

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

11 septembre 2018

Faisant suite à l'examen du 10/07/2018, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 17/07/2018

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire examinée le 11/09/2018.

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

Demandeur : MEDTRONIC France SAS (France)

Fabricant : MEDTRONIC, INC. (USA)

Les modèles et références proposés par le demandeur (cf. page 3)

Indications retenues :	Celles définies à la LPPR, à savoir : Patients adultes diabétiques de type 1 non contrôlés par insuline administrée par voie sous-cutanée (y compris via une pompe) et présentant des épisodes hyperglycémiques et/ou hypoglycémiques sévères, fréquents ou non expliqués.
Service Rendu (SR) :	Le Service Rendu est Suffisant , en raison de : – l'intérêt thérapeutique du système de pompe implantable MINIMED 2007D chez les patients diabétiques de type 1 en échec d'une insulinothérapie intensive par voie sous cutanée (multi-injections ou pompe externe) et présentant des épisodes hyperglycémiques et/ou hypoglycémiques sévères, fréquents ou non expliqués ; – l'intérêt de santé publique compte tenu du caractère de gravité des complications dues au diabète et pouvant engager le pronostic vital.
Comparateur(s) retenu(s) :	Echec d'une insulinothérapie intensive par voie sous cutanée (multi-injections ou pompe externe) avec des épisodes hyperglycémiques et/ou hypoglycémiques sévères, fréquents ou non expliqués.

Amélioration du SR :	ASR IV
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	– Avis de la commission du 18 avril 2007 et du 3 juin 2014 – Nouvelles données : • Une revue rétrospective chez 19 patients avec un suivi moyen de 5 ± 1 ans ayant pour objectif de décrire l'équilibre glycémique à long terme de ces patients. • Un rapport intermédiaire d'une étude de suivi multicentrique ayant inclus 253 patients avec un suivi moyen de $0,9 \pm 0,3$ ans. L'objectif de ce suivi est de caractériser les principaux risques identifiés du traitement INSUMAN IMPLANTABLE 400UI/ml.
---------------------	---

Éléments conditionnant le SR :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
Modalités de prescription et d'utilisation :	Celles définies à la LPPR, à savoir : L'implantation de la pompe dans la paroi abdominale et l'insertion du cathéter dans la cavité péritonéale sont réalisées sous anesthésie générale ou locale par un chirurgien. La programmation de la pompe est réalisée par le médecin. Un rendez-vous pour le premier remplissage de la pompe doit être pris avec le patient dès l'implantation. La pompe contient environ 6 000 unités d'insuline. Les procédures de remplissage (en général tous les 45 à 60 jours) et de rinçage (systématique tous les 9 mois) requièrent la présence simultanée d'un médecin et d'une infirmière. Ces actes sont réalisés en hospitalisation de jour. La prescription initiale d'une pompe implantable intra-péritonéale doit être réalisée dans un centre initiateur, répondant au cahier des charges défini ci-dessous. La structure multiprofessionnelle réalise un suivi des patients implantés par pompe à insuline par voie intra-péritonéale au minimum tous les 3 mois. Elle est responsable de l'ensemble des procédures techniques et cliniques que le traitement nécessite. <u>Centres initiateurs :</u> Un centre initiateur doit s'appuyer sur une équipe multiprofessionnelle formée à la prise en charge intensive du diabète, notamment à l'éducation thérapeutique et à l'insulinothérapie intensive sous toutes ses formes (incluant la pompe externe). Ce centre dispose d'une expertise pour le traitement par pompe à insuline implantable et dispose d'un service de chirurgie compétent. Cette équipe est composée notamment de deux médecins spécialistes en

	endocrinologie et métabolisme, d'une infirmière et d'une diététicienne. L'équipe doit participer au moins une fois par an à une formation continue sur les pompes implantables. L'équipe confirme l'indication du traitement par pompe conformément aux données relatives à la prise en charge et aux recommandations professionnelles de bonne pratique. Une astreinte médicale 24h/24 est assurée par l'équipe diabétologique du centre initiateur. Le centre doit disposer, en interne ou à proximité, d'une unité de soins continus ou intensifs. Il doit également disposer de locaux dédiés à toute procédure nécessaire au traitement et permettant de les réaliser dans les conditions d'asepsie requises, de l'intervention d'une équipe chirurgicale formée au traitement par pompe implantable, et d'une structure de radiologie permettant de réaliser tous les examens nécessaires à titre diagnostique et/ou thérapeutique. Un programme structuré d'éducation concernant les pompes implantables est élaboré et écrit, ainsi que des documents d'évaluation et de synthèse. Des documents écrits concernant les différents aspects de l'éducation au traitement sont remis au patient notamment en ce qui concerne la conduite à tenir en cas d'incident et le schéma de remplacement, ainsi que la conduite à tenir lors des astreintes de son centre. Au cours de l'hospitalisation pour implantation de la pompe, le patient reçoit une formation intensive. Un centre initiateur a 3 missions qui sont l'initiation du traitement, la réévaluation annuelle et la formation des soignants. Il existe des contre-indications à l'implantation du dispositif par voie intra-péritonéale : – troubles psychologiques affectant les capacités de gérer le traitement insulinaire ; – troubles sévères de l'alimentation ; – rétinopathie ischémique tant qu'un traitement approprié par panphotocoagulation au laser n'est pas achevé afin d'éviter les complications liées à une diminution rapide de la glycémie ; – comorbidité sévère, affectant les capacités fonctionnelles et surtout l'espérance de vie du patient à court terme ; – adolescents n'ayant pas encore atteint la taille adulte, a fortiori les enfants.
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations, dont les données du registre européen demandé pour INSUMAN IMPLANTABLE (registre PASS « Post-Authorization Safety Study »).
Population cible :	La population cible de MINIMED 2007D serait de l'ordre de 300 patients, dont 10 nouveaux patients par an. Cette population cible est issue des données de population rejointe en 2016 (code LPP 3437157 et LPP 3429360). Il est à noter que ces données sont en baisse par rapport aux années antérieures (ceci étant dû à des circonstances particulières récentes), ce qui peut amener cette population cible à augmenter.

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de renouvellement 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

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

01.2. CONDITIONNEMENT

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

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

Celles définies à la LPPR, à savoir, les patients adultes diabétiques de type 1 non contrôlés par insuline administrée par voie sous-cutanée (y compris via une pompe) et présentant des épisodes hyperglycémiques et/ou hypoglycémiques sévères, fréquents ou non expliqués

01.4. COMPARETEUR REVENDIQUE

Le comparateur proposé par le demandeur ne diffère pas de celui de l'avis de la CNEDiMTS du 03 juin 2014 qui précise les éléments suivants :

« Echec d'une insulinothérapie intensive par voie sous cutanée (multi-injections ou pompe externe) avec des épisodes hyperglycémiques et/ou hypoglycémiques sévères, fréquents ou non expliqués. »

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Le système MINIMED 2007D a été évalué pour la première fois en 2007. Sa prise en charge par l'assurance maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté¹ du 04/06/2008 (JO du 10/06/2008).

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

La dernière évaluation du système MINIMED 2007D par la commission date du 03/06/2014. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie sous nom de marque fait suite à l'arrêté² du 28/01/2016 (JO du 02/02/2016). La prise en charge a été étendue à la primo-implantation.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

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

03.2. DESCRIPTION

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

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

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

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

La garantie technique de chaque composant est de 2 ans.

Pompe implantable

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

¹ Arrêté du 04/06/2008 relatif à l'inscription du système de pompe implantable pour administration d'insuline par voie intra-péritonéale MINIMED 2007D au chapitre 1er du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 10/06/2008. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 24/05/2018]

² Arrêté du 03/06/2014 relatif au renouvellement d'inscription et à la modification des conditions d'inscription de la pompe implantable pour administration d'insuline par voie intra-péritonéale MINIMED 2007D de la société MEDTRONIC France SAS au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 02/02/2016. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 24/05/2018]

Elle comporte six composants principaux :

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

Cathéter à port d'accès latéral

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

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

Deux longueurs distales de cathéter sont disponibles, 10,2 cm et 17,7 cm.

Communicateur personnel de la pompe (PPC)

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

03.3. FONCTIONS ASSUREES

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

03.4. ACTES

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

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

04 SERVICE RENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 18/04/2007³, la commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant du système MINIMED 2007D (pompe implantable, cathéter et communicateur personnel), avec une Amélioration du Service Attendu (ASA) de niveau III chez les patients en échec de l'insulinothérapie intensive par voie sous cutanée.

Les études analysées en 2007 étaient les suivantes :

- 1 étude de surveillance à long terme non comparative ayant pour objectif le suivi exhaustif de tous les patients implantés avec la pompe MMT 2001 et MMT 2007 depuis 1995
- 1 étude de non infériorité randomisée ouverte ayant pour objectif de comparer à 1 an l'efficacité et la tolérance du traitement par voie intra-péritonéale (MMT-2007C) à un traitement intensifié par voie sous-cutanée (pompe ou multi-injections)
- Un suivi prospectif multicentrique de 40 patients diabétiques de type 1 traités par insuline administrée par voie intra-péritonéale pendant 2 mois.

Dans son avis du 03/06/2014⁴, la commission s'est prononcée pour un service rendu suffisant dans le cadre du renouvellement d'inscription dans les indications finalement retenues par le ministre, à savoir chez les patients déjà implantés. Concernant les modifications des conditions d'inscription (extension à la primo-implantation), le service attendu a été jugé suffisant, avec une ASA/ASR de niveau IV par rapport à l'échec d'une insulinothérapie intensive par voie sous cutanée (multi-injections ou pompe externe) avec des épisodes hyperglycémiques et/ou hypoglycémiques sévères, fréquents ou non expliqués. La commission s'est appuyée sur 3 nouvelles études spécifiques de la pompe MINIMED :

- 2 études comparatives randomisées,
- et 1 étude non comparative rétrospective.

Aucune étude n'avait évalué spécifiquement le système MINIMED 2007D.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

La demande repose sur 2 études spécifiques :

- Etude de van Dijk et al., 2014⁵, publiée, revue rétrospective. Cette étude est une étude de suivi à 6 ans des patients enrolés dans l'étude Logtenberg et al. 2009⁶ examinée lors de la dernière évaluation de MINIMED 2007D. L'étude Logtenberg et al. est une étude comparative, randomisée, ouverte, en cross-over, monocentrique, réalisée chez

³ Haute Autorité de Santé, Commission d'Evaluation des Produits et Prestations (CEPP). MMT 2007D. Avis 18 avril 2007. Saint-Denis La Plaine:HAS;2007. <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/cepp-1216.pdf>.

⁴ Avis de la Commission du 03/06/2014 relatif au système de pompe implantable pour administration d'insuline par voie intra-péritonéale ; HAS 2014. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-06/minimed_2007d.pdf

⁵ Van Dijk P., Logtenberg S., Groenier K., Gans RO., Kleefstra N., Bilo HJK. Continuous intraperitoneal insulin infusion in type 1 diabetes: a 6-year post-trial follow-up. BMC Endocr. Disord., 2014.

⁶ Logtenberg SJ, Kleefstra N, Houweling ST, Groenier KH, Gans RO, van Ballegooie E, Bilo HJ. Improved glycemic control with intraperitoneal versus subcutaneous insulin in type 1 diabetes: a randomized controlled trial. Diabetes Care. 2009 Aug; 32(8):1372-7.

24 patients diabétiques de type 1 dont le contrôle glycémique était insuffisant (taux d'HbA1c $\geq 7,5\%$ et/ou ≥ 5 incidents d'hypoglycémie par semaine), malgré une insulinothérapie intensifiée. L'insuline utilisée était INSUPLANT.

Suite à cette dernière étude, tous les patients (23) ont souhaité continuer le traitement par pompe implantable par voie intrapéritonéale.

L'objectif de la présente étude est de décrire à long terme l'équilibre glycémique, les complications, la qualité de vie et la satisfaction au traitement chez les patients utilisant le système de pompe implantable pour administration d'insuline par voie intra péritonéale. Cette revue a inclus 19 patients (sur les 23 patients) avec une durée de suivi de 5 ± 1 ans. L'âge moyen de ces patients est de 45 ± 10 ans avec une durée de diabète de 23 ans en moyenne [16-33].

Le critère de jugement principal n'est pas individualisé ; l'analyse porte sur les valeurs de l'HbA1c, le profil de la glycémie, les complications du diabète, la qualité de vie (SF-36⁷ et WHO-5⁸) et la satisfaction du patient (DTSQ⁹). Par rapport à 2006 (avant la mise sous pompe implantable), la réduction de l'HbA1c en 2012 est de $-4,5$ mmol/mol [$-14,9$ - $5,9$], il est rapporté une diminution du nombre d'évènements hypoglycémiques de grade 2, c'est à dire $< 3,5$ mmol/L ($-1,8$ évènements par semaine [$-3,5$ - $-0,4$]).

Le temps passé en hyperglycémie est augmenté avec une différence moyenne de $13,7\%$ [$-3,1$ - $30,5$] entre 2006 et 2012, le temps passé en euglycémie est diminué avec une différence de $-10,0\%$ [$-24,6$ – $4,6$].

La qualité de vie évaluée grâce aux échelles SF-36 et WHO-5 n'est pas significativement différente chez les 19 patients entre 2006 et 2012. La satisfaction patient (score DTSQ) est significativement supérieure en 2012 avec une augmentation du score de 8,3 points [$-2,3$ - $14,3$].

- **Etude HUBIN_C_06380 (Registre PASS « Post-Authorization Safety Study », protocole et rapport d'étude de février 2018 fournis)**, rapport intermédiaire d'une étude de suivi multicentrique (12 centres français), observationnelle et prospective ayant pour objectif de mieux caractériser les principaux risques identifiés du traitement INSUMAN IMPLANTABLE 400 UI/mL en vie réelle. Les résultats de cette analyse intermédiaire portent sur 253 patients atteints de diabète de type 1 et utilisant INSUMAN IMPLANTABLE avec le système de pompe implantable MINIMED (modèles MMT 2007A, 2007C et 2007D).

Cette étude comprend les patients inclus et analysés dans l'étude HUBIN_L_805335 prise en compte lors de la précédente évaluation (étude de phase III comprenant une phase randomisée de non-infériorité, en groupe parallèle et simple aveugle ayant comparé l'administration d'INSUMAN IMPLANTABLE 400UI/mL à celle d'INSUPLANT 400UI/mL) : 241 patients inclus dans l'étude HUBIN-L-05335 et 12 utilisateurs inclus dans la nouvelle étude HUBIN-C-06380.

Le suivi moyen était de $0,9 \pm 0,3$ ans, l'âge moyen est de $56,6 \pm 10,9$ ans. Le critère de jugement principal était les effets indésirables importants associés à l'utilisation de la pompe implantable (hypoglycémies sévères, hyperglycémies, infection de la poche de la pompe, cicatrisation anormale au site d'implantation de la pompe, érosion cutanée).

Au total, 68 patients (26,9%, IC à 95% [$21,5$ - $32,8$]) ont signalé un total de 92 évènements indésirables (EIs) classés comme des risques identifiés importants dont 36 EIs considérés comme liés à INSUMAN IMPLANTABLE 400 et 67 EIs (55 patients) liés à la pompe

⁷ SF-36 (Short Form Health Survey) : 36 items couvrant 8 dimensions : activité physique, limitations dues à l'activité physique, douleurs physiques, santé perçue, vitalité, vie et relation avec les autres, limitations liées à l'état psychique et santé psychique.

⁸ WHO-5 (World Health Organization-Five Well-Being Index) : 5 items évaluant le bien être du patient sur une échelle de 0 à 100

⁹ DTSQ : 8 items évaluant la satisfaction du patient sur une échelle de 0 à 6 - Score global en 36 points

implantable MINIMED 2007D. Pour 7 événements rapportés (2,8%), la pompe a été explantée temporairement et 1 patient a eu une explantation définitive de pompe ; les mesures correctives prises ont été un changement de cathéter pour 9 patients (3,6%) avec 9 événements. Les autres actions, le cas échéant, étaient principalement le rinçage du cathéter, le rinçage de la pompe et l'arrêt de la pompe.

Résultats inhérents au critère de jugement principal :

Critère de jugement principal	Patients implantés précédemment N = 241 présentant un EI n=événements	Nouveaux patients implantés N = 12 présentant un EI n=événements	Tous N=253 présentant un EI n=événements
Effets indésirables			
Hypoglycémies sévères	15 (6,2% [3,5 ; 10,1%]) 25	0 (0,0%, [N/A ; N/A]) 0	15 (5,9% [3,4 ; 9,]) 25
Hyperglycémies	52 (21,6% [16,6 ; 27,3]) 62	0 (0,0%, [N/A ; N/A])	52 (20,6% [15,7 ; 26,1]) 62
Infection de la poche de la pompe	3 (1,2%, [0,3 ; 3,6]) 3	1 (8,3%, [0,2 ; 38,5]) 1	4 (1,6% [0,4 ; 4,0]) 4
Cicatrisation anormale	0 (0,0%, [N/A ; N/A])	0 (0,0%, [N/A ; N/A])	0 (0,0%, [N/A ; N/A])
Erosion cutanée	1 (0,4% [0,0 ; 2,3]) 1	0 (0,0%, [N/A ; N/A])	1 (0,4% [0,0 ; 2,2]) 1
Effets indésirables sévères			
Hypoglycémies sévères	9 (3,7% [1,7 ; 7,0]) 13	0 (0,0%, [N/A ; N/A])	9 (3,6% [1,6 ; 6,6]) 13
Hyperglycémies	5 (2,1% [0,7 ; 4,8]) 5	0 (0,0%, [N/A ; N/A])	5 (2,1% [0,6 ; 4,6]) 5
Infection de la poche de la pompe	3 (1,2%, [0,3 ; 3,6]) 3	1 (8,3%, [0,2 ; 38,5]) 1	4 (1,6% [0,4 ; 4,0]) 4
Cicatrisation anormale	0 (0,0%, [N/A ; N/A])	0 (0,0%, [N/A ; N/A])	0 (0,0%, [N/A ; N/A])
Erosion cutanée	1 (0,4% [0,0 ; 2,3]) 1	0 (0,0%, [N/A ; N/A])	1 (0,4% [0,0 ; 2,2]) 1

Le taux de survie sans hyperglycémie (causée par une sous distribution de l'insuline en raison d'un blocage, d'un dysfonctionnement de la pompe ou d'une occlusion du cathéter) a été analysé : il a été estimé à 0,92 [0,88-0,95], 0,85 [0,79-0,84] et 0,79 [0,74-0,84] à 3 mois, 6 mois et 1 an après l'entrée dans l'étude. A la date de fin, le taux de survie cumulée sans hyperglycémie était de 0,76 [0,70-0,82]. La plupart des événements (36/52) se sont produits dans les 6 mois après le début de la période d'observation.

Dans le modèle univarié de Cox, le temps écoulé entre le début du traitement par pompe implantable MINIMED et l'entrée dans l'étude était statistiquement associé à un risque moindre de subir un premier épisode d'hyperglycémie.

Pour chaque année de traitement, les patients ont présenté une réduction de 4% du risque d'apparition du premier événement hyperglycémique : HR 0,96 (IC 95% [0,92, 0,99]). Néanmoins, le modèle multivarié de Cox ajusté sur l'âge, le genre et l'IMC ne montre plus d'effet entre le temps de traitement et l'apparition du premier événement hyperglycémique. En conséquence, aucun impact n'a été statistiquement démontré entre le temps de traitement par pompe implantable et le risque d'hyperglycémie causée par une sous-distribution de l'insuline.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

- Dans l'Etude de van Dijk et al., 2014, après une durée moyenne de 5 ± 1 ans, 3 cas de dysfonctionnement de la pompe ont été rapportés et 3 cas attendus de fin de vie de batterie ont nécessité un remplacement de la pompe. Trois patients ont nécessité une

chirurgie par laparoscopie pour remplacer le cathéter et un patient a nécessité cette même procédure afin d'enlever un bouchon de fibrine situé au bout du cathéter. La durée moyenne d'hospitalisation pour ces 10 patients était de 0,6 jour [0-1] par an. Aucun décès n'a été rapporté.

- Dans l'étude HUBIN_C_06380, en dehors des événements rapportés en critères de jugement principaux, 84 patients (33,2%, IC à 95% [27,4 ; 39,4]) ont présenté un total de 144 autres effets indésirables.

EIs (n=144)	Liés à INSUMAN IMPLANTABLE 400 UI/ml (n=5)	Liés à MINIMED (n=12/10 patients)
Hypoglycémie non sévère	2	1
Fluctuation de la glycémie capillaire	1	0
Augmentation des besoins en insuline	1	3
Occlusion du cathéter	1	6
Irritation cutanée	0	1
Inflammation au site d'implantation	0	1

Deux patients sont décédés pendant la période d'analyse, un patient a présenté un infarctus du myocarde et un autre une hémorragie du tronc cérébral. Aucun d'entre eux n'étaient lié à INSUMAN IMPLANTABLE 400 UI/mL ou la pompe implantable MINIMED.

Pendant la période d'analyse, des explantations temporaires de pompe (correspondant au changement de pompe le même jour dans la plupart des cas, sans interruption de traitement par l'insuline INSUMAN IMPLANTABLE 400 UI/mL) sont survenues chez 28 patients (11,1%). Ils étaient liés à des EI chez 8 patients. Des explantations définitives de pompe ont été rapportées chez 4 patients (suite à des EI chez 2 patients). Le traitement par INSUMAN IMPLANTABLE 400 UI/m a été temporairement interrompu chez 20 patients (7,9%) suite à la survenue d'EI, et chez 8 patients pour d'autres raisons (principalement à cause de dysfonctionnement de la pompe implantable MINIMED).

4.1.1.3.2. MATERIOVIGILANCE

Entre 2012 et 2017, 65 événements de matériovigilance ont été rapportés par le demandeur sur les 247 pompes MINIMED 2007D commercialisées en France : 40 événements étaient dus à un dysfonctionnement de la pompe (entraînant dans la majorité des cas un remplacement de la pompe), 12 événements à un dysfonctionnement du cathéter, 8 à une pile épuisée, 2 à une infection, 2 problèmes de rinçage et 1 hyperglycémie.

En Europe les événements rapportés sont : 11 dysfonctionnements de la pompe, 3 dysfonctionnements de cathéter, 4 problèmes liés à la pile.

Au total par rapport à la précédente évaluation, 2 nouvelles études relatives au système MINIMED ont été fournies :

- *Une revue rétrospective à 6 ans chez 19 patients issus de la cohorte de l'étude Logtenberg et al. examinée lors de la dernière évaluation. Cette étude rapporte une diminution du nombre d'événements hypoglycémiques de grade 2 (-1,8 événements par*

semaine [-3,5- -0,4]) par rapport à période avant la mise sous pompe. Le temps passé en hyperglycémie est augmenté avec une différence moyenne de 13,7% [-3,1-30,5] entre 2006 et 2012, le temps passé en euglycémie est diminué avec une différence de -10,0% [-24,6 – 4,6]. Cette étude comporte des biais méthodologique notamment son faible effectif et son caractère rétrospectif.

- *Une étude de suivi multicentrique, observationnelle et prospective portant sur 253 patients à 0,9 ± 0,3 ans de suivi (rapport intermédiaire – rapport final prévu pour 2026). La population de l'étude étudiée dans ce premier rapport intermédiaire est essentiellement constituée des patients de l'étude de phase III HUBIN_L_05335 prise en compte lors de la dernière évaluation. Cette étude a un suivi très court, ce qui limite la possibilité d'identifier les effets à long terme d'INSUMAN IMPLANTABLE 400 UI/mL ou de la pompe implantable MINIMED et donc limite l'interprétation de ses résultats.*

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

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

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

Il n'existe pas d'autres produits de même catégorie remboursables destinés aux patients qui soient comparables au système de pompe implantable MINIMED 2007D.

Ce système de pompe implantable est un traitement de dernier recours chez les patients diabétique de type 1 non contrôlés par insuline administrée par voie sous-cutanée (y compris via pompe) et présentant des épisodes hyperglycémiques et/ou hypoglycémiques sévères, fréquents ou non expliqués. De plus, ce système se positionne en dernière ligne de traitement quelles que soient les modalités de surveillance de la glycémie associées à l'insulinothérapie sous-cutanée (surveillance du glucose interstitiel flash ou en continu).

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

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au total, les nouvelles données spécifiques fournies ne remettent pas en cause l'avis de la CNEDIMTS de 2014. La Commission estime que le système MINIMED 2007D a un intérêt thérapeutique dans les indications suivantes :

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

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

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

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

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

La pompe MINIMED est destinée à une population très particulière de patients adultes atteints de diabète de type 1, non contrôlés. Les résultats de l'enquête Entred 2007-2010¹⁰ ont permis d'estimer la population diabétique adulte à 2,4 millions en métropole. Cette estimation a été portée par Santé Publique France en 2015 à plus de 3,3 millions de patients traités¹¹.

Le diabète de type 1 représente 5,6 % des patients diabétiques, c'est-à-dire environ 185 000 patients.

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 70 000 patients qui seraient en échec de contrôle métabolique de leur diabète.

04.2.3. IMPACT

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

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

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

**En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Rendu de MINIMED 2007D est suffisant pour son renouvellement d'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 les indications suivantes, définies à la LPPR :**

¹⁰ Résultats épidémiologiques principaux d'Entred-métropole

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

¹¹ Santé Publique France – Données épidémiologiques

<http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete/Donnees-epidemiologiques/Prevalence-et-incidence-du-diabete>

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

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Celles définies à la LPPR, à savoir :

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

La programmation de la pompe est réalisée par le médecin.

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

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

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

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

Centres initiateurs :

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

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

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

Une astreinte médicale 24h/24 est assurée par l'équipe diabétologique du centre initiateur. Le centre doit disposer, en interne ou à proximité, d'une unité de soins continus ou intensifs. Il doit également disposer de locaux dédiés à toute procédure nécessaire au traitement et permettant de les réaliser dans les conditions d'asepsie requises, de l'intervention d'une équipe chirurgicale formée au traitement par pompe implantable, et d'une structure de radiologie permettant de réaliser tous les examens nécessaires à titre diagnostique et/ou thérapeutique.

Un programme structuré d'éducation concernant les pompes implantables est élaboré et écrit, ainsi que des documents d'évaluation et de synthèse. Des documents écrits concernant les différents aspects de l'éducation au traitement sont remis au patient

notamment en ce qui concerne la conduite à tenir en cas d'incident et le schéma de remplacement, ainsi que la conduite à tenir lors des astreintes de son centre.

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

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

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

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

06 AMELIORATION DU SERVICE RENDU

06.1. COMPAREUR RETENU

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

06.2. NIVEAU D'ASR

Le diabète de type 1 est une maladie grave qui peut engager le pronostic vital du patient. Les données cliniques sont de faible niveau de preuve. Toutefois, il s'agit d'un traitement de dernière intention pour lequel le besoin n'est pas couvert,

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

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

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

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans.

08 POPULATION CIBLE

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

Selon le demandeur entre 250 et 300 patients sont porteurs d'une pompe à insuline MINIMED 2007D en France. Cette population est estimée à partir du retour des 13 centres implantateurs et de l'étude de suivi HUBIN_C_06380.

A titre informatif, en moyenne 30 à 40 pompes sont remboursées par an dans le cadre d'un renouvellement. En effet, les données disponibles concernant la pompe (code LPP 3437157) rapportent :

- Pour les établissements publics (secteur EX DG) : la pose de 41 pompes en 2016 et 26 pompes en 2017¹².
- Pour les établissements privés (secteur Ex OQN) : aucune pose n'est recensée en 2016 et 2017¹³.

Concernant les primo-implantations, en 2014, les experts estimaient à 50, le nombre de patients supplémentaires par an qui pourraient bénéficier d'une pompe à insuline implantable⁴. Dans les faits, le nombre de nouveaux patients implantés est plutôt de l'ordre de 10 par an.

En effet, les données disponibles concernant la pompe (code LPP 3429360) rapportent :

- Pour les établissements publics (secteur EX DG) : la pose de 12 pompes en 2016 et 8 pompes en 2017,
- Pour les établissements privés (secteur Ex OQN) : aucune pose n'est recensée en 2016 et 2017.

La population cible de MINIMED 2007D serait de l'ordre de 300 patients, dont 10 nouveaux patients par an. Cette population cible est issue des données de population rejointe en 2016 (code LPP 3437157 et LPP 3429360). Il est à noter que ces données sont en baisse par rapport aux années antérieures (ceci étant dû à des circonstances particulières récentes), ce qui peut amener cette population cible à augmenter.

¹²Données de consommation des dispositifs médicaux implantables en sus par code LPP- Secteur Ex DG. Données 2016-2017. https://www.scansante.fr/applications/synthese-dmi-mo-sus/submit?rapport=/mco/mahos/dgf/dmi_public.html - [consulté le 10/07/18].

¹³Données de consommation des dispositifs médicaux implantables en sus par code LPP- Secteur Ex OQN. Données 2016-2017. https://www.scansante.fr/applications/synthese-dmi-mo-sus/submit?rapport=/mco/mahos/oqn/dmi_privé.html - [consulté le 10/07/18].