 MOIS

Etude	Effectif	Durée du suivi	Résultat du critère principal
Bergenstal et al.²³ ASPIRE In-Home[#]	- 121 dans le groupe PARADIGM VEO - 126 dans le groupe pompe + MCG	5 mois (dont 2 mois de run-in)	Absence de différence de variation de l'HbA _{1c} Aire sous courbe des hypoglycémies nocturnes (moyenne) : LGS OFF : 980 ± 1 200 mg/dL.mn LGS ON : 1 568 ± 1 995 mg/dL.mn Différence = 37,5% (IC non précisé)
Ly et al.^{25#}	- 49 dans le groupe pompe seule - 46 dans le groupe PARADIGM VEO	6 mois	Taux d'incidence d'épisodes hypoglycémiques modérées et sévères /100patients en fin de suivi : - Pompe seule = 34,2 [22,0 ; 53,3] - PARADIGM VEO = 9,5 [5,2 ; 17,4] Rapport des taux d'incidence 3,6 [1,7 ; 7,5] en faveur de PARADIGM VEO

Etude comparative randomisée

04.1.1.4. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur indiquent que depuis sa commercialisation et jusqu'au 31 décembre 2013 :

- 3 événements indésirables ont été rapportés en France alors que 86 055 capteurs de glucose interstitiel en continu ENLITE et 185 kits transmetteur MINILINK ont été commercialisés.
- 3 événements indésirables ont été rapportés dans le reste de l'Union européenne alors que 629 495 capteurs de glucose interstitiel ENLITE et 5 925 kits transmetteur MINILINK ont été commercialisés.

Aucun événement indésirable grave n'a été imputable à ces événements.

Au total, au vu de l'ensemble des données disponibles, concernant les patients diabétiques de type 1 ayant un équilibre glycémique insuffisant ($HbA_{1c} \geq 8\%$) en dépit d'une insulinothérapie intensive bien conduite par pompe externe, une amélioration de l'HbA_{1c} de l'ordre de 0,4/0,5% est rapportée. Toutefois, aucune donnée ne permet d'évaluer l'impact de PARADIGM VEO (dont l'observance associée) sur les complications survenant à long terme. Concernant les patients diabétiques de type 1 ayant un risque de survenue d'hypoglycémies sévères, les données disponibles ne permettent pas d'évaluer l'impact de PARADIGM VEO sur la fréquence des événements évités ni sur les conséquences de ceux-ci. La diminution de la durée des hypoglycémies, montrée par les études, et le contrôle passif exercé par la pompe sur l'arrêt de la diffusion d'insuline (sous réserve du port du capteur) sont toutefois de nature à préserver le patient de la survenue d'hypoglycémies sévères.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

La MCG est un outil supplémentaire permettant à certains patients d'adapter leurs décisions thérapeutiques en particulier leurs doses d'insuline, mais ne permet pas de se substituer aux

mesures de glycémie capillaire. Tout ajustement thérapeutique nécessite au préalable une mesure de glycémie capillaire.

Le suivi systématique de l'HbA_{1c} est de 4 fois par an²⁷. La mesure de la glycémie veineuse à jeun en laboratoire d'analyses médicales, permettant le contrôle de l'ASG, est réalisée une fois par an.

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

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

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

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

La Commission constate notamment l'absence de données permettant de connaître l'impact à long terme de PARADIGM VEO en termes d'efficacité et de prévention des complications. Elle considère que les données disponibles sont insuffisantes pour établir l'intérêt de PARADIGM VEO pour

- les patients adultes et enfants ayant un diabète de type 1 et préalablement un équilibre glycémique insuffisant (HbA_{1c} ≥ 8%),
- les patients adultes ayant un diabète de type 1 à risque un risque d'hypoglycémies sévères (confirmé par la survenue préalable d'au moins 2 épisodes annuels),

en dépit d'une insulinothérapie intensive bien conduite par perfusion sous cutanée continue d'insuline (pompe externe) depuis plus de 6 mois et d'une autosurveillance glycémique pluriquotidienne (≥ 4/jour).

Au vu de l'impact des hypoglycémies sévères sur le développement cérébral l'enfant et des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt potentiel à PARADIGM VEO dans la prévention des hypoglycémies sévères chez les enfants ayant un diabète de type 1 à risque (confirmé par la survenue préalable d'au moins 2 épisodes annuels) en dépit d'une insulinothérapie intensive bien conduite par perfusion sous cutanée continue d'insuline (pompe externe) depuis plus de 6 mois et d'une autosurveillance glycémique pluriquotidienne (≥ 4/jour).

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

²⁷ ALD n°8. Diabète de type 1 chez l'adulte. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_419398/ald-n8-guide-medecin-sur-le-diabete-de-type-1-de-l-adulte-actualisation-juillet-2007

handicaps, d'incapacités, d'altération de la qualité de vie et d'augmentation de la mortalité chez les personnes atteintes. A court terme, les complications aiguës du diabète sont des urgences métaboliques (malaises voire coma) par hyperglycémie et acidocétose ou par hypoglycémie. La HAS recommande comme objectif thérapeutique une HbA_{1c} < 7,5%²⁸ dans le diabète de type 1, tout en limitant les risques d'hypoglycémies et en respectant la qualité de vie des patients.

Chez l'enfant, le diabète peut avoir des répercussions psychologiques affectant le sujet lui-même mais également ses parents. Les hypoglycémies sévères, outre les conséquences à court terme de ces événements, auraient un impact négatif sur le développement cérébral²⁹ sans toutefois qu'un lien soit établi avec une altération des facultés intellectuelles³⁰.

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

Les hypoglycémies sévères chez l'enfant sont susceptibles d'être à l'origine d'une dégradation marquée de la qualité de vie et du développement cérébral de l'enfant.

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Les résultats de l'enquête Entred 2007-2010³¹ ont permis d'estimer la population diabétique adulte à 2,4 millions en métropole. Parmi eux, 5,6 % ont un diabète de type 1, c'est-à-dire environ 134 000 patients. Avant 45 ans, plus de la moitié (54 %) ont un diabète de type 1. Dès 45 ans, le diabète de type 1 devient proportionnellement marginal par rapport à l'ensemble des patients diabétiques (8 % entre 45 et 54 ans, 3 % entre 55 et 64 ans, puis moins de 1 %).

Les enfants représenteraient environ 12 000 personnes atteintes selon l'étude Entred ; ils sont principalement diabétiques de type 1. La population totale diabétique de type 1 suivie est d'environ 146 000 patients.

Les complications sont les suivantes :

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

²⁸ 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
[Consulté le 25/08/2014]

²⁹ Perantie DC, Koller JM, Weaver PM, Lugar HM, Black KJ, White NH et al. Prospectively determined impact of type 1 diabetes on brain volume during development. Diabetes. 2011;60(11):3006-14.

³⁰ DCCT/EDIC Study Research Group, Jacobson AM, Musen G, Ryan CM, Silvers N, Cleary P et al., . Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. N Engl J Med. 2007;356(18):1842-52.

³¹ Résultats épidémiologiques principaux d'Entred-métropole <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete/Etudes-Entred/Etude-Entred-2007-2010/Resultats-epidemiologiques-principaux-d-Entred-metropole> [Consulté le 25/08/2014]

- Macrovasculaires :
Le diabétique est soumis à un risque important d'athérosclérose et de maladies cardiovasculaires. Ces dernières constituent une fois sur deux, la cause de décès d'un patient diabétique en France³².

L'enquête Entred rapporte également que 38% des diabétiques de type 1 de cet échantillon avaient une HbA_{1c} lors du dernier contrôle >8% ; par extrapolation à l'ensemble des diabétiques de type 1, ce sont 55 000 patients qui seraient en échec de contrôle métabolique de leur diabète.

Par ailleurs, une analyse réalisée par la HAS à partir des données de la CNAMTS concernant un échantillon représentatif de la population des bénéficiaires du régime général de l'Assurance maladie (Echantillon Généraliste des Bénéficiaires), estime que 23491 (IC95% [4800 ; 42200]) patients diabétiques de type 1 ont été traités en 2009 par une pompe à insuline portable.

04.2.3. IMPACT

Aucun dispositif de mesure en continu du glucose interstitiel n'est actuellement inscrit sur la LPPR. Ce type de dispositif médical constitue un outil complémentaire dans l'arsenal d'auto-surveillance du diabète. Il vient s'ajouter à la surveillance conventionnelle par glycémie capillaire mais ne s'y substitue pas. Cependant, les bénéfices à long terme de l'amélioration du contrôle du diabète et/ou de la réduction de la morbidité liée à celui-ci, ne sont pas quantifiés.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu de la gravité des conséquences de la survenue d'hypoglycémies sévères chez l'enfant, la Commission considère que PARADIGM VEO a un intérêt en santé publique.

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

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient l'indication suivante : *enfants ayant un diabète de type 1 et un risque d'hypoglycémies sévères (confirmé par la survenue préalable d'au moins 2 épisodes annuels) en dépit d'une insulinothérapie intensive bien conduite par perfusion sous cutanée continue d'insuline (pompe externe) depuis plus de 6 mois et d'une autosurveillance glycémique pluriquotidienne (≥ 4/jour).*

Le système PARADIGM VEO est destiné aux patients ayant reçu une éducation thérapeutique adaptée à leur pathologie et une formation initiale spécifique à l'emploi de ce dispositif.

Chez l'enfant, les hypoglycémies sévères sont définies comme un événement au cours duquel l'enfant a une modification de son état mental (symptômes neuroglucopéniques) et ne peut pas se traiter lui-même ; il est à moitié conscient, inconscient ou dans le coma (± convulsions) et peut nécessiter un traitement parentéral (glucagon ou glucose intraveineux).

Par ailleurs, la Commission estime que le Service Attendu est insuffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale dans les indications revendiquées suivantes :

³² La prévention des complications du diabète <http://www.sante-jeunesse-sports.gouv.fr/IMG/pdf/DPdiabete2.pdf> [Consulté le 25/08/2014]

- les patients adultes et enfants ayant un diabète de type 1 et préalablement un équilibre glycémique insuffisant ($HbA_{1c} \geq 8\%$),
- les patients adultes ayant un diabète de type 1 à risque d'hypoglycémies sévères (confirmé par la survenue préalable d'au moins 2 épisodes annuels), en dépit d'une insulinothérapie intensive bien conduite par perfusion sous cutanée continue d'insuline (pompe externe) depuis plus de 6 mois et d'une autosurveillance glycémique pluriquotidienne ($\geq 4/\text{jour}$).

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

La pompe PARADIGM VEO est soumise aux mêmes exigences que les autres pompes à insuline inscrites sur la LPPR.

Aucune prestation spécifique n'est nécessaire.

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Prescription :

La prescription du système PARADIGM VEO ainsi que la formation spécifique des patients et/ou de leur entourage à l'utilisation de ce traitement doivent être assurées par un centre pédiatrique initiateur de pompes au sens de l'arrêté du 17 juillet 2006³³. Le renouvellement peut être effectué par un pédiatre expérimenté en diabétologie du centre initiateur pédiatrique ou d'une structure pédiatrique travaillant en concertation avec le centre initiateur pédiatrique.

Formation initiale du patient

Avant prescription, la formation initiale spécifique du patient et/ou de son entourage à l'emploi de ce dispositif doit lui permettre d'acquérir la maîtrise de :

- l'insertion des capteurs ;
- la réalisation des calibrations ;
- l'utilisation et la programmation du moniteur (en particulier réglage des alarmes) ;
- l'interprétation et l'utilisation des informations fournies par le système PARADIGM VEO pour optimiser leur traitement.

Modalités de prise en charge :

Les modalités de prise en charge du système PARADIGM VEO devront permettre la mise à disposition dans le cadre d'une prescription de longue durée des éléments capteurs de glucose interstitiel en continu ENLITE (dont la durée de vie est de 6 jours) et kit transmetteur MINILINK, après une période initiale de test de 3 mois maximum.

³³ Arrêté du 17 juillet 2006 relatif à la modification de la nomenclature relative aux pompes à insuline externes, portables et programmables inscrites au chapitre 1er du titre 1er de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale. Publié au JORF du 25 août 2006.

Avant prescription à long terme, les modalités de prise en charge devront permettre la mise à disposition du système PARADIGM VEO pour une période initiale pouvant aller jusqu'à 3 mois maximum.

Cette période initiale inclut :

- une période d'essai d'une durée de 15 jours à 1 mois pour tout patient candidat au système PARADIGM VEO. Cette période doit permettre de sélectionner les patients motivés et capable d'utiliser le système PARADIGM VEO et de porter le capteur de glucose interstitiel en continu ENLITE selon :
 - o les critères de poursuite suivants :
 - l'adhésion du patient à la technique ;
 - l'utilisation suffisante du capteur de glucose interstitiel en continu ENLITE (temps d'utilisation minimal du capteur de 60%, en particulier la nuit) et observation régulière en temps réel des résultats.
 - o les critères d'arrêt suivants :
 - le choix du patient et/ou de son entourage ;
 - la mauvaise tolérance ;
 - le non-respect des consignes de calibration ;
 - le temps de port du capteur insuffisant ;
 - le non-respect des consignes de consultation de suivi ;
 - le non-respect du matériel.
- Pour les patients poursuivant l'utilisation du système PARADIGM VEO à l'issue de cette période d'essai, une évaluation à 3 mois doit être effectuée afin d'envisager ou non la poursuite de ce traitement. Cette évaluation se fonde sur les critères précédemment cités auxquels s'ajoute une évaluation clinique (hypoglycémies sévères) et paraclinique (HbA1c, temps passé au-dessus ou en-dessous des valeurs seuils fixées) au regard des objectifs fixés a priori.

Par la suite, une réévaluation, selon les mêmes critères qu'à trois mois, au moins annuelle devra être effectuée en vue du renouvellement de la prescription du système PARADIGM VEO. La dégradation de l'équilibre métabolique ou de la qualité de vie peuvent conduire à l'arrêt de l'utilisation du système.

Les modalités de renouvellement applicables à la pompe sont celles prévues pour les autres pompes à insuline prises en charges sur la LPPR.

Modalités d'utilisation :

Le système PARADIGM VEO ne se substitue pas aux mesures de glycémie capillaire : celles-ci doivent être effectuées pour assurer la calibration du dispositif et à chaque ajustement thérapeutique, soit au minimum 4 fois par jour.

La calibration du système doit être réalisée en vérifiant la glycémie capillaire 2 heures après l'insertion du capteur, puis une fois toutes les 12 heures.

Toute modification du traitement insulinaire doit s'effectuer en fonction des mesures obtenues à l'aide du lecteur de glycémie capillaire individuel et non selon les valeurs affichées par le système PARADIGM VEO.

Aucune astreinte 24h/24h n'est nécessaire en cas de défaillance du capteur de glucose interstitiel en continu ENLITE ou du kit transmetteur MINILINK. Le relais est pris par l'autosurveillance glycémique en attendant le remplacement du matériel.

Aucune maintenance préventive n'est nécessaire pour le capteur de glucose interstitiel en continu ENLITE ou le kit transmetteur MINILINK.

Concernant la pompe, les modalités prévues par l'arrêté du 17 juillet 2006³³ s'appliquent.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR(S) RETENU(S)

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

Le compareur retenu est l'insulinothérapie intensive bien conduite par perfusion sous cutanée continue d'insuline (pompe externe) depuis plus de 6 mois en association à une autosurveillance glycémique pluriquotidienne ($\geq 4/\text{jour}$).

06.2. NIVEAU(X) D'ASA

La Commission note qu'une réduction du temps passé en hypoglycémie sans dégradation de l'HbA1c a été montrée dans deux études. Toutefois, la Commission souligne que pour les hypoglycémies sévères, les données disponibles ne permettent pas d'évaluer l'impact de PARADIGM VEO (dont l'observance associée) sur la fréquence des événements évités ni sur les conséquences de ceux-ci.

Dans l'indication retenue, la Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service attendu (ASA V) du système PARADIGM VEO par rapport à une insulinothérapie intensive bien conduite par perfusion sous cutanée continue d'insuline (pompe externe) depuis plus de 6 mois et une autosurveillance glycémique pluriquotidienne ($\geq 4/\text{jour}$) associée.

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.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

08 POPULATION CIBLE

Les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas d'estimer la population cible de PARADIGM VEO. Une approche de la population rejointe des patients porteurs d'une pompe à insuline en échec thérapeutique a été privilégiée. Pour cela, une analyse a été réalisée à partir des données de consommation concernant l'ensemble des bénéficiaires de l'Assurance Maladie (Datamart de Consommation inter-régimes DCIR³⁴).

La sélection a porté sur les bénéficiaires remboursés pour au moins une pompe à insuline en 2012 (codes LPP 11213332). Une seconde sélection restreinte au diabétique de type 1 a été effectuée au travers du code CIM 10 associé à l'ALD (code CIM 10 E10).

Les résultats montrent qu'en 2012 30 398 diabétiques de type 1 étaient remboursés pour l'utilisation d'une pompe à insuline. Parmi eux, 5 215 (16%) étaient âgés de moins de 18 ans. On note une augmentation du nombre de patients sous pompe de l'ordre de 45 % entre

³⁴ Base de restitution regroupant toutes les données remboursées par les régimes obligatoires de l'Assurance Maladie avec un recul de 3 ans plus l'année en cours

2010 et 2012 (en 2010, il y avait 20 698 diabétiques de type 1 remboursés dont 3 566 avaient moins de 18 ans).

Une analyse complémentaire menée sur le forfait de formation initiale à l'utilisation d'une pompe à insuline (code LPP 1146183) a été réalisée entre 2010 et 2012 afin d'approcher l'âge d'initiation de mise sous pompe chez les diabétiques de type 1. Sur les 4 317 bénéficiaires diabétiques de type 1 ayant une formation initiale en 2012, il y a 1 028 (24%) enfants de moins de 18 ans. La répartition par âge chez les moins de 18 ans sur l'année 2012 est décrite dans le schéma ci-dessous. Les résultats doivent être interprétés avec précaution en raison d'une probable sous-estimation liée à la possibilité de formations hors interventions de prestataires de service (assurées dans certains établissements de soins).

Au total, les données ne permettent pas d'estimer la part des patients ayant une pompe à insuline et ayant au moins deux hypoglycémies sévères par an. La population susceptible d'utiliser PARADIGM VEO serait d'au maximum de 5 000 patients âgés de moins de 18 ans. Une incidence maximale de 1 000 patients par an est à prévoir en supposant que tous les patients mis sous pompe subissent au moins 2 hypoglycémies sévères par an.

La population cible ne peut être estimée. A titre informatif, la population rejointe des enfants traités par pompe à insuline est de 5000 patients ; une incidence maximale de 1000 patients par an est à prévoir.

ANNEXE

Référence	O'Connell MA, Donath S, O'Neal N et al. Glycaemic impact of patient-led use of sensor-guided pump therapy in type 1 diabetes: a randomized controlled trial. Diabetologia 2009; 52:1250-7.
Type de l'étude	Étude ouverte, comparative, randomisée, multicentrique
Date et durée de l'étude	Etude réalisée entre 2006 et 2008
Objectif de l'étude	Évaluer l'impact sur le contrôle glycémique de la mesure en continu du glucose interstitiel par rapport à la mesure de la glycémie capillaire chez des patients adultes et adolescents utilisant une pompe externe à insuline.
METHODE	
Critères de sélection	Age de 12 à 40 ans. Patient diabétique de type 1 diagnostiqué depuis plus d'un an. Insulinothérapie par pompe externe avec aptitude à utiliser un calculateur de bolus depuis au moins 3 mois. HbA1c $\leq$ 8,5%. Capacité réelle du patient à faire des autocontrôles glycémiques au moins 4 fois par jour. Patient avec un accès internet. Souhait et volonté d'utiliser un capteur de glucose sous-cutané pour au moins 70% du temps des 3 mois de l'étude. Les patients avec des problèmes médicaux pouvant interférer avec l'utilisation du système (problème de vue) ou des maladies prédisposant à des hypoglycémies (insuffisance surrénalienne) ou avec un antécédent d'hypoglycémie sévère sous insulinothérapie par pompe étaient exclus.
Cadre et lieu de l'étude	5 centres de prise en charge tertiaire du diabète pour adultes (2) et enfants (3) en Australie.
Produits étudiés	Groupe testé : PARADIGM REAL TIME (pompe externe à insuline, capteur de glucose, transmetteur) + lecteur de glycémie capillaire. Groupe contrôle : pompe externe à insuline + lecteur de glycémie capillaire. Les patients des 2 groupes ont porté un capteur de glycémie pendant 6 jours en aveugle pour disposer des valeurs à l'inclusion et en fin d'étude.
Critère de jugement principal	Temps passé dans la plage cible de glycémie 4-10 mmol/L en fin d'étude (mesure du glucose en continu par capteur durant 6 jours).
Critères de jugement secondaires	Évolution de l'HbA1c. % de patients ayant une HbA1c $\leq$ 7%. % de temps passé en hypoglycémie ($\leq$ 3,9 mmol/L) en fin d'étude ; % de temps passé en hyperglycémie ($\geq$ 10,1 mmol/L) en fin d'étude. Temps d'utilisation réel du capteur de glycémie. Exactitude des mesures par capteur de glucose en continu par rapport aux mesures par glycémie capillaire. Variabilité glycémique (méthode CONGA : Continuous Overlapping Net Glycaemic Action). Événements indésirables graves.
Taille de l'échantillon	Un nombre de 28 sujets par groupe était suffisant pour démontrer une différence (entre les 2 groupes) de 25% du temps passé dans la plage cible de glycémie 4-10 mmol/L en fin d'étude et en prenant comme hypothèses un écart type de 33%, un risque alpha de 5%, l'utilisation d'un test bilatéral et une puissance de 80%.

Méthode de randomisation	Randomisation centralisée et indépendante de la personne incluant.				
Méthode d'analyse des résultats	Critère principal : test t sur les valeurs finales ajustées sur les valeurs à l'inclusion. Critères secondaires : test t ajusté sur les valeurs basales et modèle de régression linéaire. L'exactitude des mesures par capteur de glucose en continu par rapport aux mesures par glycémie capillaire a été mesurée par différence relative absolue moyenne (MARD) et comparée par un test t.				
RESULTATS					
Nombre de sujets analysés	Soixante-deux (62) adultes et adolescents ont été randomisés : 31 dans chaque groupe. Cinq patients sont sortis d'essai dans le groupe testé [problème avec les alarmes (2) ; irritation cutanée (2) ; difficulté d'adhésion du transmetteur (1)] et deux dans le groupe contrôle [2 refus de porter le capteur en fin d'étude]. Tous les patients sortis d'essai étaient des adolescents.				
Durée du suivi	3 mois.				
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Les caractéristiques des patients à l'inclusion (moyenne (écart type) sauf si % précisé) figurent dans le tableau ci-dessous.				
		Groupe testé	Groupe contrôle		
	Effectif	31	31		
	Age (année) - Total	23,4 (8,6)	23,0 (8,1)		
	13-19 ans	16 (52%)	16 (52%)		
	> 19-40 ans	15 (48%)	15 (48%)		
	Sexe (F)	22 (71%)	22 (71%)		
	Durée du diabète (année) - Total	11,1 (7,6)	9,2 (7,2)		
	13-19 ans	7,7 (4,6)	5,0 (3,1)		
	> 19-40 ans	14,7 (8,7)	13,8 (7,6)		
	Durée d'utilisation de la pompe externe à insuline (année)	2,4 (2,0)	1,9 (1,6)		
	Dose totale d'insuline journalière (U/kg/jour)	0,72 (0,22)	0,69 (0,22)		
	HbA1c (%)	7,3 (0,6)	7,5 (0,7)		
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Le pourcentage de temps passé dans la plage cible de glycémie 4-10 mmol/L a diminué dans chacun des groupes ; la différence entre les 2 groupes n'est pas significative.				
		Inclusion	A 3 mois	NS	
	Groupe testé	62,1 ± 12,5%	57,2 ± 11,3%		
	Groupe contrôle	58,0 ± 9,4%	53,9 ± 15,0%		
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Évolution HbA1C et pourcentages de temps passé en hypoglycémie (≤ 3,9 mmol/L) et en hyperglycémie (≥ 10,1 mmol/L) :				
		Groupe testé N = 26	Groupe contrôle N = 29	Différence	p
	Inclusion				
	HbA1c %	7,3 (0,6)	7,5 (0,7)	-	-
	% temps ≤ 3,9mmol/L	9,3 (5,9)	10,3 (7,6)	-	-
	% temps ≥ 10,1mmol/L	28,6 (13,5)	31,7 (13,0)	-	-
	Fin d'étude				
	HbA1c %	7,1 (0,8)	7,8 (0,9)	-0,43 (-0,19 ; -0,75)	0,009
	% temps ≤ 3,9mmol/L	9,2 (8,7)	9,1 (6,9)	0,54 (-3,48 ; 4,55)	NS
	% temps ≥ 10,1mmol/L	33,6 (12,7)	37,0 (17,3)	-2,18 (-10,0 ; 5,69)	NS

	<u>Exactitude des mesures par capteur de glucose en continu par rapport aux mesures par glycémie capillaire :</u> 3459 mesures appariées par capteur de glucose en continu et par glycémie capillaire ont été enregistrées sur les périodes de 6 jours précédant l'inclusion et la fin de suivi. La médiane et la moyenne de MARD étaient de 8,6% et 13,3%. <u>Variabilité de la glycémique :</u> L'analyse n'a pas montré de différence statistiquement significative entre les 2 groupes sur la variabilité glycémique (méthode CONGA). <u>Temps d'utilisation réel du capteur de glycémie</u> 11/26 patients du groupe testé ont eu une observance de leur capteur $\geq 70\%$ du temps. En fin d'étude l'HbA1C était de 6,7% pour les patients ayant une bonne observance contre 7,4% pour les autres. Après ajustement sur les valeurs initiales, la variation d'HbA1c est de 0,51 points (IC95% 0,04-0,98 ; p = 0,04).
Evénements indésirables	Aucun épisode d'hypoglycémie ou d'acidocétose n'a été rapporté. Un patient du groupe testé a été hospitalisé pour une dépression. Des problèmes mécaniques sont survenus chez 5 patients dans le groupe testé : 1 dysfonctionnement de pompe et 4 problèmes sur le transmetteur.

Référence	Etude SWITCH Battelino T, Conget I, Olsen B et al. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. Diabetologia. 2012 ; 55:3155-62.
Type de l'étude	Étude ouverte, comparative, en cross-over, multicentrique.
Date et durée de l'étude	Le recrutement a eu lieu de janvier 2008 à juillet 2010.
Objectif de l'étude	Évaluer l'impact sur le contrôle glycémique de la mesure du glucose en continu par rapport à la mesure par glycémie capillaire chez des patients adultes et enfants utilisant une pompe externe à insuline.
METHODE	
Critères de sélection	Age de 6 à 70 ans. Patient diabétique de type 1 diagnostiqué depuis plus d'un an. HbA1c comprise entre 7,5% et 9,5%. Insulinothérapie par pompe externe depuis au moins 6 mois. Patient naïf à l'utilisation de la mesure du glucose en continu. Patient ayant des connaissances sur la prise en charge du diabète évalué par questionnaire à réponses à choix multiples. Patients ayant plus de 3 épisodes d'hypoglycémie sévère dans les 12 derniers mois, des antécédents d'hypoglycémies non ressenties, une maladie chronique ou un traitement pouvant interférer avec le diabète, ne pouvaient pas être inclus.
Cadre et lieu de l'étude	8 centres (4 pour adultes et 4 pour enfants) en Europe.
Produits étudiés	Groupe testé, en phase MARCHE (M) : système PARADIGM REAL-TIME (pompe externe à insuline, capteur de glucose, transmetteur) en position MARCHE pour le capteur de glucose et le transmetteur pour une période de 6 mois. Groupe contrôle en phase ARRÊT (A) : même dispositif mais en position ARRÊT pour le capteur de glucose et le transmetteur pour une période de 6 mois. Les 2 phases étaient séparées par une phase 4 mois.
Critère de jugement principal	Différence du taux d'HbA1c à la fin de la première séquence de 2 phases de mois (MARCHE ou ARRÊT du capteur de glucose).
Critères de jugement secondaires	<u>Efficacité :</u> - Glycémie moyenne sur 24h ; - Aire sous la courbe de la glycémie (24h) ; - Temps passé en hypoglycémie (< 3,9 mmol/L) en fin d'étude ; - Temps passé en hyperglycémie (> 10,0 mmol/L) en fin d'étude ; - Temps passée en glycémie normale (3,9 à 10 mmol/L) ; - Variabilité glycémique (méthode de la moyenne des excursions glycémiques) ; - Temps d'utilisation du capteur et impact sur l'HbA1c. <u>Tolérance :</u> - Événements indésirables graves ; - Événements indésirables ; - Hypoglycémies sévères.
Taille de l'échantillon	Un nombre total de 160 sujets était suffisant pour démontrer une différence à la fin des 2 phases, de 0,3% sur le taux d'HbA1c et en prenant comme hypothèses un écart type de 1,0%, un risque alpha de 5%, l'utilisation d'un test t apparié bilatéral, un taux d'arrêt prématuré d'étude de 20% et une puissance de 90%.

Méthode de randomisation	La randomisation était stratifiée selon l'âge des patients (6-18 ans et 19-70 ans). La randomisation déterminait la séquence M/A ou A/M.																																																								
Méthode d'analyse des résultats	Critère principal : analyse de covariance en prenant l'effet période et l'effet patient comme effets aléatoires et la valeur basale de chaque phase comme covariable. L'analyse principale a été faite en ITT en gérant les données manquantes par LOCF. Les effets séquence (séquence A/M <i>versus</i> M/A) et période (période M0-M6 <i>versus</i> période M10-M16) ont été testés pour vérifier la pertinence de l'analyse en cross-over. Les critères secondaires ont été aussi analysés par analyse de variance.																																																								
RESULTATS																																																									
Nombre de sujets analysés	153 patients randomisés : 77 dans la séquence Marche/Arrêt et 76 dans la séquence Arrêt/Marche. 15 patients sont sortis d'essai : - 7 dans la séquence M/A (2 déviations majeures et 5 incapacités du patient à utiliser le dispositif) ; - 8 dans la séquence A/M (2 déviations majeures et 4 incapacités du patient à utiliser le dispositif, 2 raisons personnelles).																																																								
Durée du suivi	16 mois. Chacune des 2 phases du cross-over dure 6 mois.																																																								
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Dans une phase de « run-in », tous les patients ont utilisé un lecteur de glycémie capillaire et une pompe externe à insuline capable d'intégrer un capteur de glucose et un transmetteur. Puis, les patients ont été randomisés pour recevoir le système PARADIGM REAL-TIME, soit en position MARCHE ou ARRÊT pour le capteur de glucose et le transmetteur pour une période de 6 mois. Enfin, après une période de 4 mois de « washout », ils ont reçu l'autre alternative. Tous les patients ont porté pendant 2 semaines un capteur de glucose (GUARDIAN REAL-TIME) en aveugle avant la randomisation, avant le cross-over, et avant chaque visite (soit toutes les 6 semaines). Pendant la phase de « washout » de 4 mois et pendant la phase ARRÊT, les patients adaptaient leur traitement insulinique en fonction des mesures de la glycémie capillaire. Les caractéristiques des patients à l'inclusion (moyenne (écart type) sauf si % précisé) figurent dans le tableau ci-dessous. Ils sont décrits selon la séquence de traitements et leur âge. <table><tr><th></th><th>Seq M/A Tous</th><th>Seq M/A Adultes</th><th>Seq. M/A Enfants</th><th>Seq A/M Tous</th><th>Seq A/M Adultes</th><th>Seq. A/M Enfants</th></tr><tr><td>N</td><td>76</td><td>41</td><td>35</td><td>77</td><td>40</td><td>37</td></tr><tr><td>Age ans</td><td>28 (17)</td><td>42 (11)</td><td>12 (3,2)</td><td>28 (16)</td><td>42 (10)</td><td>12 (3,6)</td></tr><tr><td>Sexe (M)</td><td>37 (49%)</td><td>20 (49%)</td><td>17 (49%)</td><td>42 (54%)</td><td>18 (45%)</td><td>24 (65%)</td></tr><tr><td>BMI (Kg/m²)</td><td>24 (4,5)</td><td>26 (3,2)</td><td>20 (4,0)</td><td>23 (5,0)</td><td>25 (3,3)</td><td>21 (3,3)</td></tr><tr><td>Durée Diabète (ans)</td><td>14 (10)</td><td>21 (8,9)</td><td>6,3 (3,1)</td><td>16 (12)</td><td>24 (11)</td><td>7,4 (4,1)</td></tr><tr><td>Durée CSII* (ans)</td><td>5,1 (4,1)</td><td>6,4 (4,8)</td><td>3,5 (2,2)</td><td>5,0 (4,2)</td><td>6,3 (5,3)</td><td>3,5 (1,7)</td></tr><tr><td>HbA1c (%)</td><td>8,5 (0,6)</td><td>8,4 (0,6)</td><td>8,5 (0,6)</td><td>8,3 (0,7)</td><td>8,1 (0,5)</td><td>8,6 (0,7)</td></tr></table> *CSII: insulinothérapie par perfusion sous-cutanée d'insuline (par pompe externe).		Seq M/A Tous	Seq M/A Adultes	Seq. M/A Enfants	Seq A/M Tous	Seq A/M Adultes	Seq. A/M Enfants	N	76	41	35	77	40	37	Age ans	28 (17)	42 (11)	12 (3,2)	28 (16)	42 (10)	12 (3,6)	Sexe (M)	37 (49%)	20 (49%)	17 (49%)	42 (54%)	18 (45%)	24 (65%)	BMI (Kg/m²)	24 (4,5)	26 (3,2)	20 (4,0)	23 (5,0)	25 (3,3)	21 (3,3)	Durée Diabète (ans)	14 (10)	21 (8,9)	6,3 (3,1)	16 (12)	24 (11)	7,4 (4,1)	Durée CSII* (ans)	5,1 (4,1)	6,4 (4,8)	3,5 (2,2)	5,0 (4,2)	6,3 (5,3)	3,5 (1,7)	HbA1c (%)	8,5 (0,6)	8,4 (0,6)	8,5 (0,6)	8,3 (0,7)	8,1 (0,5)	8,6 (0,7)
	Seq M/A Tous	Seq M/A Adultes	Seq. M/A Enfants	Seq A/M Tous	Seq A/M Adultes	Seq. A/M Enfants																																																			
N	76	41	35	77	40	37																																																			
Age ans	28 (17)	42 (11)	12 (3,2)	28 (16)	42 (10)	12 (3,6)																																																			
Sexe (M)	37 (49%)	20 (49%)	17 (49%)	42 (54%)	18 (45%)	24 (65%)																																																			
BMI (Kg/m²)	24 (4,5)	26 (3,2)	20 (4,0)	23 (5,0)	25 (3,3)	21 (3,3)																																																			
Durée Diabète (ans)	14 (10)	21 (8,9)	6,3 (3,1)	16 (12)	24 (11)	7,4 (4,1)																																																			
Durée CSII* (ans)	5,1 (4,1)	6,4 (4,8)	3,5 (2,2)	5,0 (4,2)	6,3 (5,3)	3,5 (1,7)																																																			
HbA1c (%)	8,5 (0,6)	8,4 (0,6)	8,5 (0,6)	8,3 (0,7)	8,1 (0,5)	8,6 (0,7)																																																			
Résultats inhérents au critère de jugement principal	À la fin de la phase MARCHE du capteur, l'HbA1c était à 8,04% et à 8,47% à la fin de la phase ARRÊT. La différence était de -0,43% (IC 95%, -0,32 à -0,55 ; p < 0,001) en faveur de la phase MARCHE. La différence était de -0,46% (IC 95%, -0,26 à -0,66) pour les enfants et adolescents et de -0,41% (IC 95%, -0,28 à -0,53) pour les adultes. Les effets séquence et période étaient non statistiquement significatifs (p = 0,129 et p = 0,9503) rendant valide la comparaison à la fin des 2 phases.																																																								
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Glycémie moyenne sur 24h : 8,82 mmol/L (médiane) dans la phase MARCHE <i>versus</i> 9,44 mmol/L dans la phase ARRÊT (p < 0,001).																																																								

	Aire sous la courbe (AUC) en fonction de différentes plages cibles de glycémie sur 24h :			
	Médiane (interquartile)	Phase MARCHE	Phase ARRÊT	p
	AUC < 3,9 mmol/L/24h	41 (15-113)	71 (20-195)	< 0,001
	AUC > 10,0 mmol/L/24h	4039 (2304-7665)	6097 (3731-9829)	< 0,001
	AUC > 13,9 mmol/L/24h	722 (210-2043)	1362 (548-3242)	< 0,001
	<u>Temps passé en hypoglycémie (< 3,9 mmol/L) en fin d'étude :</u>			
	19 minutes/jour (médiane) dans la phase MARCHE <i>versus</i> 31 minutes (médiane) dans la phase ARRÊT (p = 0,009).			
	<u>Temps passé en hyperglycémie (> 10,0 mmol/L) en fin d'étude :</u>			
	348 minutes/jour (médiane) dans la phase MARCHE <i>versus</i> 429 minutes (médiane) dans la phase ARRÊT (p < 0,001).			
	<u>Temps passé en glycémie normale (3,9 à 10 mmol/L) en fin d'étude :</u>			
Evénements indésirables	774±232 minutes/jour (moyenne) dans la phase MARCHE <i>versus</i> 669±208 minutes (moyenne) dans la phase ARRÊT (p < 0,001).			
	<u>Variabilité glycémique (méthode de la moyenne des excursions glycémiques) en fin d'étude :</u>			
	Elle était de 4,61 mmol/L dans la phase MARCHE et de 5,05 dans la phase ARRÊT (p = 0,6075).			
	<u>Temps d'utilisation du capteur :</u>			
		Moyenne	Médiane	
	Tous patients	80	84	
	Adultes	73	78	
	Enfants/adolescents	86	89	
	La baisse d'HbA1C était plus faible chez les patients qui avaient une utilisation du capteur de moins de 70% du temps (-0,24 ± 0,11%) par rapport à ceux qui l'utilisaient plus de 70% du temps (-0,51 ± 0,07%).			
	4 épisodes d'hypoglycémie sévère sont survenus dans la phase MARCHE et 2 dans la phase ARRÊT. Le nombre d'autocontrôle de glycémie capillaire < 3,9 mmol/L était de 7,3 ± 5,5 dans la phase MARCHE et de 7,0 ± 5,7 dans la phase ARRÊT (p = 0,62). Deux épisodes acidocétosiques ont été rapportés pendant la phase MARCHE et 4 dans la phase ARRÊT. 178 événements indésirables non graves ont été rapportés (80 en phase MARCHE et 78 en phase ARRÊT).			

Référence	Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, Bode BW, Meredith M, Slover RH, Ahmann AJ, Welsh JB, Lee SW, Kaufman FR; <u>ASPIRE In-Home Study</u> Group. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. N Engl J Med. 2013 Jul 18;369(3):224-32.
Type de l'étude	Contrôlée, randomisée et multicentrique.
Date et durée de l'étude	Décembre 2011 à Juin 2013
Objectif de l'étude	Evaluer en fonction de la présence ou non de la fonction « Arrêt Hypo », la thérapie par le système PARADIGM VEO chez les patients ayant des hypoglycémies nocturnes.
METHODE	
Critères de sélection	<u>Principaux critères d'inclusion :</u> - Âgés de 16 à 70 ans ; - Diabétiques de type 1 de plus de 2 ans ; - Avec une HbA1C entre 5,8% à 10% ; - Utilisateurs d'une pompe à insuline depuis plus de 6 mois. <u>Principaux critères d'exclusion :</u> - Plus d'un épisode hypoglycémique sévère (résultant d'un coma, de convulsions ou d'une assistance médicale) dans les 6 mois précédents ; - Patiente enceinte ; - Diagnostic de maladie vasculaire, thyroïdienne ou rénale chronique dans les 12 mois précédents ; - Hospitalisation ou séjour aux urgences pour des symptômes liés à un diabète non contrôlé dans les 6 mois précédents ; - Maladie des globules rouges affectant l'hémoglobine glyquée.
Cadre et lieu de l'étude	Centres initiateurs situés aux Etats-Unis.
Produits étudiés	Groupe Test (LGS ON) : PARADIGM VEO Groupe contrôle (pas de LGS) PARADIGM REVEL 2.0 Les capteurs utilisés étaient ENLITE
Critère de jugement principal	Variation du taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) entre la randomisation et la fin de l'étude.
Critères de jugement secondaires	- Fréquence, durée et sévérité des hypoglycémies nocturnes (entre 22h et 08h) mesurées par mesure de l'aire sous la courbe (AUC). - Pourcentage des mesures par capteur de glucose < 70mg/dL ; - Taux d'évènements hypoglycémiques ; - Caractéristiques des événements « Arrêt Hypo » automatique ; - La mesure de la qualité de vie (questionnaires Hypoglycemia Fear Survey et EQ-5D avant la randomisation et à la fin de l'étude) ; - Les mesures liées au traitement.
Taille de l'échantillon	Calcul a priori de l'échantillon non décrit.
Méthode de randomisation	Pour être admissible à la randomisation, les patients devaient porter les capteurs ENLITE au moins 80% du temps et devaient avoir eu au moins deux évènement hypoglycémiques nocturnes au cours de la phase de « run-in ». Les patients ont alors été randomisés pour recevoir la thérapie standard sans la fonction « Arrêt Hypo » (groupe LGS ON) ou la thérapie avec la fonction « Arrêt Hypo » (groupe LGS OFF).

Méthode d'analyse des résultats	Les résultats ont été analysés en intention de traiter pour les patients ayant validé le run-in. Pour le critère de jugement principal lié à la variation d'HbA1c, un modèle de régression linéaire a été utilisé avec une limite supérieure de confiance de 97,5% et une marge de non-infériorité prédéfinie de 0,4%. Les valeurs de l'aire sous la courbe ont été analysées à l'aide d'échelles logarithmiques et transformées, puis estimées et comparées au moyen d'un test de supériorité avec un niveau de signification unilatéral de 0,025.		
RESULTATS			
Nombre de sujets analysés	320 ont été inclus en phase de « run-in ». Parmi eux, 73 ne remplissaient pas les critères de poursuite de l'étude (16 abandons et 57 insuffisances d'observance ou d'hypoglycémie) Au final, 247 patients ont donc été randomisés : - n = 121 dans le groupe LGS ON ; - n = 126 dans le groupe LGS OFF. 7 patients sont sortis d'étude : 3 n'ont pas respecté le protocole, 2 ont refusé d'utiliser les fonctionnalités du dispositif étudié, 1 avait des raisons personnelles, et 1 a eu des vertiges.		
Durée du suivi	L'étude avait une phase de « run-in » de 2 semaines, qui pouvait être répétée, et une phase de suivi de 3 mois.		
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Les patients du groupe LGS ON (n = 121) ont utilisé la pompe PARADIGM VEO avec un seuil d'alerte du capteur de glucose programmé à < 70 mg/dL. Après la phase de « run-in », le réglage pouvait varier de 70 mg/dL à 90 mg/dL. Les patients du groupe LGS OFF (n = 126) ont continué à utiliser la pompe PARADIGM REVEL 2.0 (utilisée par tous durant la phase de « run-in »).		
	Caractéristiques	Groupe LGS ON (n = 121)	Groupe LGS OFF (n = 126)
	Age moyen (variation)	41,6 ± 12,8 (16-69)	44,8 ± 13,8 (16-70)
	Durée de diabète (an)	27,1 ± 12,5	26,7 ± 12,7
	Hommes (%)	38	39,7
	Poids (kg)	79,6 ± 15,9	79,1 ± 15,1
	Indice de masse corporelle	27,6 ± 4,7	27,1 ± 4,3
	Hémoglobine glyquée à la randomisation (%)	7,26 ± 0,71	7,21 ± 0,77
Résultats inhérents au critère de jugement principal	La moyenne ± écart-type du taux d'hémoglobine glyquée à 3 mois était de 7,24 ± 0,67% dans le groupe LGS ON et de 7,14 ± 0,77% dans le groupe LGS OFF. La moyenne ± écart-type de l'évolution du taux d'hémoglobine glyquée depuis la randomisation jusqu'à la fin de l'étude était similaire dans le groupe LGS ON (0,00 ± 0,44%) et dans le groupe LGS OFF (-0,04 ± 0,42%). La différence entre les groupes était de 0,05% (IC95% [-0,05% ; 0,15%]). La limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% pour la différence d'évolution du taux d'hémoglobine glyquée était inférieure à la marge de non-infériorité prédéfinie de 0,4%.		
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	<u>Critères de jugement lié à l'hypoglycémie :</u> La moyenne de l'aire sous la courbe des événements hypoglycémiques nocturnes était de 37,5% inférieure dans le groupe LGS ON par rapport au groupe LGS OFF (980 ± 1 200 mg/dL×min contre 1 568 ± 1 995 mg/dL×min ; p < 0,001). Les épisodes hypoglycémiques nocturnes ont été 31,8% moins fréquent dans le groupe LGS ON que dans le groupe LGS OFF (1,5 ± 1,0 contre 2,2 ± 1,3 patients-semaines ; p < 0,001). Les pourcentages des valeurs nocturnes du capteur de glucose de moins de 50 mg/dL, de 50 à moins de 60 mg/dL, et de 60 à moins de 70 mg/dL ont été significativement		

	réduits dans le groupe LGS ON (p < 0,001 pour chaque plage). <table><tr><th>Plage</th><th>Groupe LGS ON</th><th>Groupe LGS OFF</th></tr><tr><td>< 50mg/dL</td><td>1,2%</td><td>2,8%</td></tr><tr><td>50 à < 60mg/dL</td><td>1,8%</td><td>3,1%</td></tr><tr><td>60 à < 70mg/dL</td><td>3,0%</td><td>4,1%</td></tr><tr><td>Total</td><td>6,0%</td><td>10,0%</td></tr></table> <u>Événements « Arrêt Hypo » automatique :</u> Le nombre d'évènement moyen/patient était de 2,08 par jour et de 0,77 dans l'intervalle de nuit (22h – 08h). La durée médiane des événements nocturnes était de 11,9 minutes (IC non précisé). Pour 96,9% des événements, l'alarme de la fonction « Arrêt Hypo » automatique a été fixée à 70 mg/dL. La fonction a été activée dans 85,5% des cas. Suite aux 1 438 épisodes nocturnes lors desquels le système a été suspendu pendant 2 heures, la moyenne des valeurs du capteur de glucose était de 92,6 ± 40,7 mg/dL, selon la distribution suivante : - 33,1% inférieur à 70 mg/dL ; - 64,8% entre 70 mg/dL et 200 mg/dL ; - 2,2% supérieur à 200 mg/dL. Deux heures après la reprise (fin de l'« Arrêt Hypo »), la moyenne des valeurs du capteur de glucose était de 168 ± 64,6 mg/dl, selon la distribution suivante : - 3,9% inférieur à 70 mg/dL ; - 70,2% entre 70 mg/dL et 200 mg/dL ; - 26,0% supérieur à 200 mg/dL. L'ingestion de nourriture n'est pas documentée. <u>Mesure de la qualité de vie et variable liée au traitement :</u> Les scores du questionnaire EQ-5D n'ont montré aucune différence entre les groupes. Il n'y avait pas de différence significative dans le dosage d'insuline (totale, basal et bolus), ni dans les autres paramètres du capteur, ou de variation de poids. Le nombre de mesures glycémiques capillaires journalières est passé du début à la fin d'étude de 6,2 à 5,6 dans le groupe LGS ON et de 5,9 à 5,3 dans le groupe LGS OFF, respectivement. Dans le groupe LGS ON, il n'y a pas eu d'évènement hypoglycémique sévère. Dans le groupe LGS OFF, il y a eu 0,13 évènements hypoglycémiques sévères par patient par an (soit 4 évènements hypoglycémiques sévères chez 4 patients).	Plage	Groupe LGS ON	Groupe LGS OFF	< 50mg/dL	1,2%	2,8%	50 à < 60mg/dL	1,8%	3,1%	60 à < 70mg/dL	3,0%	4,1%	Total	6,0%	10,0%
Plage	Groupe LGS ON	Groupe LGS OFF														
< 50mg/dL	1,2%	2,8%														
50 à < 60mg/dL	1,8%	3,1%														
60 à < 70mg/dL	3,0%	4,1%														
Total	6,0%	10,0%														
Evénements indésirables	Aucun épisode d'acidocétose diabétique n'a eu lieu. Les cétones urinaires matinales étaient indétectables dans 94,8% des cas et des taux importants de cétones étaient présents dans 0,2% des cas dans le groupe LGS ON. Dans le groupe LGS OFF, les cétones étaient indétectables dans 96,2% des cas et des taux importants de cétones étaient présents dans 0,2% des cas. Les taux moyen de cétone dans le sang étaient similaires dans les deux groupes (0,31 et 0,28 mmol/L, respectivement). Il n'y a pas eu de décès ou d'évènements graves liés au dispositif. Il y a eu 19 évènements indésirables liés au dispositif ou à la procédure au cours de l'étude.															

Référence	Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. JAMA. 2013; 310:1240-7.
Type de l'étude	Étude comparative, randomisée, multicentrique
Date et durée de l'étude	Recrutement de décembre 2009 à janvier 2012
Objectif de l'étude	Déterminer l'incidence des hypoglycémies sévères et modérées lors de l'utilisation du système PARADIGM VEO rapport au traitement par pompe externe à insuline seule pendant 6 mois.
MÉTHODE	
Critères de sélection	• Age de 4 à 50 ans, • Diabète de type 1 depuis au moins 1 an, • Traitement par pompe externe à insuline depuis au moins 6 mois • HbA1c $\leq$ 8,5% • Perception altérée des hypoglycémies. Le niveau des hypoglycémies non-ressenties a été déterminé à l'aide du questionnaire modifié de Clarke³⁵. Un score minimum de 4, correspondant à des facultés affaiblies de la perception des hypoglycémies, était requis. Les femmes enceintes ont été exclus.
Cadre et lieu de l'étude	Centres hospitaliers australiens adultes et pédiatriques..
Produits étudiés	Groupe testé (PARADIGM VEO) : système PARADIGM VEO Groupe contrôle (CSII) : pompe externe à insuline. Tous les patients avaient le même objectif glycémique.
Critère de jugement principal	Incidence combinée des hypoglycémies sévères (convulsions ou coma) et modérées (épisode requérant l'assistance d'un tiers pour administrer un traitement).
Critères de jugement secondaires	- incidence des hypoglycémies sévères ; - incidence des hypoglycémies modérées ; - évolution de l'HbA1c ; - temps passé en hypoglycémie (sur les périodes de 6 jours) au seuil de 70 et 60 mg/dL ; - score hypoglycémies non-ressenties (HUS - Hypoglycemia unawareness score selon score de Clarke modifié) ; - % utilisation du capteur de glucose ; - réponses hormonales de contre-régulation à l'hypoglycémie (épinéphrine) par utilisation du test de clamp hypoglycémique hyper-insulinique.
Méthode de calcul de la taille de l'échantillon	Un nombre 38 patients par groupe était suffisant pour démontrer une réduction de 50% de l'incidence des hypoglycémies (en événement/100 patients-mois) du groupe testé par rapport au groupe contrôle en considérant un risque alpha de 5% et une puissance de 80%. Ce nombre est porté à 50 par groupe pour anticiper un taux d'arrêt prématuré d'étude de 24%.

³⁵ Clarke WL1, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Julian D, Schlundt D, Polonsky W.Reduced awareness of hypoglycemia in adults with IDDM. A prospective study of hypoglycemic frequency and associated symptoms. Diabetes Care. 1995 Apr;18(4):517-22.

Méthode de randomisation	Randomisation par blocs stratifiée sur 5 tranches d'âge (4-7 ; 8-11 ; 12-17 ; 18-25 ; 26-50).		
Méthode d'analyse des résultats	L'analyse a porté sur tous les patients randomisés et vus au moins une fois après l'inclusion. Critère principal : un modèle modèle de Poisson à inflation de zéros utilisant la procédure PROC GENMOD (modèle linéaire généralisé) de SAS a été utilisé. Le modèle était ajusté pour le groupe de traitement et l'incidence d'hypoglycémies à l'inclusion Le ratio d'incidence est présenté avec son intervalle de confiance à 95%. Une analyse de sensibilité était prévue en fonction de l'âge.		
RÉSULTATS			
Nombre de sujets analysés	95 patients ont été randomisés (49 dans le groupe contrôle et 46 dans le groupe testé). 4 patients ont retiré leur consentement dans le groupe contrôle (1 déménagement, 2 arrêts de traitement, 1 insatisfaction de la randomisation). 4 patients ont retiré leur consentement dans le groupe testé (1 déménagement, 3 arrêts de traitement) et 1 patient a été perdu de vue.		
Durée du suivi	6 mois.		
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Les caractéristiques des patients à l'inclusion (moyenne (écart type) sauf si % précisé) figurent dans le tableau ci-dessous.		
		Groupe contrôle (CSII)	Groupe testé (PARADIGM VEO)
	Effectif (n)	49	46
	Age (année)	19,7 (12,9)	17,4 (10,6)
	o 4-<7 ans	2 (4,1%)	2 (4,3%)
	o 7-<12 ans	14 (28,6%)	13 (28,3%)
	o 12-<18 ans	18 (36,7%)	16 (34,8%)
	o 18-50 ans	15 (30,6%)	15 (32,6%)
	Sexe (F)	28 (57%)	20 (43%)
	Durée du diabète (année)	12,1 (10,0)	9,8 (7,4)
	Age au diagnostic (an)	16,4 (14,4)	12,1 (7,7)
	Durée Tt par pompe insuline (ans)	4,4 (3,4)	3,8 (3,3)
	Dose totale d'insuline/jour (U/kg/jour)	0,76 (0,23)	0,83 (0,17)
	Score d'hypoglycémie non-ressenties	6,4 (1,5)	5,9 (1,5)
	HbA1c (%)	7,4 [IC95%, 7,2 - 7,6]	7,6 [IC95%, 7,4 - 7,9]
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Nombre et la fréquence des épisodes hypoglycémiques sévères et modérés (taux d'incidence [IC 95%] sauf si précisé).		
		Groupe contrôle N = 49	Groupe testé N = 46
	Inclusion		
	Taux d'épisodes hypoglycémiques modérées et sévères /100patients.mois	20,7 [13,8 - 30]	129,6 [111,1 - 150,3]
	Nombre d'épisodes hypoglycémiques modérées et sévères (nombre de patients)	28 (45)	175 (45)
	6 mois après inclusion		
	Taux d'épisodes hypoglycémiques modérées et sévères /100patients-mois	11,9 [6,8 - 19,3]	28,4 [19,8 - 39,6]

	Nombre d'épisodes hypoglycémiques modérées et sévères (nombre de patients)	13 (45)	35 (41)	
	Taux d'incidence d'épisodes hypoglycémiques modérées et sévères /100patients.mois après ajustement	34,2 [22,0 - 53,3]	9,5 [5,2 - 17,4]	
	Rapport des taux d'incidence	3,6 [1,7 - 7,5] P<0,001		
	Les taux d'épisodes hypoglycémiques modérées et sévères à l'inclusion en événements/100patients.mois est décrit comme étant significativement plus élevé dans le groupe testé.			
	Incidence des hypoglycémies sévères : non rapportée ici			
	Incidence des hypoglycémies modérées :			
	Le tableau ci-dessous montre le nombre et la fréquence des épisodes hypoglycémiques modérées (taux d'incidence [IC 95%] sauf si précisé).			
		Groupe contrôle N = 49	Groupe testé N = 46	
	6 mois avant inclusion			
	Taux d'épisodes hypoglycémiques modérées (baseline) - événements/100patients-mois	20 [13,2 - 29,1]	128,1 [109,8-148,7]]	
Nombre d'épisodes hypoglycémiques modérées et sévères (baseline) - nb événements (nb pts)	27 (45)	173 (45)		
6 mois après inclusion				
Taux d'épisodes hypoglycémiques modérées (end point) - événements/100patients-mois	9,6 [5,1 - 16,5]	28,5 [19,8-39,6]		
Nombre d'épisodes hypoglycémiques modérées (end point) - nb événements (nb pts)	13 (45)	35 (41)		
Taux d'incidence d'épisodes hypoglycémiques modérées (modèle ajusté) - événements/100patients-mois	26,3 [15,4 - 45,0]	9,6 [5,1-18,1]		
Rapport des taux d'incidence	2,7 [1,2 -6,1] P=0,01			
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Évolution de la moyenne d'HbA1c (IC 95%) :			
	Après 6 mois de traitement, la moyenne d'HbA1c est passée de 7,4% (IC95% [7,2% ; 7,6%]) à 7,4% (IC95% [7,2% ; 7,7]) dans le groupe CSII et de 7,6% (IC95% [7,4% ; 7,9%]) à 7,5% (IC95% [7,3% ; 7,7]) dans le groupe PARADIGM VEO.			
	Après ajustement, l'évolution d'HbA1c s'établissait à -0,06% (IC95% [-0,2% ; 0,09%] ; p = 0,42) dans le groupe CSII contre -0,1% (IC95% [-0,3% ; 0,03%] ; p = 0,11) dans le groupe PARADIGM VEO ; la différence d'HbA1c à 6 mois est de -0,07% (IC95% [-0,2% ; 0,3%] ; p = 0,55).			
	Il n'y pas eu de différence d'évolution de l'hémoglobine glyquée dans les deux groupes.			
	Temps passé en hypoglycémie :			
	Le tableau ci-dessous montre le pourcentage moyen (interquartile) de temps passé en hypoglycémie.			
		Groupe contrôle N = 49	Groupe testé N = 46	p
	Inclusion			
	Jour < 70 mg/dL	8,3 (2,8 - 13,0)	5,7 (2,8 - 8,2)	0,15
	Nuit < 70 mg/dL	11,1 (3,1 - 21,3)	7,3 (2,4 - 16,4)	0,20
Jour < 60 mg/dL	3,2 (0,7 - 9,0)	2,4 (0,4 - 4,4)	0,15	
Nuit < 60 mg/dL	4,8 (0-12,9)	2,3 (0 - 9,5)	0,38	
6 mois				
Jour < 70 mg/dL	6,9 (3,9 - 10,6)	4,1 (2,6 - 7,6)	0,02	

	Nuit < 70 mg/dL	11,8 (6,4 - 16,2)	4,4 (2,1 - 8,8)	< 0,001
	Jour < 60 mg/dL	3,3 (1,6 - 5,9)	1,5 (0,9 - 3,7)	0,01
	Nuit < 60 mg/dL	6,2 (4,2 - 9,9)	2,4 (2,6 - 7,6)	< 0,001
	<u>Évolution du score d'hypoglycémie non ressenties :</u> Après 6 mois de traitement, il y a eu une amélioration des scores du questionnaire modifié de Clarke (hypoglycémies non-ressenties) dans les deux groupes, passant de 6,4 (IC95% [5,9 ; 6,8]) à 5,1 (IC95% 4,5 ; 5,6]) dans le groupe CSII (p < 0,001) et de 5,9 (IC95% [5,5 ; 6,4]) à 4,7 (IC95% [4,0 ; 5,1]) dans le groupe CGM+LGS (p < 0,001). Il n'y a cependant pas eu de différence entre les groupes (IC95% -0,2 ; [-0,9 ; 0,5] ; p = 0,58). <u>% de temps d'utilisation du capteur :</u> L'utilisation médiane du capteur de glucose durant les 6 mois de l'étude dans le groupe MCG+LGS était de 68%, avec une utilisation médiane du capteur de glucose allant de 71% pour les enfants de moins de 12 ans, à 54% pour ceux âgés de 12 à 18 ans, et 81% pour les adultes de plus de 18 ans.			
Événements indésirables	Il n'y a pas eu d'acidocétose diabétique ou d'hyperglycémie avec cétose. À deux reprises, une défaillance du système s'est produite et a été corrigée en remplaçant le transmetteur MINILINK. Concernant le test de clamp hypoglycémique hyper-insulinique, les réponses hormonales de contre-régulation (épinéphrine) à l'hypoglycémie n'ont pas été modifiées.			