

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

AVIS DE LA CNEDiMTS
25 février 2020

Faisant suite à l’examen du 14/01/2020, la CNEDiMTS a adopté un projet d’avis le 28/01/2020.

Ce projet d’avis a fait l’objet d’une phase contradictoire le 25/02/2020. La CNEDiMTS a adopté l’avis le 25/02/2020.

CONCLUSIONS

DEXCOM G6, Système de mesure en continu du glucose interstitiel

Demandeur : DEXCOM INTERNATIONAL LIMITED (Royaume-Uni)

Fabricant : DEXCOM Inc. (Etats Unis)

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

Indications retenues :	<ul style="list-style-type: none"> • Patients diabétiques de type 1, adultes et enfants âgés d’au moins 2 ans dont l’équilibre glycémique préalable est insuffisant (taux d’HbA1c \geq à 8%) en dépit d’une insulinothérapie intensifiée bien conduite (par pompe externe ou multi-injections) et d’une auto-surveillance glycémique pluriquotidienne ($>$ ou $=$ à 4 ASG/j). • Patients diabétiques de type 1, adultes et enfants âgés d’au moins 2 ans ayant présenté des hypoglycémies sévères ayant conduit à des interventions médicales en urgence. • Patients diabétiques de type 1, adultes et enfants âgés d’au moins 2 ans, traités par insulinothérapie intensifiée, nécessitant un support à distance pour la gestion optimisée de leur diabète par leur entourage proche (parents ou aidants).
Service Attendu (SA) :	Suffisant
Comparateur(s) retenu(s) :	Autosurveillance glycémique par lecteur de glycémie capillaire seul.
Amélioration du SA/SR :	ASA de niveau III
Type d’inscription :	Nom de marque
Durée d’inscription :	5 ans

Données analysées :	<ul style="list-style-type: none"> - Avis de la CNEDIMTS du 17/11/2015, relatif à DEXCOM G4 PLATINIUM, système de mesure en continu du glucose interstitiel. - Les recommandations de l'American Diabetes Association actualisées en 2020. - 7 études cliniques non spécifiques ayant impliqué des versions antérieures de DEXCOM G6. - 2 études cliniques spécifiques ayant impliqué respectivement 78 et 290 patients dont la durée de suivi est de 10 jours.
---------------------	---

Éléments conditionnant le SA :	
- Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel
- Modalités de prescription et d'utilisation :	Celles mentionnées au chapitre 05.2
Etudes complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations
Population cible :	La population cible de DEXCOM G6 est comprise entre 22 400 et 40 000 patients par an.

Informations relatives aux données personnelles	<u>Protection des données à caractère personnel</u> Le demandeur déclare être en conformité avec les règles relatives à la protection des données personnelles.
	<u>Hebergement des données de santé</u> Le demandeur déclare que l'utilisation du système DEXCOM G6 peut impliquer 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 a été produit.
	<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 CNEDIMTS ne préjuge donc pas du respect de ces règles.</i>

Avis 2 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODELES ET REFERENCES

Descriptif	Références
Dexcom G6 : Pack de 3 capteurs	STS-GS-003
Dexcom G6 : Pack de 1 capteur	STS-GS-002
Dexcom G6: Kit Transmetteur	STT-GS-003
Dexcom G6 : Kit Récepteur (France) - mg/dL	STK-GS-013

01.2. CONDITIONNEMENT

Les capteurs ont un conditionnement en pack contenant

- Soit un capteur dans un emballage stérile
- Soit trois capteurs dans un emballage unitaire stérile

Le kit récepteur contient :

- 1 récepteur DEXCOM G6 mg/dL
- 1 valise de portage de récepteur (noire, rose ou bleue au choix)
- 1 chargeur USB
- 1 câble USB
- 1 chargeur transformateur

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

- Patients diabétiques de type 1, adultes et enfants âgés d'au moins 2 ans, dont l'équilibre glycémique préalable est insuffisant (taux d'HbA1c \geq à 8%) en dépit d'une insulinothérapie intensifiée bien conduite (par pompe externe ou multi-injections) et d'une auto-surveillance glycémique pluriquotidienne ($>$ ou $=$ à 4 ASG/j).
- Patients diabétiques de type 1, adultes et enfants âgés d'au moins 2 ans, ayant présenté des hypoglycémies sévères ayant conduit à des interventions médicales en urgence.
- Patients diabétiques de type 1, adultes et enfants âgés d'au moins 2 ans, traités par insulinothérapie intensifiée, nécessitant un support à distance pour la gestion optimisée de leur diabète.

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUE(S)

Les comparateurs revendiqués sont :

- l'auto-surveillance glycémique par lecteur de glycémie capillaire ;
- le système de mesure du glucose interstitiel ABBOTT FREESTYLE LIBRE ;
- les systèmes de mesure du glucose en continu et en temps réel de génération précédente.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR de DEXCOM G6. Le système DEXCOM G4 PLATINUM, dispositif de génération antérieure à DEXCOM G6, est inscrit sur la LPPR depuis le 27 juin 2018¹ à la suite de l'évaluation de la commission dont l'avis a été rendu le 17/11/2015².

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT ET PRESTATION ASSOCIEE

03.1. MARQUAGE CE

Classe IIb, notification par British Standards Institution (n°2797), Pays-Bas.

03.2. DESCRIPTION

Le système DEXCOM G6 se compose des éléments suivants :

- **Le capteur de glucose** est constitué d'une électrode, partie du capteur insérée sous la peau, recouverte d'une enzyme (glucose oxydase) et enveloppée d'une membrane semi-perméable. Un applicateur réutilisable est nécessaire pour introduire l'électrode sous la peau.

Sa durée d'utilisation est de 10 jours. Les mesures ne sont pas affectées par la prise d'acétaminophène (paracétamol).

Le capteur ne nécessite pas de calibration à partir de la valeur de la glycémie mesurée par un lecteur de glycémie capillaire, dès lors que l'utilisateur renseigne le « code capteur » après insertion de chaque nouveau capteur. A défaut, une calibration quotidienne est nécessaire. Durant la période de démarrage (période de 2 heures dite « d'échauffement » du capteur), la mesure en continu n'est pas utilisable ; toute décision thérapeutique prise durant ce laps de temps doit donc s'appuyer sur les valeurs mesurées par un lecteur de glycémie capillaire. Ce contrôle doit également être effectué en cas de discordance entre les symptômes et les valeurs affichées.

- **Le transmetteur** se fixe sur le réceptacle du capteur. Il est doté d'une batterie non remplaçable et envoie les valeurs des mesures du glucose au récepteur une fois toutes les 5 minutes ; la portée du signal est de 6 m.
- **Le récepteur** reçoit les informations du transmetteur. Il s'agit du récepteur DEXCOM (mémoire de 30 jours pour les résultats de mesure du glucose interstitiel enregistrés toutes les 5 minutes). L'utilisation de ce récepteur est facultative, le terminal mobile multifonction (smartphone) du patient pouvant être utilisé à cette fin.
- **L'application DEXCOM G6 CGM App** est indispensable lorsque le patient utilise son smartphone comme récepteur. Elle permet la collecte des données nominatives,

¹ Arrêté du 12 juin 2018 portant inscription du système de mesure en continu du glucose interstitiel DEXCOM G4 PLATINUM de la société DXCM Sweden AB au 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 JORF le 14 juin 2018.

² Avis de la CNEDIMTS du 17/11/2015 relatif à DEXCOM G4 PLATINUM, système de mesure en continu du glucose interstitiel. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2576214/en/dexcom-g4-platinum

administratives et cliniques, en particulier les valeurs antérieures conservées par le récepteur ou mesurées en temps réel, et les transmet à un serveur distant.

Lorsque le patient utilise un terminal mobile multifonction, l'industriel met à sa disposition des applications et services optionnels gratuits ; ceux-ci ne font pas l'objet d'une demande de prise en charge :

- **L'application DEXCOM SHARE** : Elle permet au patient de partager ses données en temps réel avec plusieurs tierces personnes (jusqu'à 5).
- **L'application DEXCOM FOLLOW** : Elle permet la réception par un tiers (par exemple, parents ou aidants) des informations partagées par les patients utilisant DEXCOM SHARE.
- **La plateforme de services DEXCOM CLARITY** : Elle permet le stockage de certaines données dans un serveur à distance pouvant être consultées par le patient ou le médecin. Cette plateforme permet l'édition de rapports.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

La fonction principale du système DEXCOM G6 est de mesurer la concentration de glucose dans le liquide interstitiel à l'aide d'une réaction d'oxydo-réduction conduisant à la production d'un courant électrique proportionnel à la concentration en glucose pour estimer la glycémie et permettre au patient de pratiquer son autosurveillance dans le cadre de son auto-traitement. DEXCOM G6 vise à remplacer les glycémies capillaires d'auto-surveillance ; ainsi, le demandeur indique qu'aucun contrôle glycémique n'est requis avant une action thérapeutique (adaptation de la dose d'insuline, prise alimentaire...). Toutefois, le recours à un lecteur de glycémie capillaire est nécessaire dans les situations lors desquelles le capteur n'est pas fiable (cf. 03.2 Description) ou en cas de défaillance, de décharge ou de perte du récepteur.

Ce système émet également des alertes, notamment en cas de risque d'hypoglycémie définie par le franchissement du seuil de 55mg/dL.

DEXCOM G6 peut transmettre des données à des serveurs distants, des objets ou dispositifs médicaux connectés, soit en temps réel lorsque le récepteur est un terminal mobile multifonction, soit de manière différée, lorsque le récepteur DEXCOM est utilisé (nécessité d'un transfert par câble USB). Il peut également permettre le partage de données avec des tiers de confiance au travers de l'application SHARE et de la plateforme de services CLARITY mais également avec des plateformes tierces dans le cadre de partenariats, sous réserve de l'accord du patient.

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

L'utilisation du dispositif de mesure en continu du glucose interstitiel DEXCOM G6 ne nécessite pas d'acte.

La demande n'est pas associée à une revendication d'utilisation en association avec une télésurveillance médicale.

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/DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 17/11/2015², relatif à DEXCOM G4 PLATINIUM, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant, dans les indications suivantes :

- « Patients diabétiques de type 1, adultes d'une part et enfants âgés d'au moins 2 ans d'autre part, dont l'équilibre glycémique préalable est insuffisant (taux d'HbA1c \geq à 8%) en dépit d'une insulinothérapie intensifiée bien conduite (par pompe externe ou multi-injections) et d'une auto-surveillance glycémique (ASG) pluriquotidienne (\geq 4 / j).
- Patients diabétiques de type 1, adultes d'une part et enfants âgés d'au moins 2 ans d'autre part, ayant présenté des hypoglycémies sévères ayant conduit à des interventions médicales en urgence, dans les 12 mois précédents.

DEXCOM G4 PLATINIUM est réservé aux patients ayant reçu une éducation thérapeutique, ainsi qu'une formation spécifique à l'utilisation du système de mesure en continu du glucose. »

avec une ASA :

- de niveau IV par rapport à une auto-surveillance glycémique par lecteur de glycémie capillaire seul, pour les deux indications retenues
- de niveau V par rapport à FREESTYLE NAVIGATOR II, pour les patients diabétiques de type 1 dont l'équilibre glycémique préalable est insuffisant (taux d'HbA1c \geq à 8%)

sur la base des éléments suivants :

- 4 études spécifiques de DEXCOM G4 PLATINIUM visant à en évaluer la précision. La durée cumulée de port du capteur par patient était inférieure à 8 jours
- 1 étude prospective, non randomisée, spécifique du dispositif DEXCOM SEVEN PLUS (version antérieure du système DEXCOM G4 PLATINIUM), portant sur 60 patients diabétiques de type 1, traités par pompe à insuline (n=30) ou traités par multi-injections (n=30), suivis pendant 6 mois
- 9 études non spécifiques réalisées avec d'autres systèmes de mesure en continu du glucose interstitiel (MCG) d'autres fabricants ou de génération antérieure.
- Le consensus d'experts de la Société Francophone du Diabète, de la Société Française d'Endocrinologie et du Groupe EVADIAC : « Real-time continuous glucose monitoring (CGM) integrated into the treatment of type 1 diabetes: consensus of experts from SFD, EVADIAC and SFE » (2012)³
- Les recommandations de l'American Diabetes Association : « Standards of Medical Care in Diabetes » (2015)⁴
- Le consensus d'experts de l'International Society for Pediatric and Adolescent : « Consensus statement. Use of continuous glucose monitoring in children and adolescents » (2012)⁵

La Commission a constaté l'absence de données cliniques spécifiques à DEXCOM G4 PLATINIUM en termes d'efficacité ou de réduction des complications. Toutefois, au vu,

³ Real-time continuous glucose monitoring (CGM) integrated into the treatment of type 1 diabetes: consensus of experts from SFD, EVADIAC and SFE Diabetes Metab. 2012;38 Suppl 4:S67-83

⁴ American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2015. Diabetes Care. 2015;38:S33-S40.

⁵ Moshe et al. Consensus statement. Use of continuous glucose monitoring in children and adolescents. Pediatric Diabetes. 2012;13:215-228.

notamment des données analytiques disponibles, la Commission a estimé que les données non spécifiques relatives à d'autres dispositifs de MCG étaient extrapolables à DEXCOM G4 PLATINUM, en particulier les performances de DEXCOM SEVEN PLUS, dispositif de génération antérieure.

04.1.1.2. DONNEES NON SPECIFIQUES

Sept études cliniques non spécifiques soutiennent la demande. Une actualisation des recommandations de l'American Diabetes Association est également disponible.

Recommandations de l'American Diabetes Association : « Standards of Medical Care in Diabetes » (2020)⁶

Ces recommandations précisent notamment :

- Lorsqu'elle est correctement utilisée, la **MCG en temps réel** conjuguée à une insulinothérapie intensive est un outil utile pour diminuer l'HbA1c et/ou réduire les hypoglycémies chez les patients adultes diabétiques de type 1 n'atteignant pas les objectifs glycémiques ou ayant des hypoglycémies asymptomatiques et/ou de fréquents épisodes d'hypoglycémie. **(Grade A)**⁷
- La mesure du glucose interstitiel pourrait être considérée chez tous **les enfants et adolescents**, traités par pompe ou par multi-injections, comme un outil supplémentaire pour aider à l'amélioration du contrôle glycémique. Le succès de la thérapie est corrélé à l'observance de l'usage du dispositif. **(Grade B)**⁷.

Etude DIAMOND ayant fait l'objet de trois publications^{8, 9, 10}

Il s'agit d'une étude comparative, randomisée, multicentrique (24 centres aux Etats Unis) conduite chez des patients diabétiques de type 1, âgés de 25 ans et plus, traités par multi-injections et dont l'HbA1c est comprise entre 7,5% et 10,0%.

Après une phase d'entraînement, 158 parmi les 186 patients enrôlés dans l'étude ont été randomisés : 105 ont reçu le système DEXCOM G4 et 53 ont poursuivi leur auto-traitement à l'aide d'une auto-surveillance glycémique pluriquotidienne (ASG). Le suivi est de 6 mois.

Le critère de jugement principal porte sur la différence de l'HbA1c, en fin de suivi.

A 6 mois les résultats du critère de jugement principal sont les suivants :

	Initialisation		A 6 mois	
	DEXCOM G4 (n=105)	ASG (n=53)	DEXCOM G4 (n=105)	ASG (n=53)
HbA1c % (écart type)	8,6 (0,7)	8,6 (0,6)	7,7 (0,8)	8,2 (0,8)
Variation par rapport à l'initiation			-1,0 (0,8)	-0,4 (0,7)
			-0,6 (-0,8 ; -0,3) p<0.001	

La survenue de deux hypoglycémies sévères est décrite dans chaque groupe.

⁶ American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2015. Diabetes Care. 2015;38:S33-S40.

⁷ La gradation des recommandations est répartie sur 5 niveaux allant du grade A (Preuves issues d'essais contrôlés randomisés bien conduits et généralisables) au grade E (Consensus d'experts ou expérience clinique).

⁸ Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, Ahmann A, Bergenstal R, Haller S, et al. Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in adults with type 1 diabetes using insulin injections: The DIAMOND randomized clinical trial. JAMA. 2017;317:371-8.

⁹ Riddlesworth T, Price D, Cohen N, Beck RW. Hypoglycemic event frequency and the effect of continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes using multiple daily insulin injections. Diabetes Ther 2017;8:947-51.

¹⁰ Polonsky WH, Hessler D, Ruedy KJ, Beck RW. The impact of continuous glucose monitoring on markers of quality of life in adults with type 1 diabetes: further findings from the DIAMOND clinical trial. Diabetes Care 2017;40:736-41.

A 6 mois, la fréquence des mesures de la glycémie capillaire décroît dans les deux groupes. La différence de fréquence des mesures entre les groupes est de -1,0 test/j.

	Initialisation		A 6 mois	
	DEXCOM G4 (n=105)	ASG (n=53)	DEXCOM G4 (n=105)	ASG (n=53)
fréquence des mesures de la glycémie capillaire (en tests/j)	5,1+/- 1,8	5,1+/- 1,4	3,6+/- 1,6	4,6+/- 1,6

Les autres résultats à 24 semaines relatifs aux multiples analyses de la glycémie et de l'HbA1c ne sont pas rapportés ici.

La qualité de vie a été évaluée au travers de 2 échelles (WHO-5¹¹ et EQ-5D-5L), sans montrer de différence entre les deux groupes.

La satisfaction des patients porteurs du système DEXCOM G4 a été mesurée à 24 semaines à l'aide d'un questionnaire ciblant l'usage d'un dispositif mesurant le glucose interstitiel.

D'autres méthodes d'évaluation spécifiques des troubles liés au diabète ont été utilisées : la Diabetes Distress Scale (DDS) qui évalue l'impact émotionnel du diabète, l'Hypoglycemia Fear Survey (HFS-II), qui évalue la crainte de survenue d'une hypoglycémie et l'Hypoglycemic Confidence Scale (HCS), évaluant la confiance d'un sujet à éviter la survenue de problèmes graves liés à une hypoglycémie dans différentes situations.

Les résultats de ces analyses ne sont pas rapportés ici.

Les résultats de cette étude corroborent les performances attendues de DEXCOM G4 en montrant à 6 mois une réduction supérieure à 0,4% de l'HbA1c moyenne chez des patients dont l'HbA1c moyenne était \geq 8%, sans augmentation du nombre d'hypoglycémies sévères par rapport au groupe contrôle. Toutefois, au regard du faible nombre d'hypoglycémies sévères observées et de la courte durée de l'étude, il n'est pas possible de conclure quant à l'intérêt de DEXCOM G4 sur le risque de survenue de ce type d'événements.

Etude de Beck¹²

Il s'agit d'une étude contrôlée, randomisée, multicentrique faisant suite à l'étude DIAMOND. Elle a pour objectif d'évaluer les effets de la mise sous pompe patch INSULET OMNIPOD des patients porteurs du système DEXCOM G4 issus de l'étude DIAMOND. 75 patients issus du groupe DEXCOM G4 de l'étude DIAMOND, parmi ceux (102/105) ayant eu un suivi complet, ont été inclus. Les principales causes de non-inclusion sont : le refus de participation (n=14) et la quantité d'insuline quotidienne nécessaire, incompatible avec l'utilisation d'une pompe patch (n=10).

Les patients ont été randomisés en 2 groupes : 37 ont été mis sous pompe (groupe CSII) et 38 ont continué à être traités par multi-injections (groupe MDI).

Le critère de jugement principal porte, uniquement dans le groupe CSII, sur la différence de temps passé dans la zone cible de la glycémie estimée par DEXCOM G4, c'est-à-dire entre 70 et 180 mg/dL (3,9–10,0 mmol/L) entre l'initiation et la fin du suivi.

¹¹ World Health Organization Well-Being Index

¹² Beck RW, Riddlesworth TD, Ruedy KJ, Kollman C, Ahmann AJ, Bergenstal RM et al ; DIAMOND Study Group. Effect of initiating use of an insulin pump in adults with type 1 diabetes using multiple daily insulin injections and continuous glucose monitoring (DIAMOND): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(9):700-708.

Les patients du groupe CSII passent de 49 +/- 11% du temps à l'initiation à 55 +/- 11% du temps en fin de suivi dans la cible.

L'HbA1C décroît de manière similaire dans les deux groupes : -0,3 +/- 0,9% dans le groupe CSII et -0,1 +/-0,4% dans le groupe MDI.

Les résultats des autres critères secondaires ne sont pas rapportés ici.

4 événements indésirables sont survenus : 1 hypoglycémie sévère dans le groupe MDI et, dans le groupe CSII, une acidocétose, une hospitalisation pour hyperglycémie et une réaction cutanée bénigne liée à la pompe.

Bien que cette étude soit randomisée, le critère de jugement principal porte sur la comparaison de type avant-après des patients d'un seul bras. Les patients du bras CSII étant tous équipés du DEXCOM G4, cette étude évalue ainsi l'effet de la mise sous pompe. En l'absence d'hypothèse préétablie quant à la puissance de l'étude et compte tenu des intervalles de confiance des résultats rapportés, ces derniers doivent être interprétés avec précaution.

Etude GOLD ayant fait l'objet de trois publications^{13,14,15}

Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée multicentrique (15 centres en Suède) en cross over, conduite chez des patients diabétiques de type 1, âgés de 18 ans et plus, traités par multi-injections et dont l'HbA1c est >7,5%.

Les patients inclus ont été randomisés en deux bras après une période dite de « *mise en route* » de 8 semaines au maximum : Pour le premier groupe, le système DEXCOM G4 (n=82) a été attribué pour l'autosurveillance tandis que le second groupe (n=79) continuait de pratiquer uniquement des automesures glycémiques (groupe ASG).

Le suivi total a été de 77 semaines :

- Une première période de suivi de ces deux groupes sur 26 semaines
- Une période de 17 semaines de wash-out au cours de laquelle les deux groupes ont pratiqué une autosurveillance exclusivement par mesure de la glycémie capillaire,
- Une nouvelle période de suivi de 26 semaines au cours de laquelle les modalités d'autosurveillance ont été inversées entre les groupes .

L'HbA1c moyenne à l'inclusion est de 8,7% ± 0,8%.

L'analyse porte sur 69/82 (84%) patients du groupe initialement monitoré par DEXCOM G4 et 73/79 (92%) patients du groupe initialement monitoré par ASG. La principale raison des exclusions a été le retrait de consentement (n=8).

Le critère de jugement principal portait sur la différence d'HbA1c entre les groupes après 26 semaines de l'un ou l'autre traitement, sans distinction de la séquence de traitement.

¹³ Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, Heise T, Bolinder J, Dahlqvist S et al. Design and Methods of a Randomized Trial of Continuous Glucose Monitoring in Persons With Type 1 Diabetes With Impaired Glycemic Control Treated With Multiple Daily Insulin Injections (GOLD Study). *J Diabetes Sci Technol*. 2016 3;10(3):754-61.

¹⁴ Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, Heise T, Bolinder J, Dahlqvist S, Schwarz E et al. Continuous Glucose Monitoring vs Conventional Therapy for Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Treated With Multiple Daily Insulin Injections: The GOLD Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 24;317(4):379-387.

¹⁵ Ólafsdóttir AF, Polonsky W, Bolinder J, Hirsch IB, Dahlqvist S, Wedel H, et al. A Randomized Clinical Trial of the Effect of Continuous Glucose Monitoring on Nocturnal Hypoglycemia, Daytime Hypoglycemia, Glycemic Variability, and Hypoglycemia Confidence in Persons with Type 1 Diabetes Treated with Multiple Daily Insulin Injections (GOLD-3). *Diabetes Technol Ther*. 2018;20(4):274-284

Après 26 semaines	DEXCOM G4 (n=142)	ASG (n=142)
HbA1c % (IC95%)	7,92 (7,79 ; 8,05)	8,35 (8,19 ; 8,51)
Différence entre les groupes	-0,43 (-0,57 ; -0,29) p<0,001	

Chez les patients utilisant DEXCOM G4 plus de 70% du temps (effectif non rapporté), l'HbA1c a été réduite de 0,46% (IC95% 0,31%-0,61%) tandis que chez les patients l'utilisant moins de 70% du temps la variation n'est pas significative.

Les autres résultats relatifs aux critères secondaires ne sont pas rapportés ici.

Les résultats de cette étude corroborent les performances attendues de DEXCOM G4 en montrant après 6 mois d'utilisation une réduction supérieure à 0,4% de l'HbA1c moyenne par rapport au groupe contrôle, chez des patients dont l'HbA1c moyenne était \geq 8%. L'analyse en cross-over compare les résultats moyens de chacun des groupes et ne prend pas en compte le patient comme son propre témoin pour évaluer le critère de jugement ; cela peut conduire à un effet réponse différentiel selon la séquence qui n'a pas été pris en compte.

Etude de Burckhardt¹⁶

Il s'agit d'une étude contrôlée, randomisée, monocentrique (1 centre en Australie) en cross over, conduite chez des patients diabétiques de type 1, âgés de 2 à 12 ans, traités par pompe ou par multi-injections.

Le dispositif utilisé était le système DEXCOM G5 (version antérieure du DEXCOM G6), intégrant la possibilité de transmettre des données à un tiers.

Le suivi de ces deux groupes a duré 3 semaines puis, après 2 semaines durant lesquelles les deux groupes ont pratiqué une autosurveillance exclusivement par mesure de la glycémie capillaire (ASG), les modalités d'autosurveillance ont été inversées entre les groupes et le suivi a duré de nouveau 3 semaines.

Le critère de jugement principal portait sur la variation de la peur des hypoglycémies, chez les parents des enfants traités, mesurée par le questionnaire HFS¹⁷.

Les critères secondaires portaient

- sur la mesure de la qualité de vie à l'aide de l'échelle PedsQL et de modules associés¹⁸
- sur l'évaluation de l'anxiété par les questionnaires « Depression Anxiety Stress Scale » (DASS) et « State and Trait Anxiety Inventory ».
- sur l'appréciation du sommeil par le Pittsburgh Sleep Quality Index.
- sur la satisfaction par un questionnaire spécifique à la mesure en continu du glucose interstitiel : CGM Satisfaction Survey
- sur la mesure de l'HbA1c

49 patients ont été inclus ; leurs HbA1c à l'inclusion était en moyenne de 7,7 \pm 0,7%. 29/49 étaient traités par pompe à insuline.

Le score HFS est 54,9 \pm 14,7 à l'initiation. Les fréquences des événements d'hypoglycémie ressentis avant l'étude et durant le suivi ne sont pas décrites.

Les résultats du critère principal montrent, en fin de suivi, une diminution du score FSH de -8,5 points (IC95%, -12,7 – 24,4, p<0,001) entre les patients surveillés par CGM

¹⁶ Burckhardt MA, Roberts A, Smith GJ, Abraham MB, Davis EA, Jones TW. The Use of Continuous Glucose Monitoring With Remote Monitoring Improves Psychosocial Measures in Parents of Children With Type 1 Diabetes: A Randomized Crossover Trial. *Diabetes Care*. 2018;41(12):2641-2643.

¹⁷ Hypoglycemia Fear Survey. Echelle dont le score est compris entre 0 et 100 traduisant le niveau d'angoisse le plus élevé.

¹⁸ L'échelle Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) inclut 23 items portant sur les dimensions physiques, émotionnelles, sociales et scolaires. Le score final est compris entre 0 et 100 ; les résultats les plus élevés sont associés à une meilleure qualité de vie reliée à la santé.

(HFS = 53,2 [IC95%, 49,0–57,4]) et ceux n'utilisant que l'ASG au cours des deux phases de l'étude (HFS = 44,7 [IC95%, 40,5–48,9]).

Les résultats des critères secondaires ne sont pas rapportés ici.

La fonction de surveillance à distance était utilisée quasi exclusivement par les parents (48/49). Dans 14/49 cas, il n'y avait qu'un parent utilisant cette fonctionnalité ; dans les autres cas (35/49), les tiers étaient essentiellement les deux parents.

Il s'agit d'une étude monocentrique portant sur un nombre restreint de patients dont l'autonomie dans la gestion de leur traitement est différente suivant la tranche d'âge concernée ; le critère de jugement principal mesure la crainte ressentie par les parents sans détailler comment cette différence est prise en compte. La méthode sélection des patients éligibles, la répartition des groupes et les fréquences des événements d'hypoglycémie ressentie avant l'étude et durant le suivi ne sont pas décrites. La fréquence et les modalités d'utilisation de la fonction de surveillance à distance ne sont pas décrites.

Etude de HypoDE¹⁹

Il s'agit d'une étude contrôlée, randomisée, multicentrique (15 centres en Allemagne) conduite chez des patients diabétiques de type 1, âgés d'au moins 18 ans, traités par multi-injections. La durée totale de suivi est de 6 mois.

Sur 170 patients recrutés, 149 ont été inclus après une période d'entraînement de 30 jours. Durant cette phase, tous les patients ont porté un système DEXCOM G4 n'ayant que les fonctions d'enregistrement des données activées (affichage masqué et alertes liées aux variations du glucose interstitiel désactivées).

Les critères d'inclusion étaient : (1) patients adultes diabétiques de type 1 traités par multi-injections depuis au moins 1 an ; (2) ayant un risque d'hypoglycémie élevé défini soit, par un épisode d'hypoglycémie sévère (avec nécessité d'intervention d'un tiers) dans l'année précédente en raison d'un risque de survenue d'une hypoglycémie non ressentie définie par un score au moins égal à 4 sur l'échelle définie par Clarke ; (3) une HbA1c \leq 9.0%.

Les causes d'arrêt ou d'exclusion avant randomisation ont été : le retrait de consentement (n=9), la survenue d'événements indésirables (n=4), l'inobservance (n=3), l'incapacité à utiliser le CGM (n=2), la non concordance avec les critères d'inclusion (n=2) et l'utilisation d'un lecteur flash de mesure du glucose interstitiel (n=1). La randomisation a partagé les 149 patients restant en 2 groupes : l'un recevant DEXCOM G5 (n=75), l'autre réalisant l'autosurveillance glycémique seule (n=74) mais portant un système DEXCOM G4 en mode masqué (modalités identiques à celles pratiquées durant la période d'entraînement), durant les 4 dernières semaines de suivi. Le critère de jugement principal portait sur le nombre d'événements hypoglycémiques mesurés par la mesure en continu du glucose (DEXCOM G4 ou DEXCOM G5) pendant les 4 semaines précédant la fin de l'étude. Un événement hypoglycémique est défini par une glycémie estimée \leq 54 mg/dL (3,0 mmol/L) pendant 20 minutes après une période d'au moins 30 minutes $>$ 54 mg/dL.

A l'initiation, l'HbA1c moyen était de 7,3% (+/-1,0%) dans le groupe DEXCOM et de 7,6% (+/-1,0%) dans le groupe contrôle.

L'analyse porte sur 141/149 patients dont les données étaient exploitables.

¹⁹ Heinemann L, Freckmann G, Ehrmann D, Faber-Heinemann G, Guerra S, Waldenmaier D et al. Real-time continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes and impaired hypoglycaemia awareness or severe hypoglycaemia treated with multiple daily insulin injections (HypoDE): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10128):1367-1377.

Nombre d'événements hypoglycémiques	DEXCOM G5 N=75	Groupe contrôle N=66
- durant la phase d'entraînement	10,8 (+/-10,0)	14,4 (+/-12,4)
- durant les 4 semaines de fin de suivi	3,5 (+/-4,7)	13,7 (+/-11,6)
Rapport des taux d'incidence	0,28 (IC95%, 0,20 – 0,39) p<0,0001	

Les résultats des critères secondaires ne sont pas rapportés ici.

Bien que les critères de sélection des patients soient les mêmes, il apparaît que le nombre d'événements hypoglycémiques rapportés dès la phase d'entraînement ne permettent pas de vérifier que le risque hypoglycémique soit le même dans les deux groupes compte tenu de la dispersion des valeurs. De plus, le paramètre de mesure du critère de jugement principal est un critère biologique dont la corrélation avec l'événement clinique n'est pas systématique.

L'utilisation des fonctions de surveillance à distance par un tiers n'étant pas décrite, aucune conclusion quant à ces fonctionnalités ne peut être tirée.

Etude COMISAIR ayant fait l'objet de deux publications^{20,21}

Il s'agit d'une étude prospective comparative, non randomisée, en vie réelle, monocentrique (1 centre en République Tchèque) conduite chez des patients diabétiques de type 1, âgés d'au moins 18 ans, traités par pompe ou par multi-injections (MDI). La durée totale de suivi est d'un an.

Les capteurs utilisés par les systèmes de mesure en continu du glucose (RTCGM) étaient ENLITE et DEXCOM G4 PLATINUM.

L'objectif de l'étude était de comparer l'autosurveillance réalisée avec un système de mesure en continu du glucose à celle s'appuyant sur la glycémie capillaire.

65 patients ont été inclus ; ils étaient initialement traités par multi-injections.

Les patients ont été répartis en quatre bras :

- MDI + RTCGM (n=12)
- MDI + ASG (n=18)
- Pompe + RTCGM (n=15)
- Pompe + ASG (n=20)

Le critère de jugement principal porte sur la variation d'HbA1c entre le début et la fin du suivi.

Les critères de jugement secondaire sont :

- La variation du coefficient de variation glycémique à 1 an
- La valeur moyenne de la glycémie mesurée par CGM
- Le pourcentage de temps passé en normo glycémie (4-10 mmol/L)
- L'incidence des hypoglycémies (% temps passé sous 3,9 mmol/L)

Durant l'étude, les patients utilisateurs de MCG ont porté leur capteur en moyenne 85% +/- 10% du temps, quelle que soit la modalité de traitement.

²⁰ Šoupal J, Petruželková L, Flekač M, Pelcl T, Matoulek M, Daňková M et al. Comparison of Different Treatment Modalities for Type 1 Diabetes, Including Sensor-Augmented Insulin Regimens, in 52 Weeks of Follow-Up: A COMISAIR Study. *Diabetes Technol Ther.* 2016;18(9):532-8.

²¹ Šoupal J, Petruželková L, Grunberger G, Hásková A, Flekač M, Matoulek M et al. Glycemic Outcomes in Adults With T1D Are Impacted More by Continuous Glucose Monitoring Than by Insulin Delivery Method: 3 Years of Follow-Up From the COMISAIR Study. *Diabetes Care.* 2020;43(1):37-43.

Les résultats sur le critère de jugement principal à 1 an sont les suivants :

	Pompe + CGM (n=15)	Pompe + ASG (n=20)	MDI+CGM (n=12)	MDI+ASG (n=18)
HbA1c initiale	8,2% ± 0,9%	8,4% ± 0,9%	8,5% ± 1,1%	8,3% ± 0,8%
HbA1c finale	7,1% ± 0,9%	7,9% ± 0,7%	7,2% ± 0,8%	8,0% ± 0,9%

Les résultats sur les critères secondaires ne sont pas rapportés ici.

Le suivi des patients inclus a été prolongé jusqu'à 3 ans en ajoutant 29 patients répartis dans les différents groupes.

Les mesures d'HbA1c à 3 ans sont les suivantes :

	Pompe + CGM (n=26)	Pompe + ASG (n=25)	MDI+CGM (n=22)	MDI+ASG (n=21)
HbA1c initiale	8,2% ± 0,9%	8,3% ± 0,8%	8,2% ± 0,9%	8,3% ± 0,8%
HbA1c à 3 ans	6,9%	7,7%	7,0%	8,0%

Les faibles effectifs de chaque bras, l'absence de randomisation, le manque d'information permettant de garantir la comparabilité des groupes et le caractère monocentrique de l'étude limitent l'interprétation et les possibilités d'extrapolation de cette étude.

Lors de la prolongation de l'étude, la méthode de sélection des patients n'est pas décrite. Ces patients ont principalement (21/29) été ajoutés aux groupes utilisant la MCG dont les effectifs passent de 27 à 48 sujets. Compte tenu des incertitudes liées à ce recrutement complémentaire, les résultats rapportés doivent être considérés avec précaution.

Etude de Reddy^{22,23}

Il s'agit d'une étude prospective, comparative, randomisée, monocentrique (1 centre en Angleterre) conduite chez 40 patients diabétiques de type 1, âgés d'au moins 18 ans, traités par multi-injections. L'objectif de cette étude était de comparer l'utilisation de systèmes utilisant les capteurs de glucose interstitiel DEXCOM G5 (*capteur de génération antérieure à DEXCOM G6*) et FREESTYLE LIBRE.

La durée de suivi faisant l'objet d'une comparaison entre les deux bras est de 8 semaines. L'étude a été prolongée de 8 semaines ; tous les patients étant alors porteurs de DEXCOM G5.

39/40 ont ressenti au moins une hypoglycémie sévère durant les 7 années précédant l'inclusion. 5/39 patients ont eu une hypoglycémie sévère durant les 12 derniers mois avec un score de GOLD²⁴ <4 et 34/39 ont eu un risque d'hypoglycémie non ressentie mesuré par le score de GOLD ≥ 4.

L'analyse porte sur 39/40 patients car les données d'un patient ont été totalement perdues.

Avant randomisation, tous les patients ont eu une période d'entraînement de 15 jours. Durant cette phase, tous les patients ont porté un système DEXCOM G4 n'ayant que

²² Reddy M, Jugnee N, El Laboudi A, Spanudakis E, Anantharaja S, Oliver N. A randomized controlled pilot study of continuous glucose monitoring and flash glucose monitoring in people with Type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia. *Diabet Med.* 2018;35(4):483-490.

²³ Reddy M, Jugnee N, Anantharaja S, Oliver N. Switching from Flash Glucose Monitoring to Continuous Glucose Monitoring on Hypoglycemia in Adults with Type 1 Diabetes at High Hypoglycemia Risk: The Extension Phase of the I HART CGM Study. *Diabetes Technol Ther.* 2018;20(11):751-757.

²⁴ Le score de GOLD évalue par une échelle de 1(toujours) à 7(jamais) la réponse à la question : « Savez-vous à quel moment vos hypoglycémies débutent ? »

les fonctions d'enregistrement des données activées (affichage masqué et alertes liées aux variations du glucose interstitiel désactivées).

Après randomisation, 19 patients ont utilisé DEXCOM G5 et 20 ont utilisé FREESTYLE LIBRE.

Le paramètre de mesure du critère de jugement principal est le pourcentage de temps passé en hypoglycémie calculé à partir du franchissement d'une valeur-seuil (<3,3 mmol/L) estimée à partir du glucose interstitiel, comparativement au pourcentage de temps passé en dessous de ce seuil durant la phase d'entraînement.

	Groupe DEXCOM G5 (n=19)		Groupe FREESTYLE LIBRE (n=20)	
	Initiation	Après 8 semaines	Initiation	Après 8 semaines
% du temps médian passé en hypoglycémie (<3.3 mmol/L)	4,5 % (1,9–14,1)	2,4% (1,0–5,1)	6,7% (4,8–9,5)	6,8% (4,8–11,7)
% Variation du temps médian passé en hypoglycémie (<3.3 mmol/L)	-3,0% (-5,0 à -0,3)		+1,3% (-1,4 à 3,6)	

Les résultats des critères secondaires et ceux de la période non comparative de prolongation ne sont pas rapportés ici.

Cette étude à caractère exploratoire est affectée par plusieurs points de faiblesse méthodologique compte tenu de son caractère monocentrique, des faibles effectifs, de la courte durée de suivi et du biais lié à la sélection des patients. La fréquence de survenue des hypoglycémies sévères durant l'année précédant l'inclusion n'est pas évaluée et les valeurs du score de GOLD de chaque groupe ne sont pas détaillées ; les éléments disponibles sont insuffisants pour vérifier que le risque de subir une hypoglycémie était initialement le même dans les deux groupes. De plus, le critère de jugement principal s'appuie sur un critère biologique dont la corrélation avec l'événement clinique n'est pas systématique. Enfin, compte tenu du chevauchement des intervalles de confiance des résultats (à l'initiation et après 8 semaines) et en l'absence de calcul a priori de la puissance nécessaire pour montrer une différence de temps médian en dessous d'un seuil, ces résultats doivent être interprétés avec précaution. Enfin, le schéma de cette étude ne permet pas l'évaluation des hypoglycémies symptomatiques.

L'étude de Parkin²⁵ est une étude sur registre. Elle n'a pas été retenue en raison de l'absence de précision sur la représentativité des patients inclus, sur l'exhaustivité des données disponibles et sur la sélection des patients inclus dans les analyses.

L'étude de Mulinacci²⁶ n'a pas été retenue en raison de l'absence de précision sur les dispositifs utilisés dans les différents bras. L'objectif de cette étude était de comparer l'insulinothérapie par pompe ou par multi-injections en fonction de la modalité d'autosurveillance par mesure en continu du glucose ou par glycémie capillaire.

Au total, les recommandations récemment mises à jour de l'American Diabetes Association soulignent l'intérêt de la mesure en continu du glucose interstitiel chez l'adulte pour le contrôle du diabète déséquilibré ou des hypoglycémies ; et, chez l'enfant et l'adolescent, elles indiquent que la mesure du glucose interstitiel est un outil supplémentaire à l'insulinothérapie par pompe

²⁵ Parkin CG, Graham C, Smolskis J. Continuous Glucose Monitoring Use in Type 1 Diabetes: Longitudinal Analysis Demonstrates Meaningful Improvements in HbA1c and Reductions in Health Care Utilization. J Diabetes Sci Technol. 2017;11(3):522-528.

²⁶ Mulinacci G, Alonso GT, Snell-Bergeon JK, Shah VN. Glycemic Outcomes with Early Initiation of Continuous Glucose Monitoring System in Recently Diagnosed Patients with Type 1 Diabetes. Diabetes Technol Ther. 2019;21(1):6-10.

ou par multi-injections. La demande repose également sur 7 études cliniques évaluant l'intérêt de versions antérieures au système DEXCOM G6 (DEXCOM G4 ou DEXCOM G5).

Comparativement, à la mesure de la glycémie capillaire, 3 études rapportent des résultats en faveur de l'utilisation de la mesure en continu du glucose interstitiel pour la réduction de l'HbA1c, 1 étude rapporte une augmentation du temps pendant lequel les valeurs mesurées du glucose interstitiel sont supérieures à 3,0 mmol/L et 1 étude rapporte la diminution de la peur des hypoglycémies.

Comparativement à FREESTYLE LIBRE, une étude non spécifique est disponible évaluant le temps pendant lequel les valeurs mesurées du glucose interstitiel sont supérieures à 3,3 mmol/L mais les limites méthodologiques en réservent l'interprétation.

04.1.1.3. DONNEES SPECIFIQUES

Les éléments de preuve spécifiques au système DEXCOM G6 faisant l'objet de la demande s'appuient sur :

- Les évolutions techniques apportées par rapport dispositifs antérieurs de la gamme ;
- 2 études publiées.

Les évolutions techniques apportées à DEXCOM G6 par rapport aux versions antérieures DEXCOM G4 et DEXCOM G5 sont décrites ci-dessous.

Tableau comparatif, établi par le demandeur, entre DEXCOM G6 et les deux dispositifs de génération antérieure de la gamme DEXCOM :

Produit	DEXCOM G6	DEXCOM G5 (jamais remboursé en France)	DEXCOM G4 (remboursé en France)
Indication	Sujets diabétiques (âgés de 2 ans et plus)		
Peut être utilisé pour modifier le traitement sans test ASG de contrôle	Oui	Oui	Non
Dimensions du transmetteur (L x l x H)	4.6 x 3.0 x 1.5 cm	3.8 x 2.3 x 1.3 cm	3.8 x 2.3 x 1.0 cm
Poids capteur et transmetteur combinés	11,9 g	11,34 g	10 g
Conditions Opérationnelles	Voir ci-dessous pour chaque composant		
Protection contre l'humidité	Transmetteur : IP28: submersion temporaire		
Spécifications du capteur			
Durée de vie d'un capteur	Jusqu'à 10 jours	Jusqu'à 7 jours	
Durée initiation du capteur	Démarrage en 2 heures		
Intervalles de Calibration	40-400 mg/dL		
Etendue des valeurs de glucose mesurées	40 – 400 mg/dL		

Produit	DEXCOM G6	DEXCOM G5 (jamais remboursé en France)	DEXCOM G4 (remboursé en France)
Conditions de stockage et transport	Température 2°C - 30°C ; Stocker dans un endroit sec et frais	Température: 2° C - 25° C Humidité: 0% - 95% HR	
Stérilisation	Stérilisé par radiation		
Compatibilité	Capteur G6 non compatible avec transmetteur G5 ou G4 / récepteur or capteur	Capteurs Dexcom G4 PLATINUM ou Dexcom G5 Mobile/G4 PLATINUM Compatibles avec le Système MCG Dexcom G5 Mobile.	Capteur, transmetteur et récepteur G4 PLATINUM non compatibles avec leurs équivalents SEVEN/SEVEN PLUS
Spécifications du transmetteur			
Conditions Opérationnelles	Température : 10° C - 42° C Humidité:10% - 95% HR		
Batterie du transmetteur	Non rechargeable ; lithium manganese dioxide	Silver oxide (non remplaçable)	Non-Rechargeable Silver Oxide
Distance de Communication et Fréquence	6 mètres 2.4 GHz Bluetooth Low Energy (BLE)	6 mètres 2.4 GHz	6 mètres 2.4 GHz
Compatibilité	Transmetteur G6 non compatible avec composants des systèmes MCG Dexcom précédents	Transmetteur et récepteur G5 non compatibles avec composants des systèmes MCG Dexcom précédents (Dexcom G4PLATINUM CGM)	Capteur, transmetteur et récepteur G4 PLATINUM non compatibles avec composants des systèmes MCG Dexcom précédents (SEVEN/SEVEN PLUS)
Spécifications des récepteurs et dispositifs intelligents			
Option de réception sur Smartphone	Oui. Dispositif MCG connecté (compatibilité avec dispositifs iOS et Android)		Non
Dimensions du récepteur dédié (L x l x H)	10.7 x 6.4 x 1.4 cm	10.1 x 4.6 x 1.3 cm	10.1 x 4.6 x 1.3 cm
Poids du récepteur dédié	113.4 grammes	69 grammes	
Capacité de la mémoire	30 jours de valeurs de glucose enregistrées 10 jours de données de support technique		
Batterie du récepteur	Rechargeable ; 2 jours	Rechargeable ; 3 jours	
Conditions Opérationnelles	Température : 0° C - 45° C Humidité : 15% - 95% HR	Température : 0° C - 40° C Humidité : 10% - 95% HR	Température : 0° C - 45° C Humidité : 10% - 95% HR
Calibration			
Calibration minimale nécessaire	Aucune calibration requise si le code du capteur est entré	2 calibrations initiales ; après période d'échauffement, calibration toutes les 12 heures jusqu'à fin de vie du capteur.	

Produit	DEXCOM G6	DEXCOM G5 (jamais remboursé en France)	DEXCOM G4 (remboursé en France)
Etendue de mesure du glucose	40-400 mg/dL		
Restrictions Remplacement vs complément Substances pouvant interférer	<p>Effectuer un test ASG avant décision thérapeutique si votre système G6 n'affiche pas une valeur et une flèche de tendance ou si les valeurs indiquées ne correspondent pas à vos symptômes.</p> <p>Ce produit est conçu pour remplacer les tests ASG sans contrôle supplémentaire) Eviter de mettre en contact les produits G6 avec de la crème solaire ou des répulsifs anti-insectes Ne pas utiliser en cas de dialyse. Le Paracetamol n'affecte pas les mesures</p>	<p>Si les alertes ou les valeurs affichées par Dexcom G5 Mobile CGM System ne correspondent pas à vos symptômes ou à vos attentes, utiliser un test ASG de contrôle pour vos décisions thérapeutiques.</p> <p>Ce produit est conçu pour remplacer les tests ASG (sans contrôle supplémentaire) Ne pas utiliser en cas de grossesse ou de dialyse. Ne pas absorber de médicaments à base de Paracetamol pendant l'utilisation du capteur. Peut augmenter faussement les valeurs affichées.</p>	<p>Pour toute décision thérapeutique, utiliser les valeurs des tests d'ASG. Le système Dexcom G4 PLATINUM est indiqué en complément de ces tests sur glucomètre et non en remplacement de ceux-ci.</p> <p>Ne pas utiliser en cas de grossesse ou de dialyse. Ne pas absorber de médicaments à base de Paracetamol pendant l'utilisation du capteur. Peut augmenter faussement les valeurs affichées.</p>
Graphiques de tendance	Disponibles pour 1, 3, 6, 12, 24 heures		
Flèches de tendance	Stable ; Augmentation/ diminution lente, Augmentation/ diminution rapide	Stable ; augmentation lente, augmentation, augmentation rapide ; diminution lente, diminution, diminution rapide.	Constante, augmentation lente, augmentation, augmentation rapide ; diminution lente, diminution, diminution rapide.
Alarme/Alertes			
Réglage Alarme hypo	Alarme d'urgence basse est fixée à 55 mg/dl et ne peut être ni modifiée ni désactivée		
Alertes ajustables	Alertes d'hypoglycémie imminente, de valeurs de glucose haute et basse, d'augmentation et de diminution rapide peuvent être fixées individuellement	Alertes de valeurs de glucose haute et basse sont individualisables Alertes d'augmentation et de diminution rapide sont optionnelles	
Compatibilité	Récepteur G6 non compatible avec les composants des systèmes MCG Dexcom précédents.	Transmetteur et récepteur G5 non compatibles avec composants des systèmes MCG Dexcom précédents (Dexcom G4 PLATINUM CGM)	Capteur, transmetteur et récepteur G4 PLATINUM non compatibles avec composants des systèmes MCG Dexcom précédents (SEVEN/SEVEN PLUS)

Cette comparaison montre les spécificités de DEXCOM G6 par rapport à DEXCOM G4 et ou DEXCOM G5 :

- Pré-calibration effectuée en usine : Aucune calibration n'est nécessaire lorsque le code du capteur est entré, sinon elle est quotidienne
- Pas de mesure de glycémie nécessaire avant décision thérapeutique (telle que le choix de la dose d'insuline), sauf en cas de défaut d'affichage ou de discordance entre les valeurs indiquées et les symptômes.
- Durée de vie du capteur plus longue passant de 7 à 10 jours
- Absence d'interférence en cas de prise de paracétamol par le patient.
- Echange de données avec d'autres dispositifs connectés ou des tiers :
 - o Avec d'autres objets ou dispositifs médicaux utilisés par le patient
 - o Avec des tiers au travers d'applications ou de plateformes spécifiques
 - o Avec d'autres dispositifs médicaux (pompes à insuline, logiciels...)

ETUDES CLINIQUES DISPONIBLES

Quatre études spécifiques à DEXCOM G6 sont disponibles.

- **Etude de Shah et al²⁷**

Il s'agit d'une étude prospective multicentrique (4 centres aux Etats Unis). La durée de suivi est de 10 jours ; elle correspond à l'usage d'un seul capteur.

Elle vise à évaluer la précision du capteur DEXCOM G6 de mesure en continu du glucose interstitiel et à vérifier la stabilité de cette mesure durant 10 jours d'utilisation chez 76 patients diabétiques de type 1 ou 2 traités par pompe ou multi injections. Durant la durée de l'étude, les mesures réalisées étaient masquées aux patients et aux soignants.

Les résultats ne sont pas distingués en fonction du mode d'insulinothérapie et du type de diabète. L'objectif de cette étude n'étant pas d'évaluer l'intérêt de l'utilisation de DEXCOM G6 et compte tenu de son caractère exploratoire, les résultats ne sont pas rapportés ici.

- **Etude de Wadwa et al²⁸**

Il s'agit d'une étude prospective multicentrique (11 centres aux Etats Unis). La durée de suivi était de 10 jours, correspondant à l'usage d'un seul capteur.

Elle était destinée à évaluer la précision du capteur DEXCOM G6 de mesure en continu du glucose interstitiel en fonction de différents taux glycémiques chez 290 patients diabétiques de type 1 ou 2 traités par pompe ou multi-injections.

Les résultats ne sont pas distingués en fonction du mode d'insulinothérapie et du type de diabète. Compte tenu du caractère exploratoire de cette étude durant laquelle les variations glycémiques sont induites, les résultats ne sont pas rapportés ici.

- **Etude de Calhoun et al.²⁹**

Elle n'a pas été retenue en raison de son caractère exploratoire et de la durée de suivi d'une journée. Elle était destinée à évaluer l'interférence de l'acétaminophène sur la mesure en continu du glucose interstitiel.

²⁷ Shah VN, Laffel LM, Wadwa RP, Garg SK .Performance of a Factory-Calibrated Real-Time Continuous Glucose Monitoring System Utilizing an Automated Sensor Applicator. Diabetes Technol Ther. 2018 ;20(6):428-433.

²⁸ Wadwa RP, Laffel LM, Shah VN, Garg SK. Accuracy of a Factory-Calibrated, Real-Time Continuous Glucose Monitoring System During 10 Days of Use in Youth and Adults with Diabetes. Diabetes Technol Ther. 2018;20(6):395-402.

²⁹ Calhoun P, Johnson TK, Hughes J, Price D, Balo AK. Resistance to Acetaminophen Interference in a Novel Continuous Glucose Monitoring System. J Diabetes Sci Technol. 2018;12(2):393-396.

- **Publication de Welsh et al.**³⁰

Il ne s'agit pas d'une étude clinique. Elle n'a pas été retenue car les données qu'elle rapporte sont, d'une part, celles des études de Shah²⁷ et de Wadwa²⁸ déjà prises en compte ci-dessus. Et, d'autre part, en raison du manque d'éléments disponibles concernant le registre utilisé dans la deuxième partie de la publication, en particulier l'absence d'information relative à l'exhaustivité des données rapportées ainsi qu'aux caractéristiques et aux modalités de prise en charge et de traitement des patients.

La comparaison des caractéristiques techniques montre plusieurs modifications ou améliorations substantielles par rapport à DEXCOM G4 PLATINUM, dispositif de la gamme DEXCOM évalué antérieurement par la Commission, parmi lesquelles : la suppression du besoin de calibration, l'absence d'interférence avec le paracétamol et une durée de vie du capteur de dix jours au lieu de sept.

En termes de données cliniques spécifiques, les deux études cliniques spécifiques retenues rapportent l'utilisation de DEXCOM G6 dans des conditions expérimentales de courte durée dont l'objectif est d'évaluer la précision du capteur.

Aucune étude n'évalue l'intérêt clinique de la fonction de partage des données d'autosurveillance issues de DEXCOM G6 avec des tiers ou l'impact sur la qualité de vie des patients utilisant cette fonction.

04.1.1.4. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.4.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DÉCRITS DANS LES ESSAIS CLINIQUES

Dans l'étude de Shah²⁷, une douleur lors de l'application du capteur et un vomissement lié à une réaction vagale ont été décrits. Au niveau du site d'insertion du capteur, des rougeurs ont été décrites au niveau de 8 / 79 zones de pose du capteur, ainsi qu'un œdème au niveau du point de ponction.

Dans l'étude de Wadwa²⁸, des dysfonctionnements ayant conduit au retrait du capteur avant 10 jours ont été décrits : dans 7 / 285 cas, il s'agissait d'un défaut d'adhérence du capteur, et dans 24 / 285 cas, il s'agissait d'un arrêt précoce du capteur.

4.1.1.4.2. MATÉRIOVIGILANCE

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent, depuis le début de la commercialisation de DEXCOM G6 (en juin 2018) jusqu'en novembre 2019 :

- **pour le capteur**, sur plus de 14 millions d'unités vendues au niveau mondial, un taux d'échec pendant ou après la période de démarrage (période de 2 heures dite « d'échauffement » du capteur) de 1,8%.
Des défauts d'affichages (1,3%) ainsi que des défauts d'adhérence (0,7%), des saignements (0,6%) et qu'une imprécision des mesures (0,6%) sont également rapportés. Les autres événements ont une fréquence moindre.
- **pour le transmetteur**, sur plus de 700 000 unités vendues au niveau mondial, un taux de perte de connexion de plus d'une heure de 2,5% et un taux d'échec d'appariement de 1,8% (le type de récepteur utilisé n'est pas précisé). Des erreurs du transmetteur

³⁰ Welsh JB, Gao P, Derdzinski M, Pühr S, Johnson TK, Walker TC et al. Accuracy, Utilization, and Effectiveness Comparisons of Different Continuous Glucose Monitoring Systems. *Diabetes Technol Ther.* 2019;21(3):128-132.

sans précision (2%) sont également rapportées. Les autres événements ont une fréquence moindre.

- **pour le récepteur**, sur près de 400 000 unités vendues au niveau mondial, un taux de perte de connexion de plus d'une heure de 0,4% et un taux de défaut d'affichage de 0,2%. Les autres événements ont une fréquence moindre. Le défaut d'allumage ou l'extinction intempestive du récepteur concernent 0,2% des dispositifs.

Au vu des évolutions techniques apportées par rapport à DEXCOM G4 PLATINUM, dispositif de génération antérieure précédemment évalué, la Commission considère que les conclusions de la CNEDiMTS sur DEXCOM G4 PLATINUM sont extrapolables à DEXCOM G6 en termes d'intérêt diagnostique et de santé publique.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE DIAGNOSTIQUE

Le système DEXCOM G6 est un dispositif médical destiné à **l'autosurveillance** dans le cadre de l'autotraitement des patients diabétiques de type 1.

L'équilibre glycémique représente le principal objectif de la prise en charge du patient adulte diabétique de type 1 pour prévenir les complications vasculaires à long terme et éviter les complications métaboliques aiguës. Il repose sur le traitement pharmacologique et différentes méthodes de surveillance de l'équilibre glycémique.

Le traitement pharmacologique du contrôle glycémique des patients adultes diabétiques de type 1 repose sur une insulinothérapie mimant la sécrétion physiologique du pancréas grâce à un schéma basal/bolus, obtenu soit par multi-injections, soit par pompe.

Le choix entre l'insulinothérapie intensive par multi-injections ou par pompe à insuline externe repose notamment sur les préférences des patients.

Chez ces patients, 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, 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 du glucose interstitiel est un outil supplémentaire d'autosurveillance permettant au patient d'adapter plus fréquemment ses décisions thérapeutiques, en particulier ses doses d'insuline. Elle peut être assurée par divers moyens :

- des systèmes de mesure en continu du glucose interstitiel (capteurs, transmetteurs et récepteurs) ;
- le système flash d'autosurveillance du glucose interstitiel (capteur et lecteur visant à obtenir les résultats de glucose interstitiel à partir du capteur par scan (balayage du lecteur au-dessus du capteur).

Toutefois, l'autosurveillance par l'un de ces systèmes de mesure en continu du glucose interstitiel inscrits sur la LPPR ne permet pas de se substituer totalement aux mesures de glycémie capillaire dans la mesure où :

- les systèmes de mesure en continu du glucose interstitiel nécessitent une mesure de glycémie capillaire préalablement à tout ajustement thérapeutique et pour la calibration ;
- le système flash d'autosurveillance du glucose interstitiel ne requiert pas de calibration, mais nécessite une mesure de glycémie capillaire confirmatoire dans certaines situations, notamment lors des évolutions rapides du taux de glucose, en cas d'hypoglycémies rapportées par le système flash ou en cas de discordance entre les symptômes et les résultats du système flash.

Chez les patients traités par pompe à insuline, la mesure en continu du glucose est parfois associée à des systèmes de suspension automatique du débit basal, s'appuyant sur les données issues des dispositifs de mesure en continu ; ces systèmes peuvent avoir un intérêt chez certains patients affectés par des hypoglycémies, en particulier sévères ou non ressenties³¹.

En plus de l'autosurveillance quotidienne, un suivi systématique de l'équilibre glycémique par la mesure de l'HbA1c 2 à 4 fois par an³² est recommandé. 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...)³³.

La mesure en continu du glucose interstitiel permet le recueil de différents paramètres de suivi instantané de l'équilibre glycémique, notamment le temps passé dans l'intervalle thérapeutique ou time in range (TIR). Ce paramètre est un outil complémentaire à la mesure de l'HbA1C^{34,35,36} permettant l'optimisation du suivi glycémique du patient.

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.

DEXCOM G6 ne permet pas une substitution totale aux mesures de glycémies capillaires, le patient devant disposer d'un lecteur de glycémie capillaire dans certaines situations, en particulier en cas de discordance entre les symptômes et les résultats du système.

Il dispose par ailleurs de fonctionnalités permettant le partage, en temps réel, des données de mesure en continu du glucose interstitiel. Ces fonctionnalités permettent aux patients d'associer des parents ou des aidants à la prise en charge de leur diabète.

Cette possibilité technique pourrait répondre à la double exigence pour l'entourage (parents et aidants) d'être suffisamment proches pour avoir la possibilité de réagir à une alerte, sans avoir à être à l'immédiate proximité du patient pour lire les données du récepteur ou entendre les alarmes émises par celui-ci.

Au vu des éléments disponibles, la Commission estime que DEXCOM G6 a une place dans la stratégie diagnostique du diabète de type 1 pour les patients ayant un diabète déséquilibré (HbA1c $\geq 8\%$), ayant eu des hypoglycémies sévères ou nécessitant l'implication de leur entourage proche (parents ou aidants) pour la gestion optimisée de leur diabète.

Ce système n'est pas destiné à se substituer totalement à la mesure de la glycémie capillaire qui demeure recommandée, en complément à l'utilisation de DEXCOM G6, notamment en cas d'indisponibilité ou de défaillance de l'un des composants (capteur, transmetteur ou récepteur), pour la calibration lorsque le code d'étalonnage n'est pas renseigné ou en cas de discordance entre les valeurs affichées et les symptômes.

³¹ 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

³² 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

³³ Référentiels bonnes pratiques actualisés. SFD paramédical, 2017.

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

³⁴ Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. Diabetes Care 2019; 42: 1593 - 1603.

³⁵ Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, Kollman C, Li Z, Brown AS et al. Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials. Diabetes Care. 2019; 42(3):400-405.

³⁶ Hirsch IB, Sherr JL, Hood KK; Connecting the Dots: Validation of Time in Range Metrics With Microvascular Outcomes. Diabetes Care 2019; 42(3): 345-348

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt diagnostique à DEXCOM G6 dans la prise en charge du diabète de type 1 pour les patients ayant un diabète déséquilibré (HbA1c $\geq 8\%$), ou ayant eu des hypoglycémies sévères. Elle considère également que les fonctionnalités optionnelles de partage des données d'autosurveillance avec des tiers, au sein de l'entourage proche, impliqués dans la gestion des adaptations du traitement (parents ou aidants), peuvent permettre d'optimiser la prise en charge de cette population.

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-injections, 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. À court terme, les complications aiguës du diabète sont des urgences métaboliques (malaises voire coma) par hyperglycémie et acidocétose ou par hypoglycémie sévère. Un contrôle métabolique durablement obtenu est nécessaire pour prévenir ces complications. La HAS recommande comme objectif thérapeutique une HbA1c $< 7,5\%$ ³⁷ 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. Le contrôle métabolique de la glycémie est donc essentiel.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Les résultats de l'enquête Entred 2007-2010³⁸ 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 traités³⁹.

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.

Chez l'enfant, le diabète de type 1 est la forme de diabète la plus fréquente. En France, l'incidence du diabète de type 1 était estimée à 19,1 pour 100 000 chez les enfants de 6 mois à 14 ans en 2015, soit 2 286 enfants nouvellement diagnostiqués dans l'année⁴⁰.

³⁷ 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

³⁸ Résultats épidémiologiques principaux d'Entred-métropole

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

³⁹ Santé Publique France – Données épidémiologiques

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

⁴⁰ Piffaretti C, Mandereau-Bruno L, Guilmin-Crepon S, Choleau C, Coutant R, Fosse-Edorh S. Incidence du diabète de type 1 chez l'enfant en France en 2013-2015, à partir du système national des données de santé (SNDS). Variations régionales. Bull Epidemiol Hebd. 2017;(27-28):571-8.

04.2.3. IMPACT

L'autosurveillance glycémique est assurée par les lecteurs de glycémie capillaire. Cette autosurveillance peut aussi être effectuée par l'usage de dispositifs de mesure du glucose interstitiel. D'autres dispositifs de mesure en continu du glucose interstitiel sont inscrits sur la LPPR. Toutefois, DEXCOM G6 se distingue de ceux-ci car il ne nécessite pas de calibration dans les conditions normales d'utilisation, ni de mesure capillaire pour les adaptations thérapeutiques à l'instar du système « flash » de mesure intermittente du glucose interstitiel. Un lecteur de glycémie capillaire et des bandelettes doivent toutefois rester disponible pour ces contrôles dans de rares situations.

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 pour en limiter les complications, DEXCOM G6 a un intérêt en santé publique.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est suffisant pour l'inscription de DEXCOM G6 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 âgés d'au moins 2 ans dont l'équilibre glycémique préalable est insuffisant (taux d'HbA1c \geq à 8%) en dépit d'une insulinothérapie intensifiée bien conduite (par pompe externe ou multi-injections) et d'une auto-surveillance glycémique pluriquotidienne ($>$ ou $=$ à 4 ASG/j).**
- **Patients diabétiques de type 1, adultes et enfants âgés d'au moins 2 ans ayant présenté des hypoglycémies sévères ayant conduit à des interventions médicales en urgence.**
- **Patients diabétiques de type 1, adultes et enfants âgés d'au moins 2 ans, traités par insulinothérapie intensifiée, nécessitant un support à distance pour la gestion optimisée de leur diabète par leur entourage proche (parents ou aidants).**

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

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

Elles sont identiques à celles prévues à la LPPR pour DEXCOM G4 PLATINUM sauf les éléments en gras souligné

La prescription, y compris pour le renouvellement et la formation des patients à l'utilisation du système DEXCOM G6 doivent être assurées par un établissement hospitalier comprenant une structure spécialisée en diabétologie ayant des unités d'éducation thérapeutique pratiquant le traitement intensif par multi-injections ou pompe à insuline du diabète de type 1.

Concernant l'enfant, en l'absence d'une telle structure pédiatrique spécialisée, la prescription et la formation à l'utilisation du système DEXCOM G6 doivent être assurées par un pédiatre

expérimenté en diabétologie travaillant en concertation avec la structure spécialisée définie ci-dessus.

Formation initiale du patient à l'utilisation du système DEXCOM G6 :

Les patients doivent être formés :

- à l'insertion du capteur,
- à l'utilisation du système,
- à la programmation (en particulier réglage des alarmes),
- à l'étalonnage du capteur dans les rares cas où il serait utile,
- à l'utilisation des logiciels intégrés ou associés au système DEXCOM G6 permettant de communiquer les données à distance.

Education spécifique :

Avant prescription, les patients doivent avoir reçu une éducation spécifique leur permettant d'interpréter et d'utiliser les informations fournies par le système DEXCOM G6 pour optimiser leur traitement.

Modalités de prise en charge :

Les modalités de prise en charge du système DEXCOM G6 devront permettre la mise à disposition du système de MCG et des consommables nécessaires à son utilisation (la durée de vie d'un capteur est **de 10 jours**).

Avant prescription à long terme, les modalités de prise en charge devront permettre la mise à disposition du système DEXCOM G6 pour une période initiale pouvant aller jusqu'à 3 mois maximum (ou la vie d'un transmetteur).

Cette période initiale inclut :

- Une période d'essai d'une durée de **10 jours** à 1 mois pour tout patient candidat au système de Mesure en Continu du Glucose (MCG). Cette période doit permettre de sélectionner les patients motivés et capable d'utiliser et de porter le système DEXCOM G6 selon les critères suivants :
 - Critères de poursuite :
 - Adhésion du patient à la technique ;
 - Utilisation suffisante du système DEXCOM G6 (temps d'utilisation minimal de 60%) et observation régulière en temps réel des résultats.
 - Critères d'arrêt :
 - Choix du patient ;
 - Mauvaise tolérance ;
 - Non-respect des consignes (temps de port du capteur insuffisant) ;
 - Non-respect des consignes de consultation de suivi ;
 - Non-respect du matériel.
- A l'issue de cette période d'essai d'un mois maximum, pour les patients poursuivant l'utilisation du système de Mesure en Continu du Glucose (MCG), une évaluation à 3 mois (au total) doit être effectuée afin d'envisager ou non la poursuite du système. Cette évaluation se fonde sur les critères précédemment cités auxquels s'ajoute une évaluation clinique au regard des objectifs fixés a priori (hypoglycémies sévères, décompensation acido-cétosique, temps passé au-dessus ou en dessous des valeurs seuils fixées) et/ou biologique (HbA1c).

Par la suite, une réévaluation (selon les mêmes critères qu'à trois mois) au moins annuelle devra être effectuée en vue du renouvellement de la prescription du système DEXCOM G6.

La dégradation de l'équilibre métabolique ou de la qualité de vie peuvent conduire à l'arrêt de l'utilisation du système.

Le renouvellement de la prise en charge à l'achat du système DEXCOM G6 après prescription ne peut intervenir qu'à l'issue d'un délai de 1 an à compter de la précédente prise en charge à l'achat du système.

Modalités d'utilisation :

DEXCOM G6 se substitue aux mesures de glycémie capillaire, nécessaires pour assurer l'étalonnage du dispositif et les ajustements thérapeutiques, sous réserve d'utiliser un code d'étalonnage lors de la pose du capteur, en dehors de la période d'échauffement de 2h suivant la pose du capteur et en l'absence de discordance entre les symptômes et les valeurs affichées.

Aucune astreinte 24h/24h n'est nécessaire en cas de défaillance du système, **pour autant que le patient conserve un lecteur de glycémie capillaire et des bandelettes.**

Aucune maintenance préventive n'est nécessaire pour le dispositif DEXCOM G6.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARETEUR(S) RETENU(S)

En l'absence d'études de bon niveau de preuve comparant DEXCOM G6 aux autres systèmes de mesure du glucose interstitiel, le comparateur retenu est ***l'autosurveillance glycémique par lecteur de glycémie capillaire seul***, stratégie conventionnelle de l'autosurveillance des patients diabétiques de type 1.

06.2. NIVEAU(X) D'ASA

Les données cliniques fournies rapportent une réduction de l'HbA1c ou du temps hors des valeurs cibles de normoglycémie à l'aide de dispositifs de génération antérieure à DEXCOM G6 par rapport à l'autosurveillance glycémique par lecteur de glycémie capillaire seul.

Aucune donnée de bon niveau de preuve ne compare DEXCOM G6 aux autres systèmes d'autosurveillance s'appuyant sur la mesure du glucose interstitiel.

La Commission s'est prononcée pour une l'amélioration modérée du service attendu (ASA III) par rapport à l'autosurveillance glycémique par lecteur de glycémie capillaire seul.

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

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans.

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

Selon les données épidémiologiques de la Fédération Internationale des diabétiques⁴¹, en 2019, il y aurait en France environ 27 000 jeunes patients âgés de 0 à 19 ans ayant un diabète de type 1. Ces données sont en cohérence avec l'incidence estimée en France de cette pathologie, chez les enfants âgés de 6 mois à 14 ans, qui serait de 2 000 nouveaux cas par an⁴².

Les résultats de l'étude Entred-Enfant rapportent que 20% des enfants ont entre 0 et 8 ans, que 40% ont entre 0 et 11 ans et que 67% ont entre 0 et 14 ans⁴³.

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.

Toutefois, leur estimation est possible au travers des études cliniques disponibles.

- **Patients diabétiques de type 1 dont l'HbA1c est supérieure à 8%**

La proportion de ces patients avait été antérieurement estimée à 11%⁴⁴. Il y aurait donc environ 20 000 patients diabétiques de type 1 ayant un diabète déséquilibré.

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

Dans l'étude DIALOG de Cariou et al⁴⁵, les données recueillies montrent qu'entre 13% et 31,5% des patients ont eu une hypoglycémie sévère quel que soit le mode d'insulinothérapie. En considérant, que ces chiffres sont extrapolables à la population française, en 2018, entre 24 000 et 58500 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 DEXCOM G6 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 2 400 et 5850.

⁴¹ International Diabetes Federation. DIABETES ATLAS. Ninth edition 2019.

https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200106_152211_IDFATLAS9e-final-web.pdf

⁴² Piffaretti C, Mandereau Bruno L, Guilmin Crepon S, Choleau C, Coutant R, Fosse Etorh S. Incidence du diabète de type 1 chez l'enfant en France en 2013-2015, à partir du système national des données de santé (SNDS). Variations régionales. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, 2017;27-28:571-8.

⁴³ Romon I, Lévy-Marchal C, Weill A, Chantry M, Paumier A, Thammavong N, Labeguerie M, Fagot-Campagna A. Caractéristiques et prise en charge médicale des enfants diabétiques dans Entred-Enfant, premier échantillon représentatif d'enfants traités pour diabète en France. https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/documents/rapport-synthese/etude-entred-2007-2010/entred_enfant

⁴⁴ 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)

⁴⁵ 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.

- ***Patients diabétiques de type 1, nécessitant un support à distance pour la gestion optimisée de leur diabète par leur entourage proche (parents ou aidants)***

On peut estimer que, bien que l'assistance apportée par l'entourage soit essentiellement nécessaire de 0 à 11 ans, c'est-à-dire jusqu'à l'entrée au collège et chez la personne âgée dépendante, elle l'est également chez la personne en situation de handicap, temporaire ou définitif.

Concernant les enfants de 0 à 11 ans, ceux-ci représentent 40% des enfants diabétiques de type 1, soit environ 10 800 enfants.

Pour les adultes, le nombre de personnes susceptibles d'avoir recours à un tiers pour la gestion de leur diabète est difficile à estimer.

En supposant que la proportion des personnes diabétiques de type 1 bénéficiaires de l'allocation personnalisée d'autonomie (APA) ou de la prestation compensatrice du handicap (PCH) soit la même qu'au niveau national, alors, au vu des données de la DREES de 2013 dénombant 1 211 092 bénéficiaires de l'APA⁴⁶ et environ 230 000 bénéficiaires de la PCH⁴⁷ (dont environ 210 000 adultes) et des données démographiques de l'INSEE dénombant, au 1er janvier 2014, 66 millions d'habitants résidant en France, il y aurait sur le territoire national, 2,15% des patients diabétiques de type 1 ayant une perte d'autonomie pouvant nécessiter le recours à tiers, soit environ 4 000 personnes.

Toutefois, en fonction de la nature du handicap et du degré de la perte d'autonomie, toutes ces personnes adultes diabétiques de type 1, n'ont pas nécessairement besoin de leur entourage pour la gestion optimisée de leur traitement mais leur nombre réel est difficile à estimer.

Au total, pour les seules indications de diabète déséquilibré (HbA1c $\geq 8\%$) et d'antécédents d'hypoglycémies sévères, la population cible serait comprise entre 22 400 et 25 850 patients. Cette estimation étant susceptible d'inclure tout ou partie des patients diabétiques de type 1 nécessitant un support à distance pour la gestion optimisée de leur diabète par leur entourage proche, elle constitue donc l'estimation basse de la population cible. L'ajout des estimations des enfants âgés de 0 à 11 ans et des personnes dépendantes conduit à l'estimation maximale des personnes pouvant tirer bénéfice de l'utilisation de DEXCOM G6 ; elle serait de l'ordre de 40 000 patients par an.

La population cible de DEXCOM G6 est comprise entre 22 400 et 40 000 patients par an.

⁴⁶ Dépenses d'aide sociale départementale en 2013, document de travail, série statistique n° 197, Drees, août 2015.

⁴⁷ Données publiques partagées par la DRESS.

http://www.data.drees.sante.gouv.fr/ReportFolders/reportFolders.aspx?IF_ActivePath=P,545,549