

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

3 mai 2016

Faisant suite à l'examen du 19/04/2016, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 03/05/2016.

CONCLUSIONS

SYSTEME MINIMED 640G, 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 :	• Patients diabétiques de type 1 (adultes et enfants) dont l'équilibre glycémique préalable est insuffisant (taux d'HbA1c $\geq$ à 8%) 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 auto-surveillance glycémique (ASG) pluriquotidienne ($\geq$4/j). • Patients diabétiques de type 1 (adultes et enfants) ayant présenté des hypoglycémies sévères ayant conduit à des interventions médicales en urgence, dans les 12 mois précédents, en dépit d'une insulinothérapie intensive bien conduite par perfusion sous cutanée continue d'insuline (pompe externe) depuis plus de 6 mois et d'une auto-surveillance glycémique (ASG) pluriquotidienne ($\geq$4/j). Le SYSTEME MINIMED 640G est réservé aux patients ayant reçu une éducation thérapeutique, ainsi qu'une formation spécifique à l'utilisation du système de mesure en continu du glucose.
Service Attendu (SA) :	Suffisant, en raison de : - l'intérêt thérapeutique et diagnostique du SYSTEME MINIMED 640G - l'intérêt de santé publique au vu de la gravité des complications engendrées par le diabète de type 1
Comparateur(s) retenu(s) :	Autosurveillance glycémique par lecteur de glycémie capillaire seul
Amélioration du SA :	ASA de niveau III chez les patients dont l'équilibre glycémique préalable est insuffisant (HbA1c $\geq$ à 8%) ASA de niveau III chez les patients ayant présenté des hypoglycémies sévères, dans les 12 mois précédents.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	- Les études suivantes déjà prises en compte dans les avis rendus pour le système PARADIGM VEO le 21/12/2010 et le 18/11/2014 : - o 10 non spécifiques réalisées avec les systèmes PARADIGM REAL-TIME ou PARADIGM VEO (versions antérieures à MINIMED 640G associées à un moniteur en continu du glucose interstitiel), - o 2 études non spécifiques réalisées avec d'autres systèmes de mesure en continu du glucose interstitiel (MCG) d'autres fabricants ou de génération antérieure ; - Des données techniques comparant les évolutions du SYSTEME MINIMED 640G par rapport à PARADIGM VEO.
---------------------	---

Éléments conditionnant le SA :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel. Durée de garantie : - o du capteur : 6 jours - o du transmetteur : 12 mois - o de la pompe : 4 ans
Modalités de prescription et d'utilisation :	<u>Prescription</u> La prescription du SYSTEME MINIMED 640G ainsi que la formation spécifique des patients et/ou de leur entourage à l'utilisation de ce traitement doivent être assurées par un centre initiateur de pompes au sens de l'arrêté du 17 juillet 2006. Chez l'adulte, le renouvellement est assuré par un diabétologue d'un centre initiateur de pompes désigné ci-dessus. Chez l'enfant, le renouvellement peut être effectué par un pédiatre expérimenté en diabétologie du centre initiateur pédiatrique désigné ci-dessus 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 SYSTEME MINIMED 640G pour optimiser leur traitement. <u>Education spécifique :</u> Avant prescription, les patients doivent avoir reçu une éducation spécifique leur permettant d'interpréter et d'utiliser les informations fournies par le SYSTEME MINIMED 640G pour optimiser leur traitement. <u>Modalités de prise en charge :</u> Les modalités de prise en charge du SYSTEME MINIMED 640G 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 GUARDIAN 2 LINK, après une période initiale de 3 mois.

Période initiale

Avant prescription à long terme, les modalités de prise en charge devront permettre la mise à disposition du SYSTEME MINIMED 640G pour

- une période d'essai d'une durée minimale de 15 jours à 1 mois pour tout patient candidat au SYSTEME MINIMED 640G. Cette période doit permettre de sélectionner les patients motivés et capables d'utiliser le SYSTEME MINIMED 640G 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.
- à l'issue de cette période d'essai d'un mois maximum, pour les patients poursuivant l'utilisation du système de Mesure en Continu du Glucose (MCG), une évaluation à 3 mois doit être effectuée afin d'envisager ou non la poursuite du système.

Cette évaluation se fonde sur les critères précédemment cités auxquels s'ajoute une évaluation clinique au regard des objectifs fixés a priori (hypoglycémies sévères, décompensation acido-cétosique, temps passé au-dessus ou en-dessous des valeurs seuils fixées) et/ou biologique (HbA1c).

Poursuite du traitement

Pour les patients poursuivant l'utilisation du SYSTEME MINIMED 640G à l'issue de cette période initiale, une réévaluation, selon les mêmes critères qu'à trois mois et au moins annuelle, devra être effectuée en vue du renouvellement de la prescription du SYSTEME MINIMED 640G. 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 SYSTEME MINIMED 640G 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.

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 SYSTEME MINIMED 640G.

En cas de défaillance du capteur de glucose interstitiel en continu ENLITE ou

	du kit transmetteur GUARDIAN 2 LINK, le relais est assuré par l'autosurveillance glycémique capillaire en attendant le remplacement du matériel ; pour ces dispositifs, aucune astreinte 24h/24h n'est nécessaire. Aucune maintenance préventive n'est nécessaire pour le capteur de glucose interstitiel en continu ENLITE ou le kit transmetteur GUARDIAN 2 LINK. Concernant la pompe, les modalités prévues par l'arrêté du 17 juillet 2006 s'appliquent.
Conditions du renouvellement :	Le renouvellement sera subordonné à la transmission des résultats d'une étude en vie réelle, confirmant l'efficacité du contrôle glycémique dont la durée de suivi des patients serait d'au moins 1 an. Pour les patients dont l'HbA1c est $\geq$ à 8%, la réduction attendue de l'HbA1c est d'au moins 0,4%, sans augmentation de la fréquence des hypoglycémies sévères. Pour les patients ayant des hypoglycémies sévères, la réduction attendue, sans augmentation de l'HbA1c, est d'au moins un épisode d'hypoglycémie sévère par patient par an comparativement au nombre d'événements recensés durant l'année précédant le début de l'auto surveillance par le SYSTEME MINIMED 640G. Le recueil de données devra permettre de décrire l'observance au port du capteur, la qualité de vie des patients et les complications. L'analyse des données devra prévoir la détection des critères d'éligibilité prédictifs de l'observance.
Population cible :	La population cible des patients diabétiques de type 1 qui, en dépit d'une insulinothérapie intensive bien conduite par pompe externe, seraient susceptibles d'utiliser le SYSTEME MINIMED 640G est estimée au maximum à 11 100 patients. Le nombre de patients diabétiques de type 1 qui seraient prêts à utiliser le SYSTEME MINIMED 640G en continu avec une motivation et une observance suffisante est estimé au maximum entre 3700 et 8300 patients.

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODELES ET REFERENCES

Composant	Descriptif / Taille	Références
Capteur de glucose interstitiel en continu ENLITE	Pack de 5 unités	MMT-7008A
	1 unité	MMT-7008B
Kit transmetteur GUARDIAN 2 LINK	1 kit	MMT-7730

La pompe externe à insuline MINIMED 640G (réservoir de 1,8mL ou 3mL) MMT 1712, nécessaire au SYSTEME MINIMED 640G, est déjà inscrite sous description générique sur la LPPR (code 1131170, location et prestation).

01.2. CONDITIONNEMENT

Capteur de glucose interstitiel en continu ENLITE MMT 7008A, pack de 5

Capteur de glucose interstitiel en continu ENLITE MMT 7008B, conditionnement unitaire

Kit transmetteur GUARDIAN 2 LINK (MMT-7730), kit en conditionnement unitaire contenant

- 1 transmetteur GUARDIAN 2 LINK (MMT-7731)
- 1 chargeur transmetteur (MMT-7715)
- 1 testeur (MMT-7726)
- 1 ENLITE SERTER (MMT-7710)

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

La demande concerne les indications suivantes :

Patients diabétiques de type 1 (adultes et enfants) qui continuent de présenter un équilibre glycémique insuffisant ($HbA1c \geq 8\%$) et/ou un risque d'hypoglycémies sévères (≥ 2 épisodes/an) documentées par signes neuroglucopéniques, coma, convulsions ou assistance médicale 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).

01.4. COMPARETEUR(S) REVENDIQUE(S)

Le système MINIMED 640G est destiné à être utilisé en supplément de l'insulinothérapie par pompe et du contrôle glycémique pluriquotidien lorsque ces mesures sont insuffisantes pour obtenir l'équilibre glycémique.

Compareteur : 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).

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du SYSTEME MINIMED 640G.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Capteur de glucose interstitiel en continu ENLITE

Classe III, LNE/G-MED (n° 0459), France.

Kit transmetteur GUARDIAN 2 LINK

Classe IIa, LNE/G-MED (n° 0459), France.

03.2. DESCRIPTION

Le SYSTEME MINIMED 640G est composé des éléments suivants :

- la pompe MINIMED 640G 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 piqué dans le tissu sous-cutané, à renouveler tous les 6 jours ;
- un transmetteur GUARDIAN 2 LINK qui transmet à la pompe toutes les 5 minutes les informations issues du capteur.

Le kit GUARDIAN 2 LINK contient, outre le transmetteur, les éléments suivants :

- un chargeur pour le transmetteur GUARDIAN 2 LINK (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

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Le système MINIMED 640G 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 avérée ou prévisible et en l'absence d'intervention du patient.

Physiologiquement, les variations de la concentration en glucose du liquide interstitiel et de la glycémie veineuse sont corrélées. 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 MINIMED 640G, 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 MINIMED 640G affiche les estimations en temps réel 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 (auto traitement). La prise de paracétamol est susceptible de majorer sensiblement les mesures. Outre cette interférence, il existe un 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.

MINIMED 640G permet l'arrêt temporaire et automatique de l'administration d'insuline en l'absence de réponse du patient aux alarmes émises par le système :

- soit en cas de franchissement avéré d'un seuil prédéterminé de la glycémie estimée (fonction SmartGuard « arrêt hypo »)
- soit en cas de franchissement prévisible (dans les 30 minutes) d'un seuil prédéterminé de la glycémie estimée (fonction SmartGuard « arrêt avant hypo »)

La reprise automatique de l'administration d'insuline a lieu si l'une des conditions suivantes est remplie :

- L'insuline a été arrêtée pendant au moins 30 minutes et les valeurs du glucose mesurées par le capteur :
 - o dépassent de 20mg/dL le seuil de limite basse
 - o et, selon les estimations de l'appareil, devraient dépasser ce seuil de 40mg/dL dans les 30 minutes à venir.
- L'insuline a été arrêtée durant 2 heures.

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

L'utilisation du système MINIMED 640G ne nécessite pas d'acte.

Les achats et locations des pompes externes à insuline sont prises en charge par 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 du glucose en continu, aucune prestation n'existe sur la LPPR et n'est sollicitée par le demandeur.

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 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 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 1er de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale.

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 DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Le système MINIMED 640G est une évolution du système PARADIGM VEO pour lequel la CNEDiMTS a rendu les avis suivants :

Date de l'avis Nom du produit	Données disponibles	Indications retenues	Conclusion de la CNEDiMTS
21/12/2010 ³ PARADIGM VEO	Aucune étude clinique spécifique • 3 études non spécifiques associant un système de mesure en continu du glucose à une insulinothérapie par pompe ou par multi-injections • 3 études non spécifiques associant un système de mesure en continu du glucose à une insulinothérapie par pompe	Aucune	SA insuffisant Proposition de prise en charge temporaire et dérogatoire au titre de l'article L165-1-1 du Code de la Sécurité Sociale (forfait innovation)
18/11/2014 ⁴ PARADIGM VEO	5 études non spécifiques 5 études spécifiques dont • 2 études prospectives, comparatives, non-randomisées et multicentriques • 2 études contrôlées, randomisées et multicentriques. • 1 étude observationnelle	Enfants • diabétiques de type 1 • traités par pompe externe • ayant un risque d'hypoglycémie sévère (...)	ASA V par rapport à l'auto-surveillance de la glycémie par lecteur de glycémie capillaire uniquement.

04.1.1.2. DONNEES NON SPECIFIQUES

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)⁵

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.

³ Avis de la CNEDiMTS du 21 décembre 2010 relatif au système de mesure en continu du glucose interstitiel PARADIGM VEO.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/paradigm_veo-21_decembre_2010_2711_avis.pdf

⁴ Avis de la CNEDiMTS du 18 novembre 2014 relatif au système de mesure en continu du glucose interstitiel PARADIGM VEO
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4661_PARADIGM_VEO_18_novembre_2014_%284661%29_avis.pdf

⁵ 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

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 a :
 - une HbA1c supérieure aux objectifs fixés par les recommandations françaises (www.has-sante.fr) (GRADE A) ;
 - et/ou des hypoglycémies modérées non ressenties ou fréquentes en particulier nocturnes (GRADE B) ;
 - et/ou des hypoglycémies sévères fréquentes (ACCORD PRO) ;
 - en cours de grossesse ou préparation à une grossesse, des objectifs recommandés d'HbA1c non atteints ou atteints au prix d'hypoglycémies modérées fréquentes (ACCORD PRO) ;
- Les enfants et adolescents diabétiques de type 1 ayant malgré un traitement et une prise en charge intensifiée :
 - une HbA1c supérieure aux objectifs fixés par les recommandations françaises (GRADE B)
 - et/ou des hypoglycémies modérées non ressenties ou fréquentes, en particulier nocturnes (GRADE B)
 - et/ou des hypoglycémies sévères (ACCORD PRO).

Recommandations de l'American Diabetes Association : « Standards of Medical Care in Diabetes » (2016)⁶.

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 :

- Lorsqu'elle est utilisée correctement, la MCG combinée à une insulinothérapie intensive est un outil utile pour diminuer l'HbA1c de patients adultes sélectionnés (âgés de 25 ans et plus) ayant un diabète de type 1 (**Grade A**)
- Bien que les preuves de la réduction de l'HbA1c chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes soient moins robustes, la MCG pourrait être utile chez ces patients. Le succès de cette technique est corrélé à l'utilisation au long cours du dispositif (**Grade B**)
- La MCG pourrait être un outil supplémentaire à l'autosurveillance de la glycémie capillaire chez les patients ayant des hypoglycémies non ressenties et/ou des épisodes fréquents d'hypoglycémie. (**Grade C**)
- Compte tenu de l'acceptation variable de la MCG, il est nécessaire d'évaluer individuellement la motivation à l'utilisation continue de la MCG avant de la prescrire. (**Grade E**)
- Lorsque la MCG est prescrite, une éducation thérapeutique robuste, un entraînement et un suivi sont nécessaires à la mise en œuvre de la MCG et à son utilisation au long cours. (**Grade E**)

⁶ American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2016. Diabetes Care. 2016 Jan;39 Suppl 1:S1-S112.

**Consensus d'expert de l'International Society for Pediatric and Adolescent :
« Consensus statement. Use of continuous glucose monitoring in children and adolescents » (2012)⁷**

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'HbA1c dépassant la valeur cible
- patients diabétiques de type 1 et taux d'HbA1c < 7% (dans le but de maintenir le contrôle métabolique en limitant le risque d'hypoglycémie).

Etudes cliniques non spécifiques

La demande est soutenue par 12 études non spécifiques ayant toutes été prises en compte dans les avis rendus antérieurement par la CNEDIMTS pour les versions antérieures du système de mesure en continu du glucose interstitiel MINIMED 640G.

ETUDES NON SPECIFIQUES IMPLIQUANT DES SYSTEMES DE MCG NON ASSOCIES A UNE POMPE EXTERNE

- **L'étude de Deiss et al.**⁸ est une étude ouverte, multicentrique (8 centres), prospective, randomisée en 3 bras. L'objectif est d'évaluer l'impact du port d'un système de mesure en continu du glucose sur le contrôle glycémique. Les groupes sont répartis en fonction de la durée de port du système (groupe 1 : les patients le portent en continu ; groupe 2 : chaque mois, les patients le portent 15 jours puis ne l'utilisent pas 15 jours ; groupe contrôle : les patients mesurent leur glycémie capillaire uniquement). L'étude a été réalisée chez 162 patients diabétiques de type 1 répartis équitablement dans chacun des bras (54 patients par bras dont 27 enfants et 27 adultes), traités par pompe (48%) et multiinjection ; sa durée a été de 3 mois.

A l'inclusion l'HbA1c moyenne de chacun des groupes était comprise entre 9,5 et 9,7%. Le critère principal est la réduction du taux d'HbA1c entre le début et la fin de l'étude, chez les patients du groupe 1 par rapport aux patients du groupe contrôle.

Après 3 mois d'utilisation continue, l'HbA1c des patients du groupe 1 diminue de 0,99±1,13%, alors qu'elle diminue de 0,39±1,03% dans le groupe-contrôle (p=0,0027). Les résultats montrent que l'utilisation continue du système de mesure en continu du glucose sur 3 mois améliore significativement l'équilibre glycémique des patients diabétiques de type 1, dont l'équilibre glycémique était préalablement mauvais (HbA1c ≥8,1%) en dépit d'un régime thérapeutique intensifié bien conduit.

⁷ Moshe et al. Consensus statement. Use of continuous glucose monitoring in children and adolescents. Pediatric Diabetes. 2012;13:215-228.

⁸ Deiss D, Bolinder J, Riveline JP, Battelino T, Bosi E, Tubiana-Rufi N et al. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. Diabetes Care. 2006;29(12):2730-2.

- **L'étude de la JRDF 2008** ⁹ est une étude comparative, randomisée, multicentrique (10 centres), prospective et ouverte. Les 322 patients participant sont stratifiés suivant 3 tranches d'âge (adultes : > ou = à 25ans ; adolescents : de 15 à 24 ans ; enfants : de 8 à 14 ans) et randomisés en deux groupes, l'un est celui des patients porteurs d'un système de mesure en continu du glucose (Groupe MCG), l'autre est celui des patients utilisant des mesures conventionnelles de glycémie capillaire (groupe contrôle). Les patients sont initialement traités par pompe (80%) ou par multi-injections. A l'inclusion l'HbA1c, des patients était comprise entre 7 et 10%.

Le critère principal est la réduction du taux d'HbA1c entre le début et la fin de l'étude, chez les patients du groupe MCG par rapport aux patients du groupe contrôle pour chaque tranche d'âge. Les résultats montrent que l'utilisation d'un système de mesure en continu du glucose durant 6 mois améliore significativement l'équilibre glycémique des patients diabétiques de type 1, âgés de 25 ans ou plus par rapport aux mesures conventionnelles de suivi (-0,53% ; IC95% [-0,71 ; -0,35] ; p<0,001).

Parmi les critères secondaires, on note que les temps en minutes passés au-delà des seuils (définis <0,7g/L ou <0,5g/L) entre l'initiation et la fin de l'étude ne varient pas significativement entre les groupes MCG et contrôle pour aucune des tranches d'âge quel que soit le seuil.

Quant au temps passé en hyperglycémie (définie >1,80g/L ou >2,5g/L), il n'est significativement plus faible que pour les adultes du groupe MCG par rapport à ceux du groupe contrôle.

ETUDES NON SPECIFIQUES REALISEES AVEC LES SYSTEMES PARADIGM REAL-TIME OU PARADIGM VEO (VERSIONS ANTERIEURES A MINIMED 640G ASSOCIEES A UN MONITEUR EN CONTINU DU GLUCOSE INTERSTITIEL)

PARADIGM REAL-TIME est une pompe de génération antérieure à PARADIGM VEO ; elle n'est pas dotée de la fonction permettant l'arrêt automatique de la délivrance d'insuline

- **L'étude de Raccach et al.** ¹⁰ comparative, randomisée, prospective et multicentrique. Elle évalue si le port d'un système de mesure en continu du glucose associé à une pompe à insuline PARADIGM REAL-TIME permet d'améliorer le contrôle glycémique par rapport l'insulinothérapie par pompe associée à des mesures de la glycémie capillaire exclusivement. Cent trente-deux (132) patients diabétiques de type 1 dont 40% d'enfants, traités initialement par multi-injections, ont été inclus dans 8 centres français. Ils ont été randomisés en deux groupes : pompe à insuline associée à une mesure en continu du glucose interstitiel (groupe PRT) et pompe à insuline seule (groupe CSII) ; dans chaque groupe les patients poursuivent une autosurveillance de la glycémie capillaire. Des réductions significatives de l'HbA1c ont été obtenues dans le groupe PRT (-0,81±1,09% ; p<0,001) et dans le groupe CSII (-0,57 ± 0,94% ; p<0,001) sans que la différence entre les groupes soit significative. Tous les paramètres d'hypoglycémie sont demeurés constants et comparables dans les deux groupes. L'étude rapporte que des différences significatives étaient observées en faveur du groupe PRT pour les critères suivants : durée des épisodes d'hyperglycémie (p<0,005) et aire sous la courbe au-dessus du seuil d'hyperglycémie (p<0,05). Les abandons d'études ont concerné 20/132 patients et le défaut d'observance au port du capteur plus de 70% du temps a été relevé chez 23/55 (42%) patients analysés du groupe PRT.

⁹ 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.

¹⁰ 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.

- **L'étude de Bergenstal et al.**¹¹ comparative, prospective, randomisée et multicentrique. Elle évalue si le port d'un système de mesure en continu du glucose associé à une pompe à insuline PARADIGM REAL-TIME (Groupe SAP) permet d'améliorer le contrôle glycémique par rapport l'insulinothérapie par multi-injections associée à des mesures de la glycémie capillaire exclusivement (Groupe MDI). Initialement traités par multi-injections, 495 patients ont participé à l'essai dont 32% d'enfants ; ils étaient randomisés en deux groupes SAP et MDI. Le suivi a eu lieu dans 30 centres situés aux Etats-Unis et au Canada durant un an.
La différence de variation de l'HbA_{1c} des patients du groupe SAP par rapport aux patients du groupe MDI, entre l'initiation des traitements et le 12^{ème} mois est de -0,6% (IC 95% [-0,7 ; 0,4] ; p<0,001), en faveur du groupe utilisant la pompe et la mesure en continu du glucose. Les temps passés en hypoglycémie (seuil <0,7g/L ou <0,5g/L) ne diffèrent pas significativement ; en revanche, le temps passé en hyperglycémie (seuil >1,80g/L ou >2,50g/L) est plus faible dans le groupe SAP quel que soit le seuil.
- **L'étude de Bergenstal et al.**¹² (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 est de 7,5% (écart-type non précisé) ; cette valeur n'est pas différente de celle 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 d'Hermanides et al.**¹³ (EURYTHMICS) comparative, prospective, randomisée, multicentrique, en ouvert, évalue si le port d'un système de mesure en continu du glucose associé à une pompe à insuline PARADIGM REAL-TIME (Groupe SAP) permet d'améliorer le contrôle glycémique par rapport l'insulinothérapie par multi-injections associée à des mesures de la glycémie capillaire exclusivement (Groupe MDI). Soixante-dix huit patients initialement traités par multi-injections ont participé à l'étude ; ils étaient randomisés en deux groupes : ceux du groupe SAP et ceux du groupe MDI. La différence brute de variation de l'HbA_{1c} des patients du groupe SAP par rapport aux patients du groupe MDI, entre l'initiation des traitements et la semaine 26 est de -1,10% (IC 95% [-1,47 ; -0,73] ; p<0,001), en faveur du groupe utilisant la pompe et la mesure en continu du glucose. Le nombre d'épisodes d'hyperglycémie (seuil

¹¹ 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;363(4):311-20.

¹² Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN et al. ; 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.

¹³ Hermanides J, Nørgaard K, Bruttomesso D, Mathieu C, Frid A, Dayan CM 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.

<4,0mmol/L ou <0,72g/L) ainsi que leur durée, ne diffèrent pas significativement. Par contre, le temps passé en hyperglycémie est plus faible : -17,3% (IC95% [-25,1 ; -9,5] ; $p < 0,001$) dans le groupe SAP.

- **L'étude de Schmidt et al.¹⁴** (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.
- **L'étude de O'Connell et al.¹⁵**, 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 insuline externes PARADIGM REAL-TIME. Ont été inclus 62 patients dont 52% de moins de 18 ans, répartis en 2 groupes de taille égale et suivis pendant 3 mois.
Le critère de jugement principal est le 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.¹⁶** (étude SWITCH), 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 PARADIGM REAL-TIME. 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

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

¹⁵ O'Connell MA, Donath S, O'Neal DN, Colman PG, Ambler GR, Jones TW et al. Glycaemic impact of patient-led use of sensor-guided pump therapy in type 1 diabetes: a randomised controlled trial. Diabetologia. 2009;52(7):1250-7.

¹⁶ Battelino T, Conget I, Olsen B, Schütz-Fuhrmann I, Hommel E, Hoogma R et al; SWITCH Study Group. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. Diabetologia. 2012;55(12):3155-62.

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 $< 3,9$ mmol/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.

- **L'étude de Nørgaard et al.¹⁷**, (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.

Les facteurs identifiés, associés à une amélioration du taux d'HbA_{1c} après 12 mois de suivi, sont notamment 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.

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.

- **L'étude de Bergenstal et al.¹⁸**, (ASPIRE In-Home), 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 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).

¹⁷ Nørgaard K, Scaramuzza A, Bratina N, Lalić NM, Jarosz-Chobot P, Kocsis G et al. Routine sensor-augmented pump therapy in type 1 diabetes: the INTERPRET study. *Diabetes Technol Ther*. 2013;15(4):273-80.

¹⁸ Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, Bode BW, Meredith M, Slover RH et al. ; ASPIRE In Home Study Group. Threshold based insulin pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med*. 2013;369(3):224-32.

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.

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 satisfaisant¹⁹.

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.

- **L'étude de Ly et al.²⁰**, comparative, randomisée, multicentrique, 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 /100 patients.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.

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 due, 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 évènements malgré l'ajustement réalisé lors de l'analyse statistique.

¹⁹ 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]

²⁰ 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.

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
JDRF⁹	- 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. Adolescents et enfants : Pas de différence entre les HbA _{1c} des deux bras

ETUDES NON SPECIFIQUES IMPLIQUANT PARADIGM REAL TIME OU PARADIGM VEO DONT LE CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL PORTE SUR LA REDUCTION DE L'HbA_{1c}:

Etude	Effectif	Suivi	Résultat du critère principal															
Raccach et al¹⁰ 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.¹³ 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 al¹⁴ 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 al¹¹ 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 al¹² 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.¹⁶ 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.															
Nørgaard K et al¹⁷ 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 NON SPECIFIQUES IMPLIQUANT PARADIGM VEO (POMPE DE GENERATION ANTERIEURE DE MINIMED 640G) 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
Bergental et al.¹⁸ 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)

Etude	Effectif	Durée du suivi	Résultat du critère principal
Ly et al. ²⁰ #	- 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

04.1.1.3. DONNEES SPECIFIQUES

Aucune étude clinique n'a été réalisée avec le système MINIMED 640G.

Le système MINIMED 640G est une évolution du système PARADIGM VEO. Outre une modification d'aspect de la pompe, le demandeur précise que « Le Système MINIMED 640G ajoute au Système PARADIGM VEO une fonction prédictive avant hypoglycémie *Arrêt Avant Hypo* » ; la reprise automatique de l'administration d'insuline à partir des valeurs du glucose interstitiel est également une nouvelle fonction.

Les données techniques suivantes comparant MINIMED 640G et sa version antérieure PARADIGM VEO ont été fournies par le demandeur.

La pompe / moniteur de glucose

Caractéristiques		PARADIGM VEO	MINIMED 640G
Durée de garantie		4 ans	
Consommables pour l'administration d'insuline		QuickSet, Sure-T, Mio, Silhouette, polyfin, sof-set (différentes longueurs de tubes et de canules)	
Volume du reservoir d'insuline		1,8 mL & 3 mL	
Poids de la pompe (réservoir = 3 mL)		90,6 g	95,7 g
Ecran		Monochrome 8 cm ²	Couleur 12 cm ²
Type d'unités		Modifiable par le patient	Déterminé en usine
Type de pile		AAA Alkaline	AA Lithium, Alkaline, Rechargeable NiMH
Volume maximal de l'alarme		50 dB	60 dB
Protection contre les éclaboussures		IPX7	IPX8
Administration d'insuline basale	Valeur des incréments	0,025 (de 0,025 à 0,975 U/h) 0,05 (de 1,00 à 9,95 U/h) 0,1 U (de 10 à 35 U/h)	
	Programmes prédéfinis par le patient	3	8
Administration de bolus	Quantité administrable	De 0,025 à 75 U	
	Programmes prédéfinis par le patient	0	8
	Débit variable	Non	Oui
Suspension de l'administration d'insuline (hypoglycémie prédictive) Fonction arrêt avant hypo		Non	Oui
Suspension de l'administration d'insuline (franchissement de seuil)		Oui	Oui (8 seuils programmables)

Caractéristiques	PARADIGM VEO	MINIMED 640G
Fonction arrêt hypo		
Plage de seuil de suspension	40-110 mg/dL 2,2-6,1 mmol/L	50-90 mg/dL 2,8-5,0 mmol/L
Historique conservé	Affichage possible des derniers événements suivants : 24 bolus, 28 calibrations, 36 alarmes, 36 alerte de capteur	90 jours de stockage dont affichage possible des événements durant les 30 derniers jours : 25 bolus et 80 alarmes ou alertes par jour.

Source : Données agrégées à partir des éléments fournis par MEDTRONIC FRANCE SAS

Le capteur de glucose est le même. Le transmetteur est similaire à MINILINK en termes d'autonomie (supérieure à 6 jours) et de fréquence de transmission des données (toutes les 5 minutes). Toutefois, il intègre une fonction d'interprétation du signal et peut conserver les données de mesure durant 10h.

04.1.1.4. ÉVENEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.4.1. ÉVENEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

L'étude de Deiss⁸ a rapporté que les capteurs pouvaient être liés à des réactions allergiques, des douleurs ou des saignements.

Dans l'étude SWITCH¹⁶, 4 épisodes d'hypoglycémie sévère et 2 épisodes acidocétosiques sont survenus durant les phases d'activité du moniteur de glucose. Parmi les 80 événements indésirables non graves rapportés ceux imputables aux dispositifs étaient essentiellement des réactions allergiques à l'adhésif ou des infections au niveau du site d'injection de l'insuline ou d'insertion du capteur ; les survenues d'hématomes ou de douleurs sont également décrites.

Dans les études de Bergenstal^{11,12,18}, les événements indésirables non graves étaient également dermatologiques, sans précision sur leur nature, hormis 2 inflammations.

Dans l'étude EURYTHMICS^{13,14}, chez les patients utilisant le système PARADIGM REAL-TIME, 4 épisodes d'hypoglycémies sévères sont recensés durant les 6 premiers mois et 3 épisodes sont survenus entre le 30^{ème} et le 36^{ème} mois de suivi.

4.1.1.4.2. MATERIOVIGILANCE

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent qu'entre le début de la commercialisation en France de MINIMED 640G, en mars 2015, et décembre 2015, aucun événement de matériovigilance n'a été rapporté en France ou en Europe en rapport avec les capteurs de glucose interstitiel ENLITE (MMT-7008A/B) et les transmetteurs GUARDIAN 2 LINK (MMT-7731).

04.1.1.5. DONNEES MANQUANTES

Des données d'études cliniques spécifiques du SYSTEME MINIMED 640G rapportant l'impact de ce dispositif sur l'HbA1c, sur la survenue des complications (aiguës ou chroniques), ainsi que sur les épisodes d'hypoglycémies sévères sont nécessaires.

D'autre part, la Commission juge nécessaire de disposer de données concernant l'observance et la qualité de vie des patients.

Aucune donnée clinique spécifique au SYSTEME MINIMED 640G n'a été fournie. Les données disponibles, à l'exception de 2 études cliniques^{16,17}, concernent les systèmes PARADIGM REAL-TIME et PARADIGM VEO (versions antérieures du SYSTEME MINIMED 640G). La Commission considère que les données techniques disponibles permettent

l'extrapolation des résultats obtenus, avec ces versions antérieures, au SYSTEME MINIMED 640G.

Au total, 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 du SYSTEME MINIMED 640G sur la fréquence des événements évités ni sur les conséquences de ceux-ci. Toutefois, la diminution de la durée et de la fréquence des hypoglycémies légères ou modérées, 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 de nature à préserver le patient de la survenue d'hypoglycémies sévères.

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 dans deux études^{16,17} par rapport une surveillance glycémique seule alors qu'une étude¹⁰ ne montre pas de différence. Chez des patients sélectionnés, notamment par une phase d'essai, la surveillance continue du glucose interstitiel contribue à l'atteinte des objectifs glycémiques individuels.

Concernant le temps de port du capteur, cinq études^{9,10,12,14,16,17} rapportent que l'observance au port du capteur plus de 60 à 80% du temps est liée à la réduction de l' HbA_{1c} rapportée chez les enfants comme chez les adultes.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE / DIAGNOSTIQUE

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

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

Le suivi systématique de l' HbA_{1c} est de 4 fois par an²¹. La mesure de la glycémie veineuse à jeun en laboratoire d'analyses médicales, permettant le contrôle de l'autosurveillance glycémique, est réalisée une fois par an.

La mesure en continu (sur 3 à 5 jours) des taux de glucose par un Holter de type CGMS permet une analyse a posteriori par le médecin des excursions glycémiques ; il peut être utilisé en complément de la glycémie capillaire.

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

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

²¹ ALD n°8. Diabète de type 1 chez l'adulte. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_419398/ald-n8-guide-medecin-sur-le-diabete-de-type-1-de-l-adulte-actualisation-juillet-2007

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

La Commission constate l'absence de données cliniques spécifiques au SYSTÈME MINIMED 640G en termes d'efficacité ou de réduction des complications. Toutefois, au vu des données techniques disponibles, la Commission estime que les données non spécifiques relatives aux versions antérieures sont extrapolables au SYSTÈME MINIMED 640G. Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique et diagnostique au SYSTÈME MINIMED 640G chez les patients diabétiques de type 1 dont l'équilibre glycémique préalable est insuffisant (taux d'HbA1c $\geq$ 8%) en dépit d'une insulinothérapie intensifiée bien conduite (par pompe externe) et d'une auto-surveillance glycémique pluriquotidienne ($\geq 4/j$), ainsi que chez ceux ayant présenté des hypoglycémies sévères ayant conduit à des interventions médicales en urgence, dans les 12 mois précédents.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Le diabète de type 1 est dû à une carence en insuline résultant de la destruction des cellules bêta du pancréas ; le traitement repose sur une insulinothérapie mimant la sécrétion physiologique du pancréas grâce à un schéma basal/bolus, obtenu soit par multi-injection, soit par pompe. L'objectif de ce traitement est d'approcher la normoglycémie afin de prévenir, à long terme, les complications dégénératives du diabète qui sont sources de handicaps, d'incapacités, d'altération de la qualité de vie et d'augmentation de la mortalité chez les personnes atteintes. A court terme, les complications aiguës du diabète sont des urgences métaboliques (malaises voire coma) par hyperglycémie et acidocétose ou par hypoglycémie. La HAS recommande comme objectif thérapeutique une HbA1c $< 7,5\%$ ²² dans le diabète de type 1, tout en limitant les risques d'hypoglycémies et en respectant la qualité de vie des patients.

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

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Les résultats de l'enquête Entred 2007-2010²³ 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.

En 2012, la population totale diabétique de type 1 traitée pharmacologiquement est de 3 millions de patients²⁴ ; à partir, des données d'Entred, on estime donc la population des patients diabétiques de type 1 à 168 000 personnes.

²² 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

²³ Résultats épidémiologiques principaux d'Entred-métropole

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

²⁴ Prévalence du diabète traité pharmacologiquement et disparités territoriales en France en 2012 http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=9709

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.
- 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 France²⁵.

L'enquête Entred rapporte également que 38% des diabétiques de type 1 de cet échantillon avaient une HbA1c lors du dernier contrôle >8% ; par extrapolation à l'ensemble des diabétiques de type 1, ce sont 64 000 patients qui seraient en échec de contrôle métabolique de leur diabète.

04.2.3. IMPACT

Aucun dispositif de mesure en continu du glucose interstitiel n'est actuellement inscrit sur la LPPR. Ce type de dispositif médical constitue un nouvel outil dans l'arsenal d'auto-surveillance du diabète.

Une analyse coût efficacité portant sur l'utilisation d'une pompe couplée à un moniteur de glucose comparativement à l'usage d'une pompe externe sans monitoring est disponible²⁶.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

En raison de la réduction escomptée de survenue des complications à long terme du diabète et des hypoglycémies sévères notamment chez l'enfant et compte tenu de la gravité de la pathologie, la Commission considère que le SYSTEME MINIMED 640G 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 prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes :

- **Patients diabétiques de type 1 (adultes et enfants) dont l'équilibre glycémique préalable est insuffisant (taux d'HbA1c $\geq$ à 8%) en dépit d'une insulinothérapie intensive bien conduite par perfusion sous cutanée continue d'insuline (pompe**

²⁵ La prévention des complications du diabète <http://www.sante-jeunesse-sports.gouv.fr/IMG/pdf/DPdiabete2.pdf>

²⁶ Roze S, Smith-Palmer J, Valentine W, Payet V, de Portu S, Papo N, et al. Cost-Effectiveness of Sensor-Augmented Pump Therapy with Low Glucose Suspend Versus Standard Insulin Pump Therapy in Two Different Patient Populations with Type 1 Diabetes in France. Diabetes Technol Ther. 2016;18(2):75-84.

externe) depuis plus de 6 mois et d'une auto-surveillance glycémique (ASG) pluriquotidienne ($\geq 4/j$).

- Patients diabétiques de type 1 (adultes et enfants) ayant présenté des hypoglycémies sévères ayant conduit à des interventions médicales en urgence, dans les 12 mois précédents, 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 auto-surveillance glycémique (ASG) pluriquotidienne ($\geq 4/j$).

Le SYSTEME MINIMED 640G est réservé aux patients ayant reçu une éducation thérapeutique, ainsi qu'une formation spécifique à l'utilisation du système de mesure en continu du glucose.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel.

Durée de garantie :

- du capteur : 6 jours
- du transmetteur : 12 mois
- de la pompe : 4 ans

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Prescription :

La prescription du SYSTEME MINIMED 640G ainsi que la formation spécifique des patients et/ou de leur entourage à l'utilisation de ce traitement doivent être assurées par un centre initiateur de pompes au sens de l'arrêté du 17 juillet 2006²⁷.

Chez l'adulte, le renouvellement est assuré par un diabétologue d'un centre initiateur de pompes désigné ci-dessus.

Chez l'enfant, le renouvellement peut être effectué par un pédiatre expérimenté en diabétologie du centre initiateur pédiatrique désigné ci-dessus 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 SYSTEME MINIMED 640G pour optimiser leur traitement.

Éducation spécifique :

Avant prescription, les patients doivent avoir reçu une éducation spécifique leur permettant d'interpréter et d'utiliser les informations fournies par le SYSTEME MINIMED 640G pour optimiser leur traitement.

²⁷ 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.

Modalités de prise en charge :

Les modalités de prise en charge du SYSTEME MINIMED 640G 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 GUARDIAN 2 LINK, après une période initiale de 3 mois.

Période initiale

Avant prescription à long terme, les modalités de prise en charge devront permettre la mise à disposition du SYSTEME MINIMED 640G pour

- une période d'essai d'une durée minimale de 15 jours à 1 mois pour tout patient candidat au SYSTEME MINIMED 640G. Cette période doit permettre de sélectionner les patients motivés et capables d'utiliser le SYSTEME MINIMED 640G et de porter le capteur de glucose interstitiel en continu ENLITE selon :
 - 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.
 - 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.
- à l'issue de cette période d'essai d'un mois maximum, pour les patients poursuivant l'utilisation du système de Mesure en Continu du Glucose (MCG), une évaluation à 3 mois doit être effectuée afin d'envisager ou non la poursuite du système.
Cette évaluation se fonde sur les critères précédemment cités auxquels s'ajoute une évaluation clinique au regard des objectifs fixés a priori (hypoglycémies sévères, décompensation acido-cétosique, temps passé au dessus ou en dessous des valeurs seuils fixées) et/ou biologique (HbA1c).

Poursuite du traitement

Pour les patients poursuivant l'utilisation du SYSTEME MINIMED 640G à l'issue de cette période initiale une réévaluation, selon les mêmes critères qu'à trois mois, au moins annuelle devra être effectuée en vue du renouvellement de la prescription du SYSTEME MINIMED 640G. 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 SYSTEME MINIMED 640G 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.

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 SYSTEME MINIMED 640G.

En cas de défaillance du capteur de glucose interstitiel en continu ENLITE ou du kit transmetteur GUARDIAN 2 LINK, le relais est assuré par l'autosurveillance glycémique capillaire en attendant le remplacement du matériel ; pour ces dispositifs, aucune astreinte 24h/24h n'est nécessaire.

Aucune maintenance préventive n'est nécessaire pour le capteur de glucose interstitiel en continu ENLITE ou le kit transmetteur GUARDIAN 2 LINK.

Concernant la pompe, les modalités prévues par l'arrêté du 17 juillet 2006²⁷ 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.

Pour les deux indications retenues, la commission a retenu comme compareur *l'auto surveillance glycémique par lecteur de glycémie capillaire seul*, outil d'autosurveillance de référence.

06.2. NIVEAU(X) D'ASA

La Commission note que les études non spécifiques portant sur des versions antérieures de MINIMED 640G montrent que les systèmes de MCG améliorent l'HbA1c (de l'ordre de 0,4 à 0,5%) ; elle estime qu'une performance similaire est attendue chez les utilisateurs du SYSTEME MINIMED 640G au vu de ses fonctionnalités et de ses caractéristiques techniques.

La Commission souligne l'absence de données dans les études concernant le maintien à long terme de l'effet observé et les conséquences cliniques, notamment en termes de réduction des complications du diabète.

Par ailleurs, deux études spécifiques de versions antérieures au SYSTEME MINIMED 640G rapportent une réduction du temps passé en hypoglycémie ou du nombre d'épisodes.

Si les données disponibles ne mettent pas en évidence d'amélioration sur la survenue des hypoglycémies sévères, la Commission estime que l'amélioration observée sur les hypoglycémies non sévères combinée aux propriétés du dispositif est susceptible de minorer leur survenue.

La Commission estime que la surveillance continue du glucose interstitiel et la prévention des hypoglycémies exercées par le SYSTEME MINIMED 640G sont de nature à favoriser l'atteinte des objectifs glycémiques individuels.

Pour les patients diabétiques de type 1 (adultes et enfants) dont l'équilibre glycémique préalable est insuffisant (taux d'HbA1c $\geq$ à 8%) traités par perfusion sous cutanée continue d'insuline (pompe externe) depuis plus de 6 mois, la Commission s'est prononcée pour une amélioration modérée du service attendu (ASA III) par rapport à l'auto surveillance glycémique par lecteur de glycémie capillaire seul.

Pour les patients diabétiques de type 1 (adultes et enfants) ayant présenté des hypoglycémies sévères ayant conduit à des interventions médicales en urgence, dans les 12 mois précédents et traités par perfusion sous cutanée continue d'insuline (pompe externe) depuis plus de 6 mois, la Commission s'est prononcée pour une amélioration modérée du service attendu (ASA III) par rapport à l'auto surveillance glycémique par lecteur de glycémie capillaire seul.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Le renouvellement sera subordonné à la transmission des résultats d'une étude en vie réelle, confirmant l'efficacité du contrôle glycémique dont la durée de suivi des patients serait d'au moins 1 an.

Pour les patients dont l'HbA1c est $\geq$ à 8%, la réduction attendue de l'HbA1c est d'au moins 0,4%, sans augmentation de la fréquence des hypoglycémies sévères.

Pour les patients ayant des hypoglycémies sévères, la réduction attendue, sans augmentation de l'HbA1c, est d'au moins un épisode d'hypoglycémie sévère par patient par an comparativement au nombre d'événements recensés durant l'année précédant le début de l'auto surveillance par le SYSTEME MINIMED 640G.

Le recueil de données devra permettre de décrire l'observance au port du capteur, la qualité de vie des patients et les complications. L'analyse des données devra prévoir la détection des critères d'éligibilité prédictifs de l'observance.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

08 POPULATION CIBLE

La population cible correspond aux patients diabétiques de type 1 dont l'équilibre glycémique préalable est insuffisant (taux d'HbA1c $\geq$ 8%) en dépit d'une insulinothérapie intensifiée bien conduite par pompe externe, ainsi qu'à celle des patients ayant présenté des hypoglycémies sévères ayant conduit à une prise en charge médicale en urgence.

Selon une analyse réalisée par la HAS⁴, en 2012, 30 398 diabétiques de type 1 étaient remboursés pour l'utilisation d'une pompe à insuline.

Patients diabétique de type 1 dont l'HbA1c est supérieure à 8%

La CNEDIMTS²⁸ a estimé en 2013 que la population cible des patients diabétiques de type 1 traités par insulinothérapie intensifiée, dont le taux d'HbA1c est supérieur à 8 % qui seraient susceptibles d'utiliser un système de MCG était au maximum de 18 500 patients par an, soit environ 11% des diabétiques de type 1 traités.

En supposant, que le même taux s'applique à la sous population des patients traités par pompe à insuline, environ 3300 patients par an seraient concernés par ce système.

Patients diabétique de type 1 ayant présenté des hypoglycémies sévères

Dans l'étude DIALOG de Cariou et al²⁹, le recueil prospectif sur un mois montre que 1123/1317 (85%) des patients ont eu au moins une hypoglycémie (sévere ou non) dont 177/1317 (13%) des patients ont eu une hypoglycémie sévère, soit un taux de 0,2+/-0,7 événement/patient/mois.

²⁸ Avis de la CNEDIMTS du 3 décembre 2013 relatif au système de mesure en continu du glucose interstitiel FREESTYLE NAVIGATOR II. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-12/freestyle_navigator_ii.pdf

²⁹ Cariou B, Fontaine P, Eschwege E, Lièvre M, Gouet D, Huet D et al. Frequency and predictors of confirmed hypoglycaemia in type 1 and insulin-treated type 2 diabetes mellitus patients in a real-life setting: results from the DIALOG study. Diabetes Metab. 2015;41(2):116-25.

Cette étude précise que 11% des hypoglycémies sévères ont été associées à des complications (perte de connaissance, transport aux urgences, contact avec un professionnel de santé...). Les hypoglycémies sévères associées à des complications pourraient donc représenter 0,26 événement/patient/an. Les 30 000 patients diabétiques de type 1 traités par pompe (en supposant que ce taux ne change pas en fonction de la modalité de traitement) subiraient donc chaque année environ 7 800 hypoglycémies sévères associées à des complications. Si chaque événement n'était associé qu'à un seul patient, 7 800 patients au maximum seraient concernés.

Si on suppose que la MCG concernera les patients ayant subi durant les derniers mois une hypoglycémie sévère, environ 7 800 patients seraient susceptibles de bénéficier d'une surveillance complémentaire par MCG.

La part des patients dont l'HbA1c est supérieure à 8% et ayant eu des hypoglycémies sévères ne peut pas être estimée mais n'est pas nulle. Elle pourrait atteindre 25%²⁹.

La somme des deux populations calculées serait donc une estimation maximale de la population cible en raison des hypothèses formulées et du chevauchement des populations concernées par les 2 indications.

Au total, la population cible des patients diabétiques de type 1 qui, en dépit d'une insulinothérapie intensive bien conduite par pompe externe, seraient susceptibles d'utiliser le SYSTEME MINIMED 640G est estimée au maximum à 11 100 patients.

Toutefois, tous les patients ne sont pas susceptibles de tolérer ou de tirer bénéfice d'un système de MCG. D'après les résultats des études cliniques disponibles^{8,9} chez les patients souhaitant améliorer leur équilibre glycémique, entre 1/3 et 3/4 des patients auraient une motivation et une observance suffisantes pour utiliser un système de MCG en continu.

En supposant que la motivation et la tolérance des patients souhaitant éviter des hypoglycémies sévères soient identiques, le nombre de patients diabétiques de type 1 qui seraient prêts à utiliser le SYSTEME MINIMED 640G en continu avec une motivation et une observance suffisante, est estimé au maximum entre 3700 et 8300 patients.