

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

10 septembre 2019

*Faisant suite à l'examen du 02/07/2019, la CNEDiMTS a adopté un avis le 16/07/2019.
Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 03/09/2019.
La CNEDiMTS a adopté l'avis le 10/09/2019.*

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 6)

Indications
retenues :

Celles définies sur la LPPR :

- 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 autosurveillance 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 destiné aux patients ayant reçu une éducation thérapeutique adaptée à leur pathologie et une formation initiale spécifique à l'emploi de ce dispositif.

Service Attendu
(SA) :

Suffisant, en raison de :

- **l'intérêt thérapeutique** du SYSTEME MINIMED 640G,
- **l'intérêt de santé publique** au vu de la fréquence et de la gravité du diabète de type 1 et de l'intérêt de maîtriser les variations glycémiques.

Comparateur(s) retenu(s) :	SYSTEME MINIMED 640G composé du capteur de glucose ENLITE et du kit transmetteur GUARDIAN 2 LINK.
Amélioration du SA :	ASA de niveau V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	Jusqu'à la date de fin de prise en charge du capteur ENLITE et du transmetteur GUARDIAN 2 LINK (28/02/2023).

Données analysées :	<ul style="list-style-type: none"> – Avis de la CNEDIMTS du 3 mai 2016 relatif au SYSTEME MINIMED 640G ; – Des données techniques comparant les évolutions du capteur GUARDIAN SENSOR 3 et du transmetteur GUARDIAN LINK 3 par rapport au capteur ENLITE et au transmetteur GUARDIAN 2 LINK actuellement inscrits sur la LPPR ; – Cinq études non spécifiques impliquant des patients ayant utilisé le capteur ENLITE et le transmetteur GUARDIAN 2 LINK avec la pompe MINIMED 640G ; – Deux études cliniques spécifiques dont la durée de suivi est inférieure ou égale à 7 jours.
---------------------	---

Éléments conditionnant le SA :	
– Spécifications techniques :	<p>Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.</p> <p>Durée de garantie de conformité :</p> <ul style="list-style-type: none"> – du capteur : 7 jours – du transmetteur : 12 mois – de la pompe : 4 ans
– Modalités de prescription et d'utilisation :	<p><i>Les modalités décrites ci-dessous sont une actualisation de celles précisées sur la LPPR pour le système MINIMED 640G. Les éléments en gras sont ceux dont la CNEDiMITS recommande l'ajout, et ceux en gras et barrés sont ceux dont la CNEDiMITS recommande la suppression.</i></p> <p><u>Prescription</u></p> <p><i>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. L'équipe du centre initiateur doit avoir reçu la formation adéquate à l'utilisation du dispositif. La prescription initiale est validée par une demande d'accord préalable du service médical placée auprès des caisses de l'Assurance Maladie.</i></p> <p><i>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.</i></p>

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 ;
- L'utilisation du système de télésurveillance et d'analyse de données CARELINK PERSONAL.

Education 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.

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) **ou GUARDIAN SENSOR 3 (dont la durée de vie est de 7 jours)** et du kit transmetteur GUARDIAN 2 LINK **ou GUARDIAN 3 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 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% tel que mesuré par le logiciel de télésurveillance et d'analyse des données CARELINK PERSONAL, 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 tel que mesuré par le logiciel de télésurveillance et d'analyse des données CARELINK ;
 - le temps de port du capteur insuffisant ;
 - le non-respect des consignes de consultation de suivi ;
 - le non-respect du matériel.

A l'issue de cette période d'essai, 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 est réalisée par le centre initiateur et 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.

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~~.

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).

Etudes complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription

La Commission maintient sa demande de disposer 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 :	<p>Au total, la population cible est difficile à estimer. Au vu des données disponibles, elle serait au maximum de 11 200 patients, en 2019. Toutefois compte tenu de l'augmentation du nombre de patients porteurs d'une pompe à insuline (environ 19% par an), la population cible devrait suivre cette progression.</p> <p>A titre indicatif, la population rejointe en 2018 est de 3250 patients.</p>
Informations relatives aux données personnelles	<p><u>Protection des données à caractère personnel</u> Le demandeur déclare être en conformité avec les règles relatives à la protection des données personnelles.</p> <p><u>Hébergement des données de santé</u> Le demandeur déclare que l'utilisation du système MINIMED 640G implique un hébergement des données de santé au sens de l'article L.1111-8 du code de la santé publique. Le certificat de conformité prévu à cet article n'a pas été produit.</p> <p><i>L'application des règles relatives à la protection des données de santé et des règles relatives à l'hébergement des données de santé ne relève pas de la compétence de la CNEDiMITS. L'avis de la CNEDiMITS ne préjuge donc pas du respect de ces règles.</i></p>

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de modification des conditions 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). Les modifications portent sur l'ajout de nouvelles références de capteurs et de transmetteurs et sur l'ajustement des modalités de prescription et d'utilisation qui en découlent.

01.1. MODELES ET REFERENCES

Composant	Descriptif / Taille	Références
Capteur de glucose interstitiel en continu GUARDIAN SENSOR 3	Pack de 5 unités	MMT-7020C
	1 unité	MMT-7020D
Kit transmetteur GUARDIAN 3 LINK	1 kit	MMT-7810

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 GUARDIAN SENSOR 3 MMT 7020C, pack de 5 ;
- Capteur de glucose interstitiel en continu GUARDIAN SENSOR 3 MMT 7020D, conditionnement unitaire ;
- Kit transmetteur GUARDIAN 3 LINK (MMT-7810), kit en conditionnement unitaire contenant :
 - 1 transmetteur GUARDIAN 3 LINK (MMT-7811) ;
 - 1 chargeur de transmetteur (MMT-7715)
 - 1 testeur (MMT-7736) ;
 - 1 ONE-PRESS SERTER (MMT-7512).

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

Les indications revendiquées pour le SYSTEME MINIMED 640G associé au capteur GUARDIAN SENSOR 3 et au transmetteur GUARDIAN 3 LINK sont identiques à celles retenues par la CNEDiMTS dans l'avis rendu le 03 mai 2016 pour le SYSTEME MINIMED 640G associé au capteur ENLITE et au transmetteur GUARDIAN 2 LINK.

- La demande de modification des conditions d'inscription concerne les indications suivantes :
- Chez les 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 autosurveillance glycémique (ASG) pluriquotidienne (\geq 4/j) ;
 - Chez 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, 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 destiné aux patients ayant reçu une éducation thérapeutique adaptée à leur pathologie et une formation initiale spécifique à l'emploi de ce dispositif.

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUE(S)

Le capteur GUARDIAN SENSOR 3 et le transmetteur GUARDIAN 3 LINK sont, respectivement, des évolutions du capteur ENLITE et du kit transmetteur GUARDIAN 2 LINK. Par conséquent, le compareur proposé est le SYSTEME MINIMED 640G composé du capteur de glucose ENLITE et du kit transmetteur GUARDIAN 2 LINK.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Le système MINIMED 640G a été évalué pour la première fois par la Commission en 2016¹. La prise en charge des capteurs et des transmetteurs par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté² du 13/02/2018 (Journal officiel du 16/02/2018) :

- Autocontrôle du glucose interstitiel, forfait mensuel capteurs, MEDTRONIC, ENLITE. (code LPP 1170862) [5 capteurs / mois au maximum] ;
- Autocontrôle du glucose interstitiel, kit transmetteur MEDTRONIC, GUARDIAN 2 LINK (code LPP 1163856) [au minimum 12 mois avant chaque renouvellement].

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Capteur de glucose interstitiel en continu GUARDIAN SENSOR 3

Classe III, notification par le Laboratoire National de Métrologie et d'Essais (n° 0459), France.

Kit transmetteur GUARDIAN 3 LINK

Classe IIa, notification par le Laboratoire National de Métrologie et d'Essais (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 :
 - les réservoirs, destinés à contenir l'insuline,
 - les cathéters délivrant l'insuline,
 - le dispositif d'insertion du cathéter ;
- un capteur de glucose qui est piqué dans le tissu sous-cutané ;
- un transmetteur qui transmet à la pompe toutes les 5 minutes les informations issues du capteur ;
- une télécommande permettant de contrôler la pompe sans intervenir sur le boîtier
- une interface, CARELINK PERSONNAL, qui permet le recueil, à la fréquence souhaitée par le patient, des données administratives et des catégories de données suivantes : identification et paramétrages du produit dont les objectifs glycémiques, réglages utilisés,

¹ Avis de la CNEDIMTS du 3 mai 2016 relatif au SYSTEME MINIMED 640G, Système de mesure en continu du glucose interstitiel couplé à une pompe à insuline externe.

[https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-5064_MINIMED%20640G_03_mai_2016_\(5064\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-5064_MINIMED%20640G_03_mai_2016_(5064)_avis.pdf)

² Arrêté du 13/02/2018 relatif à l'inscription du système de mesure en continu du glucose interstitiel couplé à une pompe à insuline externe MINIMED 640G de la société MEDTRONIC Franceau chapitre 1er du titre I 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 16/02/2018. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 27/05/2019]

données d'utilisation du système, données physiologiques (glycémie) et informations susceptibles d'impacter la glycémie, renseignées par le patient.

La demande concerne l'ajout de GUARDIAN SENSOR 3, dont la durée de fonctionnement est de 7 jours, aux références de capteurs de glucose et de GUARDIAN 3 LINK, dont la durée de charge est de 2 heures et la durée de fonctionnement sans recharge est d'au moins 7 jours, aux références de transmetteurs.

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 de 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 :
 - dépassent de 20mg/dL le seuil de limite basse,
 - 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.

La plateforme CARELINK Personal permet aux patients de sauvegarder ses données et d'obtenir des rapports d'analyse sur une période donnée. Les données sont transférées par câble USB entre la pompe et l'ordinateur du patient puis sont envoyées vers un serveur distant. Le patient peut autoriser le partage automatique de ses données vers l'interface CARELINK PRO de son médecin.

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

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

La pompe à insuline externe du système MINIMED 640G est prise en charge au travers d'une prestation journalière inscrite sur la LPPR (code 1131170) incluant notamment :

- la location de la pompe externe,
- un rappel périodique de la formation technique des patients,
- la livraison des accessoires et des consommables,
- une astreinte 24h/24 et 7j/7,
- les interventions de réparation.

Cette prestation est associée à :

- une prestation de formation initiale (code 1146183) ;
- un forfait mensuel couvrant les frais liés aux cathéters et consommables (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.

04 SERVICE ATTENDU

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 DE L'AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 03/05/2016¹, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant, avec une ASA de niveau III par rapport à l'autosurveillance glycémique par lecteur de glycémie capillaire seul, sur la base des éléments suivants :

- Des études déjà prises en compte dans les avis rendus pour le système PARADIGM VEO (version antérieure de MINIMED 640G, associée à un moniteur en continu du glucose interstitiel) le 21/12/2010 et le 18/11/2014 :
 - 10 non spécifiques réalisées avec les systèmes PARADIGM REAL-TIME ou PARADIGM VEO,
 - 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.

04.1.1.2. DONNEES NON SPECIFIQUES

Cinq études non spécifiques ont été fournies par le demandeur ; elles ont été réalisées avec le capteur ENLITE et avec le transmetteur GUARDIAN 2 LINK (dispositifs de version antérieure à GUARDIAN SENSOR 3 et à GUARDIAN LINK 3). Pour les études rapportées dans le tableau, la pompe impliquée est la MINIMED 640G.

Auteurs / type d'étude	Effectifs	Suivi	Impact sur l'HbA1c	Impact sur les hypoglycémies sévères
Abraham et al. ³ randomisée, contrôlée, multicentrique.	82 patients MCG + pompe 87 patients avec une pompe	6 mois	Pas de variation à 6 mois - groupe MCG + pompe : 7,4 ± 0,7% -> 7,6 ± 1,0% - groupe pompe seule : 7,5 ± 0,8% -> 7,8 ± 0,8%,	Aucun épisode dans les deux groupes durant l'étude.
Charleer et al. ⁴ observationnelle multicentrique.	515 patients	12 mois	Réduction à 12 mois A l'initiation HbA1c = 7,7% (± 0,9%) A 12 mois, chez 387/515 patients : HbA1c = 7,4% (± 0,8%)	Réduction du nombre d'admissions aux urgences pour hypoglycémie sévère Année avant initiation = 59 /496 Durant le suivi = 12/379
Biester et al. ⁵ observationnelle multicentrique.	24 patients	3 mois	Pas de variation à 3 mois A l'initiation HbA1c = 7,6% A 3 mois, HbA1c = 7,5%	Aucun épisode durant l'étude.
Choudhary et al. ⁶ Observationnelle	40 patients	4 semaines	Non rapportable.	Aucun épisode durant l'étude.

L'étude de Zhong et al.⁷, rétrospective, analysant les données collectées durant une année d'utilisateurs des systèmes PARADIGM VEO (n = 43 193), MINIMED 530G (n = 39 219) et MINIMED 640G (n = 4 818), ne rapporte ni la variation d'HbA1c, ni la survenue d'événements d'hypoglycémie sévère.

04.1.1.3. DONNEES SPECIFIQUES

Les données spécifiques soutenant la demande sont :

- Un comparatif des caractéristiques techniques avec celles des produits actuellement sur la LPPR ;
- Deux études cliniques spécifiques.

Comparatif des caractéristiques techniques

CAPTEUR	ENLITE	GUARDIAN SENSOR 3
Durée de vie maximum	144h	170h
Durée de conservation	6 mois	12 mois
Etanchéité	Indice IPX8 de la norme IEC60529	Pas de changement
Température de stockage	Entre 2°C et 30°C	Entre 2°C et 27°C
Usage unique/Réutilisable	Usage unique	Pas de changement
Plage de mesure	40-400mg/dL	Pas de changement
Température de fonctionnement	Entre 32°C et 40°C	Pas de changement

³ Abraham MB, Nicholas JA, Smith GJ, Fairchild JM, King BR, Ambler GR et al.; PLGM Study Group. Reduction in Hypoglycemia With the Predictive Low-Glucose Management System: A Long-term Randomized Controlled Trial in Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(2):303-310.

⁴ Charleer S, Mathieu C, Nobels F, De Block C, Radermecker RP, Hermans MP, et al.; RESCUE Trial Investigators. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control, Acute Admissions, and Quality of Life: A Real-World Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(3):1224-1232.

⁵ Biester T, Kordonouri O, Holder M, Remus K, Kieninger-Baum D, Wadien T et al. "Let the Algorithm Do the Work": Reduction of Hypoglycemia Using Sensor-Augmented Pump Therapy with Predictive Insulin Suspension (SmartGuard) in Pediatric Type 1 Diabetes Patients. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19(3):173-182.

⁶ Choudhary P, Olsen BS, Conget I, Welsh JB, Vorrink L, Shin JJ. Hypoglycemia Prevention and User Acceptance of an Insulin Pump System with Predictive Low Glucose Management. *Diabetes Technol Ther*. 2016;18(5):288-91.

⁷ Zhong A, Choudhary P, McMahon C, Agrawal P, Welsh JB, Cordero TL, Kaufman FR. Effectiveness of Automated Insulin Management Features of the MiniMed® 640G Sensor-Augmented Insulin Pump. *Diabetes Technol Ther*. 2016;18(10):657-663.

TRANSMETTEUR	GUARDIAN 2 LINK	GUARDIAN 3 LINK
Capteur compatible	ENLITE	GUARDIAN SENSOR 3
Transmission des données	Transmission des données du capteur toutes les 5 min et envoi des 9 derniers signaux du capteur (l'actuel et 8 historiques) à chaque transmission par radiofréquences à la pompe.	Pas de changement
Evénements/Alertes	<ul style="list-style-type: none"> - Batterie faible - Fin de durée de vie de la batterie - Alertes du capteur - Alerte de calibration 	Pas de changement
Fréquence de radiocommunication	RF : 2.4 GHz (IEEE : 802.15.4)	Pas de changement
Précision opérationnelle (mesure du courant du signal pendant les conditions d'utilisation réelles ou simulées)	Entre 2nA et 10nA : précision de $\pm 6\%$ Entre 10nA et 200nA : précision $\pm 3\%$	Pas de changement
Connexion aux composants	Connexion directe au capteur	Pas de changement
Dimension du transmetteur	3,5cm x 4,1cm x 1,3cm	Pas de changement
Poids du transmetteur	Au maximum 14,2g	Pas de changement
Durée de vie du transmetteur	12 mois	Pas de changement
Durée de fonctionnement dans les conditions normales d'utilisation avant recharge	6 jours	7 jours
Biocompatibilité	Conforme à la norme ISO 10993-1 pour un contact long terme avec le corps	Pas de changement
Fonction de verrouillage	Non	Oui

Etude de Christiansen et al.⁸

Il s'agit d'une étude exploratoire, randomisée et multicentrique portant sur l'évaluation du capteur GUARDIAN SENSOR 3 et de GUARDIAN LINK 3 chez des personnes diabétiques de type 1 ou 2.

L'objectif de cette étude était de comparer les mesures réalisées par les dispositifs cités ci-dessus, placés en plusieurs endroits du corps et connectés à différents appareils, avec les mesures sanguines.

Chaque patient porte 3 capteurs (deux en position abdominale et le dernier sur le bras) ; chacun est respectivement connecté à l'un des appareils suivants la pompe MINIMED 640G (SYSTEME MINIMED 640G), l'application GUARDIAN CONNECT (application sur smartphone) et un enregistreur. Le suivi est de 7 jours (temps estimé de port du capteur) après une phase de formation de 7 jours.

Les valeurs évaluées de la glycémie par ces appareils sont comparées aux valeurs de la glycémie plasmatique mesurée à trois reprises, en établissement de santé, durant le suivi. Les groupes A et B randomisés se distinguent par les moments choisis pour la réalisation de ces séries de prélèvements.

⁸ Christiansen MP, Garg SK, Brazg R, Bode BW, Bailey TS, Slover RH et al. Accuracy of a Fourth-Generation Subcutaneous Continuous Glucose Sensor. Diabetes Technol Ther. 2017;19(8):446-456.

Le critère de jugement principal porte sur la différence entre les valeurs mesurées par les capteurs et celles mesurées à partir des prélèvements sanguins.

Les critères de jugement secondaires portent sur la durée de vie du capteur et la satisfaction des patients.

Les patients (n=93) étaient diabétiques de type 1 ou 2, insulinotraités ou non, et avaient une HbA1c moyenne de 7,9 +/- 1,39%.

Les différences moyennes entre les valeurs des capteurs de glucose GUARDIAN SENSOR 3 posés sur l'abdomen et celles sanguines étaient de 9,6% (\pm 9,0%) avec le système MINIMED 640G et de 9,4% (\pm 9,8%) avec le système GUARDIAN CONNECT ; elles étaient de 8,7% (\pm 8,0%) entre les valeurs du capteur posé sur le bras du patient et la référence sanguine.

88/93 ont terminé la phase de test et initié la phase d'étude. 82/93 ont terminé la phase d'étude de 7 jours.

Concernant la durée de vie du capteur associé à la pompe MINIMED 640G, sur 92 capteurs, la durée de vie fonctionnelle moyenne était de 145,9 \pm 39,3 h (soit 6 jours et 2 heures), avec une durée vie fonctionnelle médiane de 167,19 h (soit 7 jours).

Concernant la satisfaction des patients, celle-ci a été mesurée par une échelle de Likert à 7 niveaux. Les résultats ne sont pas rapportés ici en raison de leur caractère parcellaire dans la publication.

Les résultats de cette étude sont limités au recueil des données d'utilisation d'un seul capteur pendant au maximum 7 jours alors qu'en situation réelle les patients les utilisent au long cours. De plus, les raisons pour lesquelles la durée de vie fonctionnelle du capteur est inférieure à jours dans 50% des cas, ne sont pas décrites. Par conséquent, les conclusions de cette étude ont un intérêt exploratoire mais sont insuffisantes, à elles seules, pour confirmer l'intérêt du SYSTEME MINIMED 640G.

Etude de Buckingham et al.⁹

Il s'agit d'une étude exploratoire et multicentrique portant sur l'évaluation du capteur GUARDIAN SENSOR 3 et de GUARDIAN LINK 3 chez des personnes diabétiques de type 1 insulinotraitées par pompe.

L'objectif est de vérifier que le système MINIMED 640G peut éviter la survenue d'hypoglycémies nocturnes provoquées par l'augmentation du débit basal d'insuline.

80 patients ont été inclus ; il y a eu 8 abandons, deux exclusions et un échec de déclenchement d'hypoglycémie. L'expérience a porté sur 68/80 patients durant une nuit. La durée totale de suivi est de 48h.

Chez tous les patients, la fonction SmartGuard « arrêt avant hypo » était activée.

Les patients avaient une HbA1C moyenne mesurée à 7,8% +/-1,5%.

Les résultats rapportés sont les suivants :

	Seuil	Résultats
Nombre d'hypoglycémies susceptibles d'avoir été évitées	55 mg/dL	55/68
	65 mg/dL	41/68

Le temps moyen de suspension de l'injection d'insuline a été de 105 \pm 27 minutes. Chez 24 patients, une deuxième suspension a été nécessaire et chez 3 patients une troisième suspension a eu lieu.

⁹ Buckingham BA, Bailey TS, Christiansen M, Garg S, Weinzimer S, Bode B, Anderson SM et al. Evaluation of a Predictive Low-Glucose Management System In-Clinic. Diabetes Technol Ther. 2017;19(5):288-292.

Par conséquent, chez 13/68 patients, la glycémie estimée est descendue sous le seuil de 55mg/dL et sous le seuil de 65mg/dL chez 27 patients. Le nombre de resucrages n'est pas précisé dans la publication.

Les résultats de cette étude sont limités au recueil des données d'utilisation d'un seul capteur pendant 1 nuit dans un cadre expérimental. Ces conditions ne permettent pas l'extrapolation de ceux-ci à des situations réelles et au long cours mais vérifient l'intérêt potentiel du SYSTEME MINIMED 640G en prévention des hypoglycémies sévères.

04.1.1.4. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.4.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

L'étude de Christiansen rapporte des rougeurs cutanées au niveau du site d'insertion du capteur ou de l'adhésif sans en préciser la fréquence. Dans cette étude, les retraits ou les désinsertions des capteurs n'ont pas été recensées.

L'étude de Buckingham ne rapporte aucun effet indésirable lié au système MINIMED 640 G.

4.1.1.4.2. MATERIOVIGILANCE

Depuis la commercialisation en France du SYSTEME MINIMED 640G en mars 2015 et jusqu'en avril 2018, 44 incidents de matériovigilance en lien avec la pompe MINIMED 640G ont été rapportés. Aucun événement indésirable n'a été rapporté en lien avec les capteurs ENLITE ou le transmetteur GUARDIAN 2 LINK. 27 796 pompes MINIMED 640 G ont été commercialisées durant cette période.

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent que pour le capteur GUARDIAN SENSOR 3 et le transmetteur GUARDIAN LINK 3 depuis le début de leur commercialisation en mars 2017 jusqu'en juillet 2018, le taux d'événements rapportés est de 0,07% pour GUARDIAN SENSOR 3 et de 0,03% pour GUARDIAN LINK 3. Ces produits sont actuellement commercialisés uniquement aux Etats-Unis.

La nature des principaux événements déclarés est la suivante :

Guardian Sensor 3 (MMT-7020)	Total
Hyperglycémie	998
Hypoglycémie	530
Changement du capteur / Problème du capteur	376
Fracture, rupture ou détérioration du capteur	272
Erreur de calibration ou de signal	219
Hémorragie	101
Problème d'adhérence du capteur	50
Irritation cutanée	19
Douleur	15
Démangeaison	10

Kit Guardian Link 3 (MMT-7810)	Total
Hypoglycémie	6
Infection	6
Irritation cutanée	5

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

Les données disponibles montrent que les modifications apportées au capteur et au transmetteur du système MINIMED 640G sont de nature à améliorer les performances du système par un allongement de la durée de vie moyenne du capteur et de la durée de fonctionnement du transmetteur.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'équilibre glycémique représente le principal objectif de la prise en charge du patient diabétique pour prévenir les complications vasculaires à long terme et éviter les complications métaboliques aiguës.

Le traitement pharmacologique du contrôle glycémique du diabète de type 1 et du diabète de type 2 insulinorequérant repose sur une insulinothérapie mimant la sécrétion physiologique du pancréas grâce à un schéma basal/bolus, obtenu soit par multi-injection, soit par pompe. Le choix entre l'insulinothérapie intensive par multi-injection ou par pompe à insuline externe repose notamment sur les préférences des patients.

Chez les patients insulino-traités, une autosurveillance glycémique est indispensable. Elle doit être réalisée quotidiennement de manière pluri-quotidienne. Cette mesure permet l'ajustement du traitement et est la méthode ambulatoire de référence. En général, dans le diabète insulino-traité, plus le traitement est optimisé, plus le nombre de glycémies à réaliser est élevé. Il est démontré que l'amélioration de l'HbA1c est corrélée au nombre de tests quotidiens.

La mesure en continu du glucose interstitiel est un outil supplémentaire d'autosurveillance 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.

Les systèmes de suspension automatique du débit basal, s'appuyant sur les données issues des dispositifs de mesure en continu peuvent avoir un intérêt chez certains patients affectés des hypoglycémies, en particulier sévères ou non ressenties¹⁰.

Le suivi systématique de l'HbA1c est de 2 à 4 fois par an¹¹. L'objectif thérapeutique, concrétisé par une HbA1c cible, est adapté à la situation clinique de chaque patient (sujet âgé de 75 ans et plus, insuffisant rénal...)¹².

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

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

¹⁰ Éducation à l'utilisation pratique et à l'interprétation de la Mesure Continue du Glucose : position d'experts français. Société Francophone du Diabète, 2017.

https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/ressources/mmm_referentielmcg_ep11.pdf

¹¹ ALD n°8. Diabète de type 1 chez l'adulte. Actualisation 2014. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_419399/fr/ald-n8-diabete-de-type-1-chez-l-adulte

¹² Référentiels bonnes pratiques actualisés. SFD paramédical, 2017.

https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/ressources/reco_sfd_surveillance_glycemique_mars2017.pdf

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au total, les données fournies montrent que le capteur GUARDIAN SENSOR 3 et le kit transmetteur GUARDIAN 3 LINK devraient avoir un intérêt au moins identique aux références déjà inscrites sur la LPPR pour le traitement des patients diabétiques de type 1 dont l'équilibre glycémique préalable est insuffisant (taux d'HbA1c \geq à 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 $< 7,5\%$ ¹³ 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

Le système MINIMED 640G est destiné aux personnes atteintes de diabète de type 1, non contrôlé. Les résultats de l'enquête Entred 2007-2010¹⁴ 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 traités¹⁵.

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

Aucun autre dispositif de mesure en continu du glucose interstitiel couplé à une pompe à insuline n'est actuellement inscrit sur la LPPR. Ce dispositif médical est l'un des outils disponibles dans l'arsenal d'auto-surveillance du diabète.

¹³ 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

¹⁴ Résultats épidémiologiques principaux d'Entred-métropole

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

¹⁵ Santé Publique France – Données épidémiologiques

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

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 disponible¹⁶.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu de la fréquence et de la gravité du diabète de type 1 et de l'intérêt de maîtriser les variations glycémiques, le système MINIMED 640G a un intérêt de 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 la modification des conditions d'inscription du système MINIMED 640G sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission 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 externe) depuis plus de 6 mois et d'une autosurveillance 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 destiné aux patients ayant reçu une éducation thérapeutique adaptée à leur pathologie et une formation initiale spécifique à l'emploi de ce dispositif.»

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

Durée de garantie de conformité :

- du capteur : 7 jours ;
- du transmetteur : 12 mois ;
- de la pompe : 4 ans.

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Les modalités décrites ci-dessous sont une actualisation de celles précisées sur la LPPR pour le système MINIMED 640G. Les éléments en gras sont ceux dont la CNEDiMITS recommande l'ajout, et ceux en gras et barrés sont ceux dont la CNEDiMITS recommande la suppression.

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

¹⁶ 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.

initiateur de pompes au sens de l'arrêté du 17 juillet 2006. L'équipe du centre initiateur doit avoir reçu la formation adéquate à l'utilisation du dispositif. La prescription initiale est validée par une demande d'accord préalable du service médical placé auprès des caisses de l'Assurance Maladie.

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 ;
- L'utilisation du système de télésurveillance et d'analyse de données CARELINK PERSONAL.

Education 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.

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) **ou GUARDIAN SENSOR 3 (dont la durée de vie est de 7 jours)** et du kit transmetteur GUARDIAN 2 LINK **ou GUARDIAN 3 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 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% tel que mesuré par le logiciel de télésurveillance et d'analyse des données CARELINK PERSONAL, 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 tel que mesuré par le logiciel de télésurveillance et d'analyse des données CARELINK ;
 - le temps de port du capteur insuffisant ;

- le non-respect des consignes de consultation de suivi ;
- le non-respect du matériel.

A l'issue de cette période d'essai, 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 est réalisée par le centre initiateur et 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.

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~~.

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).

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR(S) RETENU(S)

Le capteur GUARDIAN SENSOR 3 et le transmetteur GUARDIAN 3 LINK sont des évolutions du capteur ENLITE et du transmetteur GUARDIAN 2 LINK, qui sont par conséquent les comparateurs choisis par la CNEDiMTS.

Compareur : SYSTEME MINIMED 640G composé du capteur de glucose ENLITE et du kit transmetteur GUARDIAN 2 LINK.

06.2. NIVEAU(X) D'ASA

La Commission souligne les limites des études cliniques mises en place pour valider l'utilisation du capteur GUARDIAN SENSOR 3 et le transmetteur GUARDIAN 3 LINK. Toutefois, elle note que la mise à disposition de ces produits pourrait améliorer les conditions de prise en charge des patients utilisateurs compte tenu des évolutions techniques décrites.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) par rapport au SYSTEME MINIMED 640G composé du capteur de glucose ENLITE et du kit transmetteur GUARDIAN 2 LINK.

07 ETUDES COMPLEMENTAIRES DEVANT ETRE PRESENTEES A L'OCCASION DU RENOUELEMENT DE L'INSCRIPTION

La Commission maintient sa demande de disposer 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.

08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

Jusqu'à la date de fin de prise en charge du capteur ENLITE et du transmetteur GUARDIAN 2 LINK (28/02/2023).

09 POPULATION CIBLE

La population totale diabétique de type 1 suivie est d'environ 185 000 patients.

Il n'existe aucune donnée épidémiologique permettant de quantifier 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, ainsi qu'à celle des patients ayant présenté des hypoglycémies sévères ayant conduit à une prise en charge médicale en urgence.

Néanmoins, selon les données de remboursement de l'Assurance maladie¹⁷, en 2018, le nombre de patients sous pompe serait de 76 000 dont 56 000 utilisateurs de pompes avec cathéter. En 2015, il y avait 48 300 patients utilisateurs d'une pompe. Entre 2015 et 2018, le taux de croissance du nombre de patients traités par pompe, serait donc de 58% en 3 ans, soit environ 19% par an.

La part des patients diabétiques de type 1 et de type 2, dans cette population utilisatrice de pompe à insuline, n'est pas connue.

¹⁷ Source : Open LPP : base complète sur les dépenses de dispositifs médicaux inscrits à la liste de produits et prestations (LPP) interrégimes. <http://open-data-assurance-maladie.ameli.fr/LPP/index.php>

Les données disponibles¹⁸ rapportent, en 2015, que 73% des patients sous pompe sont diabétiques de type 1. En appliquant ces chiffres à l'année 2018, on peut estimer que 55 500 patients diabétiques de type 1 seraient utilisateurs d'une pompe à insuline.

Le système MINIMED 640G est destiné à deux populations :

- ***Patients diabétique de type 1, sous pompe, dont l'HbA1c est supérieure à 8%***

La proportion de ces patients avait été antérieurement estimée à 11%¹. Il y aurait donc environ 6 100 patients diabétiques sous pompe ayant un diabète déséquilibré.

- ***Patients diabétique de type 1 ayant présenté des hypoglycémies sévères***

Dans l'étude DIALOG de Cariou et al¹⁹, les données recueillies montrent qu'entre 13% et 31,5% des patients ont eu une hypoglycémie sévère. Ces données ne sont pas spécifiques des patients sous pompe.

En considérant, que ces chiffres sont extrapolables aux seuls patients sous pompe, en 2018, entre 7150 et 17500 des patients français auraient eu des hypoglycémies sévères.

Cette étude précise que les hypoglycémies sévères associées à des complications sont définies par la perte de connaissance, le transport aux urgences, le contact avec un professionnel de santé... qui sont les situations dans lesquelles le système MINIMED 640G est indiqué. Ce taux est compris entre 11% et 18,6% des hypoglycémies sévères, chez les patients diabétiques de type 1.

Par conséquent, le nombre de patients ayant présenté des hypoglycémies sévères ayant conduit à une prise en charge médicale en urgence est estimé entre 715 et 3255.

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%¹⁹.

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, soit environ 9 400 patients en 2018.

Toutefois compte tenu de l'augmentation (+19% par an) du nombre de patients porteurs d'une pompe à insuline, celle-ci devrait suivre cette progression et serait donc en 2019 au maximum de 11 200 patients.

La population rejointe des patients utilisateurs du SYTEME MINIMED 640G peut être approchée à partir des données de consommation de soins remboursées par l'Assurance Maladie (Datamart de Consommation inter-régimes simplifié du SNDS). Ainsi, en 2018, de début mars à fin décembre, 3249 patients ont bénéficié d'au moins un remboursement de forfait mensuel de capteurs ENLITE (code LPPR 1170862). Ce nombre devrait augmenter durant les prochaines années puisque la prise en charge des capteurs a débuté en mars 2018.

Au total, la population cible est difficile à estimer. Au vu des données disponibles, elle serait au maximum de 11 200 patients, en 2019. Toutefois compte tenu de l'augmentation du nombre de patients porteurs d'une pompe à insuline (environ 19% par an), la population cible devrait suivre cette progression.

A titre indicatif, la population rejointe en 2018 est de 3250 patients.

¹⁸ Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses. Propositions de l'Assurance Maladie pour 2020. Rapport au ministre chargé de la Sécurité sociale et au Parlement sur l'évolution des charges et produits de l'Assurance Maladie au titre de 2020. Assurance Maladie, 2019. <https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/rapport-charges-produit-2020.pdf>

¹⁹ 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.