

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

AVIS DE LA CNEDiMTS  
20 octobre 2020

*Faisant suite à l'examen du 06/10/2020, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 20/10/2020*

## CONCLUSIONS

### **FREESTYLE LIBRE 2, Système flash d'autosurveillance du glucose**

Demandeur : ABBOTT S.A.S (France)

Fabricant : ABBOTT (Etats-Unis)

Produit	Référence
FREESTYLE LIBRE 2 - Système flash d'autosurveillance du glucose interstitiel - capteur	72002-01
FREESTYLE LIBRE 2 - Système flash d'autosurveillance du glucose interstitiel - lecteur	72122-01

Indications retenues :	Mesure du glucose interstitiel, en complément d'une autosurveillance glycémique chez les patients atteints d'un diabète de type 1 ou de type 2 (adultes et enfants âgés d'au moins 4 ans) traités par insulinothérapie intensifiée (par pompe externe ou $\geq 3$ injections par jour).
Service Attendu / (SA) :	<b>Suffisant</b>
Comparateur(s) retenu(s) :	FREESTYLE LIBRE, dispositif antérieur de la gamme
Amélioration du SA :	<b>ASA de niveau IV</b>
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

**Données analysées :**

Données non spécifiques

Onze nouvelles études (méta-analyses et études cliniques) relatives au système antérieur de la gamme FREESTYLE LIBRE, ainsi qu'un consensus d'experts :

- Une méta-analyse d'études observationnelles ou contrôlées randomisées dont l'objectif est d'évaluer l'impact de FREESTYLE LIBRE sur la réduction de l'HbA1c à 2, 3 ou 4 mois, par rapport à la valeur de l'HbA1c à l'inclusion des patients, chez 1 470 patients quelle que soit l'indication ;
- Une méta-analyse d'études observationnelles ou contrôlées randomisées dont l'objectif est d'évaluer l'intérêt de la mesure du glucose interstitiel (mesure en continu ou avec FREESTYLE LIBRE) en termes de taux d'HbA1c chez les patients adultes diabétiques de type 2 quel que soit le traitement (règles hygiéno-diététiques, hypoglycémiant oraux, insuline, ou combinaison de traitements) par rapport à un groupe contrôle. Les résultats relatifs à FREESTYLE LIBRE ont été obtenus à partir de données issues de 4 902 patients ;
- Une étude ouverte, contrôlée randomisée comparant chez 101 patients adultes diabétiques de type 2 sous multi-injections, la satisfaction à 10 semaines sous FREESTYLE LIBRE par rapport à un groupe contrôle pratiquant l'autosurveillance glycémique par prélèvement capillaire ;
- 8 études observationnelles non comparatives réalisées chez 139 à 3 182 patients diabétiques de type 1 ou de type 2 dont l'objectif était d'évaluer l'intérêt de FREESTYLE LIBRE en termes notamment de taux d'HbA1c, taux moyen passé en hypoglycémie ou satisfaction des patients. La durée de suivi était soit non renseignée, soit de 135 jours à 15 mois.
- Un consensus d'expert ayant pour objectif de recueillir les avantages et inconvénients des alarmes de seuil de glucose des systèmes de mesure du glucose interstitiel à travers un panel de 14 experts.

Données spécifiques

- Deux études de performance non publiées (protocole et rapport d'étude fournis) prospectives, non randomisées, multicentriques, évaluant sur 146 patients adultes et 139 patients âgés de 4 à 17 ans diabétiques de type 1 ou 2 traités par insulinothérapie, la performance en termes d'exactitude et de précision de FREESTYLE LIBRE 2 par rapport aux valeurs de glycémie veineuse et par prélèvement capillaire.

**Éléments conditionnant le SA :**

- **Spécifications techniques :**

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

Durée de garantie :

- du lecteur : 4 ans

- du capteur : 14 jours

En cas de panne, durant la période de garantie, un remplacement standard du lecteur défectueux par un lecteur neuf est assuré dans un délai de 3 jours ouvrés.

- Modalités de prescription et d'utilisation :

Prescription :

**La prescription initiale** du système FREESTYLE LIBRE 2, ainsi que la prescription suivant la période d'essai, doivent être assurés par un diabétologue ou par un pédiatre expérimenté en diabétologie.

Phase d'initiation :

Avant prescription à long terme, une période d'essai d'une durée d'un mois à 3 mois pour tout patient candidat au système FREESTYLE LIBRE 2 doit permettre de sélectionner les patients capables d'utiliser FREESTYLE LIBRE 2 et de porter le capteur. Pour les patients non autonomes quelle qu'en soit la raison (âge, état cognitif, etc.), FREESTYLE LIBRE 2 peut être utilisé par l'entourage proche (parents ou aidants) ou professionnels infirmiers.

Les critères d'arrêt peuvent notamment être liés au choix du patient ou de son entourage, à la mauvaise tolérance cutanée du capteur, à l'incapacité de porter sur soi un capteur en permanence.

A l'issue de cette période d'essai, une évaluation par un diabétologue ou par un pédiatre expérimenté en diabétologie doit être effectuée afin d'envisager ou non la poursuite du système FREESTYLE LIBRE 2. 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).

**Renouvellement après la phase d'initiation :**

Après la prescription qui suit l'évaluation de la période d'essai, le renouvellement est assuré par tout médecin.

Éducation spécifique du patient ou de son entourage :

Avant utilisation, les patients ou leur entourage doivent avoir reçu une éducation spécifique leur permettant d'acquérir la maîtrise de l'application du capteur et d'apprendre à interpréter et utiliser les informations fournies par le système FREESTYLE LIBRE 2 pour optimiser leur traitement.

Cette formation est assurée par une structure prenant en charge des patients diabétiques et impliquée dans les programmes d'éducation thérapeutique validés par les ARS. Il est indispensable d'organiser avec le patient ou son entourage cette autosurveillance glycémique avec la détermination de sa fréquence, des objectifs et des décisions thérapeutiques à prendre en fonction des résultats.

Modalités de prise en charge :

FREESTYLE LIBRE 2 intègre un lecteur de glycémie capillaire. Sa prise en charge exclut celle d'un autre lecteur de glycémie capillaire.

Lors de la période d'essai, les modalités de prise en charge du système FREESTYLE LIBRE 2 devront permettre la mise à disposition, dans le cadre d'une prescription de courte durée, des éléments du système FREESTYLE LIBRE 2 : lecteur et capteur (durée de port de 14 jours).

Après la période d'essai, les modalités de prise en charge du système FREESTYLE LIBRE 2 devront permettre la mise à disposition, dans le cadre d'une prescription de longue durée, des éléments du système FREESTYLE LIBRE 2 : lecteur et capteur (durée de port de 14 jours).

- La durée de port du capteur étant de 14 jours, le nombre total de capteurs à prendre en charge par an et par patient est limité à 26 capteurs.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dans les situations cliniques où le fabricant préconise la mesure de la glycémie capillaire, la prise en charge de bandelettes et de lancettes pour lecteur de glycémie capillaire doit être limitée à 100 bandelettes et 100 lancettes, par patient et par an.</li> </ul> <p><u>Modalités d'utilisation</u></p> <p>La mesure du glucose interstitiel à l'aide de FREESTYLE LIBRE 2 nécessite l'intervention du patient ou de l'aidant (professionnel ou non) via un scan du lecteur sur le capteur, afin d'obtenir les valeurs de glucose dans le liquide interstitiel. Ce scan ne doit pas être espacé (&gt; 8 heures), auquel cas les premières valeurs sont perdues.</p> <p>Ce dispositif est conçu pour remplacer la mesure de la glycémie capillaire, sauf dans les cas répertoriés ci-dessous prévus dans la notice du système pour lesquels le fabricant préconise d'utiliser un lecteur de glycémie capillaire pour vérifier les résultats du taux de glucose dans le sang :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lorsque les symptômes ne correspondent pas au résultat du système FREESTYLE LIBRE 2,</li> <li>- ou lorsque le patient suspecte que le résultat pourrait être inexact.</li> </ul> <p>Aucune astreinte 24h/24h n'est nécessaire en cas de défaillance du système. Aucune maintenance préventive n'est nécessaire pour le système FREESTYLE LIBRE 2.</p>
<p>Etudes complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription</p>	<p>Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription.</p> <p>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.</p>
<p>Population cible :</p>	<p>La population cible ne peut être estimée. À titre informatif, la population rejointe des patients utilisateurs du système FREESTYLE LIBRE est estimée en 2019 à 260 000 patients et la population rejointe de patients sous insuline basale associée à <math>\geq 1</math> insuline rapide ou pré-mix est estimée en novembre 2019 à 500 000.</p>
<p>Informations relatives aux données personnelles</p>	<p><u>Protection des données à caractère personnel</u></p> <p>Le demandeur déclare être en conformité avec les règles relatives à la protection des données personnelles.</p> <p><u>Hebergement des données de santé</u></p> <p>Le demandeur déclare que l'utilisation du système FREESTYLE LIBRE 2 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 a 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 1 définitif

# ARGUMENTAIRE

## 01 NATURE DE LA DEMANDE

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

### 01.1. MODELES ET REFERENCES

Les modèles et référence proposés par le demandeur sont les suivants :

Produit	Référence
FREESTYLE LIBRE 2 - Système flash d'autosurveillance du glucose interstitiel - capteur	72002-01
FREESTYLE LIBRE 2 - Système flash d'autosurveillance du glucose interstitiel - lecteur	72122-01

Deux applications gratuites pour téléphone mobile sont proposées par le demandeur « FREESTYLE LibreLink » et « FREESTYLE LibreLinkUp ».

### 01.2. CONDITIONNEMENT

Le système est livré sous forme d'un kit lecteur et d'un kit capteur.

Le kit du lecteur comprend :

- 1 lecteur FREESTYLE LIBRE 2 ;
- 1 câble USB ;
- 1 adaptateur électrique ;
- 1 guide de démarrage rapide ;
- 1 manuel d'utilisation.

Le kit du capteur comprend :

- 1 capteur FREESTYLE LIBRE 2 ;
- 1 applicateur de capteur ;
- 1 lingette imprégnée d'alcool ;
- la notice du produit.

### 01.3. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

Les indications revendiquées sont les suivantes :

Mesure du glucose interstitiel dans le traitement des patients atteints d'un diabète de type 1 ou de type 2 (adultes et enfants âgés d'au moins 4 ans) traités par insulinothérapie intensifiée (par pompe externe ou  $\geq 3$  injections par jour) et pouvant pratiquer en complément une autosurveillance glycémique (ASG).

Le système FREESTYLE LIBRE 2 est réservé aux patients ayant reçu une éducation thérapeutique ainsi qu'une formation spécifique à l'utilisation du système flash d'autosurveillance du glucose interstitiel.

### 01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUE(S)

Deux comparateurs sont revendiqués :

- Le système FREESTYLE LIBRE, dispositif antérieur de la gamme, dans l'indication revendiquée.
- Les systèmes de mesure en continu du glucose interstitiel (MCG), spécifiquement dans la sous-population de patients diabétiques de type 1, adultes et enfants âgés d'au moins 4 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 autosurveillance glycémique (ASG) pluriquotidienne ( $\geq 4$  / j) ;
  - Ayant présenté des hypoglycémies sévères ayant conduit à des interventions médicales en urgence, dans les 12 mois précédents.

## 02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

---

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du dispositif FREESTYLE LIBRE 2.

FREESTYLE LIBRE 2 est une évolution du système FREESTYLE LIBRE, préalablement évalué par la Commission.

Dans son avis du 12/07/2016<sup>1</sup>, la CNEDIMTS avait rendu un Service Attendu (SA) suffisant pour l'inscription sous nom de marque sur la LPPR du système flash d'autosurveillance du glucose FREESTYLE LIBRE (arrêté du 04/05/2017<sup>2</sup> paru au Journal officiel (JO) du 05/05/2017).

Les indications définies à la LPPR sont les suivantes :

Mesure du glucose interstitiel dans le traitement des patients atteints d'un diabète de type 1 ou de type 2 (adultes et enfants âgés d'au moins 4 ans) traités par insulinothérapie intensifiée (par pompe externe ou  $\geq 3$  injections par jour) et pratiquant une autosurveillance glycémique (ASG) pluriquotidienne ( $\geq 3$ /j).

Le système FREESTYLE LIBRE est réservé aux patients ayant reçu une éducation thérapeutique ainsi qu'une formation spécifique à l'utilisation du système flash d'autosurveillance du glucose interstitiel.

## 03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

---

### 03.1. MARQUAGE CE

Classe IIb, notification par British Standards Institute (n°0086), Royaume-Uni.

### 03.2. DESCRIPTION

Le Système flash d'autosurveillance du glucose interstitiel FREESTYLE LIBRE 2 est composé de deux parties principales :

---

<sup>1</sup> Avis de la CNEDIMTS du 12 juillet 2016 relatif système flash d'autosurveillance du glucose FREESTYLE LIBRE. HAS, 2016. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2657325/fr/freestyle-libre](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2657325/fr/freestyle-libre) [consulté le 04/08/2020].

<sup>2</sup> Arrêté du 4 mai 2017 portant inscription du système flash d'autosurveillance du glucose FREESTYLE LIBRE de la société ABBOTT France au titre Ier de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 05/05/2017. [https://www.legifrance.gouv.fr/jo\\_pdf.do?id=JORFTEXT000034580576](https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000034580576) [consulté le 04/08/2020].

- **un lecteur** qui permet au patient d'obtenir les résultats de glucose interstitiel à partir du capteur par scan (balayage du lecteur au-dessus du capteur). Le scan peut être réalisé au-dessus des vêtements et nécessite que le lecteur soit à une distance maximale de 4 cm du capteur.

Le scan permet au lecteur d'afficher la valeur du glucose interstitiel, l'historique des 8 dernières heures et une flèche de tendance indiquant le sens et la vitesse de variation du glucose. Un rapport de variabilité du glucose peut être généré.

Le lecteur peut conserver environ 90 jours d'historique des données de taux de glucose, ainsi que les remarques saisies par l'utilisateur concernant ses activités quotidiennes, comme la prise d'insuline, l'ingestion de nourriture ou l'activité physique.

Ce lecteur permet également la mesure de la glycémie et de la cétonémie, sur prélèvement capillaire. Il fonctionne avec des électrodes de glycémie et de cétonémie FREESTYLE OPTIUM.

- **un capteur** inséré en sous-cutané par le patient à l'aide de l'applicateur de capteur sur la face postérieure du bras (uniquement). Il mesure et enregistre les résultats de glucose interstitiel.

Il comporte un filament stérile souple (0,4 mm d'épaisseur), qui est inséré sous la peau (à environ 5 mm), dans le liquide interstitiel. Le filament est relié à un petit disque (dimensions 35 mm × 5 mm) et un adhésif médical est utilisé pour maintenir le capteur sur la peau une fois inséré. Son poids est de 5 grammes.

Le capteur est à usage unique et peut être porté pendant un maximum de 14 jours. Il est résistant à l'eau, pendant au maximum 30 minutes jusqu'à un mètre de profondeur (indice de protection IP27). Aucune calibration n'est préconisée par le fabricant pendant les 14 jours de port. Le fabricant précise également que le capteur peut être utilisé pour vérifier le taux de glucose au bout de 60 minutes après la pose.

Le capteur permet de collecter et de conserver les données de mesure du glucose générées automatiquement toutes les 15 minutes, avec une mémoire tampon de 8 heures. Ainsi, pour obtenir toutes les données du glucose sur une journée, le patient doit au minimum scanner son capteur toutes les 8 heures. En cas de scan plus espacé (> 8 heures), les premières données sont perdues.

La température de fonctionnement (lecteur et capteur) est située entre 10 et 45 degrés.

#### Garantie :

Le lecteur est garanti 4 ans, le capteur est garanti 14 jours. En cas de panne, durant la période de garantie, un remplacement gratuit standard du lecteur ou du capteur défectueux par un produit neuf est assuré dans un délai de 3 jours ouvrés.

#### Conditions d'élimination / Recyclage :

Les éléments constitutifs du système FREESTYLE LIBRE 2 contiennent notamment des piles ou des perforants qui ne doivent pas être éliminés avec les déchets ménagers.

Le lecteur et le capteur FREESTYLE LIBRE 2 ont été qualifiés de déchet d'équipements électriques et électroniques (DEEE) et sont à éliminer dans les déchèteries communales.

L'applicateur du capteur permettant son insertion est éliminé dans des boîtes de recyclage mises à disposition gratuitement des patients. L'organisme DASTRI est chargé de la collecte des boîtes auprès des pharmacies d'officine et assure le recyclage des applicateurs de capteurs.

#### Substances interférentes :

La notice d'utilisation précise que la prise d'une dose d'acide ascorbique supérieure à l'apport journalier recommandé (AJR) maximal peut affecter les lectures du capteur et les faire paraître plus élevées qu'elles ne le sont réellement.

FREESTYLE LIBRE 2 est une évolution du système FREESTYLE LIBRE. Les principales modifications sont les suivantes :

- Évolution de l'algorithme déterministe permettant la détection des épisodes hypo et hyperglycémiques ;
- Ajout d'un système d'alarme en temps réel optionnel et déconnectable, grâce au mode de communication sans fil Bluetooth Low Energy. Le capteur FREESTYLE LIBRE 2 est doté d'un système supplémentaire de transmission des données permettant de générer les alarmes s'il est utilisé avec le lecteur FREESTYLE LIBRE 2. Pour recevoir les alarmes, celles-ci doivent être activées et l'utilisateur doit maintenir en permanence le lecteur et le capteur à une distance maximale de 6 mètres. Au moment où l'alarme se déclenche, le patient reçoit une notification sur l'écran de l'appareil correspondant (lecteur ou smartphone). Trois messages de notifications sont possibles « glucose bas », « glucose haut » ou « perte de signal ». Un scan est nécessaire pour l'affichage de la valeur du glucose interstitiel.
- Diminution de l'autonomie de la batterie du lecteur FREESTYLE LIBRE 2 (4 jours versus 7 jours pour la batterie du lecteur FREESTYLE LIBRE).

Les autres caractéristiques sont identiques entre les versions.

Compatibilités entre les éléments des systèmes FREESTYLE LIBRE 2 et FREESTYLE LIBRE:

- Le capteur FREESTYLE LIBRE 2 peut être utilisé avec le lecteur FREESTYLE LIBRE mis à jour par connexion internet (version 2.4.8 en date du 18 juin 2019), mais le lecteur n'émettra pas d'alarmes.
- Le lecteur FREESTYLE LIBRE 2 est uniquement compatible avec le capteur FREESTYLE LIBRE 2.

FREESTYLE LIBRE 2 est destiné à remplacer, à terme, FREESTYLE LIBRE inscrit sur la LPPR.

L'industriel met à disposition des applications optionnelles gratuites.

- **L'application « FREESTYLE LibreLink »** permet au patient d'utiliser son smartphone comme récepteur. Elle collecte des données nominatives, administratives et cliniques, en particulier les valeurs de glucose interstitiel mesurées par les capteurs FREESTYLE LIBRE 2 ou FREESTYLE LIBRE par scan du smartphone sur le capteur, et les transmet à un serveur distant. L'utilisation de l'application FREESTYLE LibreLink avec le capteur FREESTYLE LIBRE 2 permet l'accès aux alarmes depuis l'application. L'alarme n'est pas accessible avec le capteur FREESTYLE LIBRE.
- **L'application « FREESTYLE LibreLinkUp »** permet à une tierce personne de recevoir les données de glucose interstitiel du patient utilisant l'application FREESTYLE LibreLink (20 personnes peuvent être liées à un compte LibreLink).
- **La plateforme « LibreView »** permet le stockage de certaines données dans un serveur à distance (cloud) pouvant être consultées par le patient ou le médecin. Cette plateforme permet de visualiser les données issues des lecteurs FREESTYLE LIBRE 2 ou FREESTYLE LIBRE, de l'application FREESTYLE LibreLink et permet l'édition de rapports.

Les préconisations du fabricant rappellent notamment les mises en garde et avertissements suivants concernant l'utilisation des applications :

- « Si vous utilisez FREESTYLE LibreLink, vous devez également avoir accès à un système de surveillance de la glycémie<sup>3</sup> car l'application n'en inclut pas un.
- Si vous utilisez un capteur FREESTYLE LIBRE avec l'application ou si vous avez démarré votre capteur FREESTYLE LIBRE 2 avec le lecteur FREESTYLE LIBRE, l'application ne vous transmettra pas d'alarme. L'application transmet des alarmes uniquement si vous avez démarré un capteur FREESTYLE LIBRE 2 avec l'application.

---

<sup>3</sup> FREESTYLE LIBRE ou FREESTYLE LIBRE 2

- Les lecteurs FREESTYLE LIBRE LibreLink et FREESTYLE LIBRE ou FREESTYLE LIBRE 2 (« lecteurs ») ne partagent pas de données. Pour des informations complètes sur un dispositif, assurez-vous de scanner le capteur toutes les 8 heures avec ce dispositif ; sinon, les rapports n'incluront pas toutes les données.
- Le capteur utilise toutes les données de taux de glucose disponibles pour vous fournir des résultats, pour cela, vous devez scanner votre capteur au moins une fois toutes les 8 heures. Si vous utilisez à la fois l'application et un lecteur avec le même capteur, assurez-vous de scanner fréquemment les deux dispositifs. »

### 03.3. FONCTIONS ASSUREES

Mesure du glucose interstitiel.

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

Sans objet.

## 04 SERVICE ATTENDU

---

### 04.1. INTERET DU PRODUIT

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

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

Dans son avis du 12/07/2016<sup>1</sup>, la CNEDIMTS s'est prononcée pour un service attendu suffisant, avec une amélioration modérée du service attendu (ASA III) de FREESTYLE LIBRE par rapport à l'autosurveillance glycémique par lecteur de glycémie capillaire seul compte tenu de l'apport du dispositif sur la diminution du nombre de glycémies capillaires par piqure au bout des doigts impliquant une amélioration du confort du patient et de sa qualité de vie.

Les données analysées étaient les suivantes :

- **Deux études de performance** prospectives, non randomisées, multicentriques, réalisées sur 75 patients adultes et 89 patients âgés de 4 à 17 ans traités par insulinothérapie. La performance de FREESTYLE LIBRE était évaluée en termes d'exactitude et de précision par rapport aux valeurs de glycémie capillaire.
- **Une étude contrôlée randomisée** évaluant, chez 239 patients diabétiques de type 1 sous multi-injections quotidiennes ou pompe (**étude IMPACT**), l'impact à 6 mois de l'utilisation de FREESTYLE LIBRE sur le temps passé en hypoglycémie (<70 mg/dl) par rapport à un groupe contrôle pratiquant l'autosurveillance glycémique capillaire. Les patients analysés étaient des adultes diabétiques de type 1 sous multi-injections quotidiennes ou pompe à insuline (n=239) avec une HbA1c moyenne de  $6,74 \pm 0,56\%$  (144/239 patients (60,3%) avaient une HbA1c < 7,0%). Le nombre moyen d'ASG à l'inclusion était de 5,5 à 5,8 tests / jour. Le temps passé en hypoglycémie était significativement inférieur dans le groupe FREESTYLE LIBRE par rapport au groupe contrôle (différence moyenne de  $-1,24 \pm 0,239$  heures/Jour ( $p < 0,0001$ ), à 6 mois). Les résultats issus des analyses multiples en faveur de FREESTYLE LIBRE ont concerné le temps passé dans l'objectif glycémique (70 à 180 mg/dL), le temps passé

en hyperglycémie (>240 mg/dL), le score total de satisfaction (questionnaire DTSQ : Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire) et le score de satisfaction relatif au traitement (Questionnaire DQoL : Diabetes Quality of Life). Les résultats ne mettent en évidence aucune différence entre les groupes en termes de réduction moyenne d'HbA1c à 3 et 6 mois, temps passé en hyperglycémie > 180 et 300 mg/dL, sur les autres dimensions des scores DTSQ et DQoL ainsi que sur les scores HFS (Hypoglycaemia Fear Survey) et DDS (Diabetes Distress Screening).

- **Une étude contrôlée randomisée** comparant, chez 224 patients diabétiques de type 2 traités par insuline (**étude REPLACE**), le taux d'HbA1c à 6 mois dans le groupe FREESTYLE LIBRE par rapport au groupe contrôle pratiquant l'autosurveillance glycémique capillaire.

Les résultats ne mettent pas en évidence de différence statistiquement significative entre les deux groupes en termes de réduction du taux d'HbA1c à 6 mois (moyenne de 0,03% ± 0,114, p=NS).

Concernant les questionnaires de qualité de vie, les résultats étaient en faveur de FREESTYLE LIBRE concernant le score total de satisfaction du questionnaire DTSQ (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire) et le score de satisfaction du questionnaire DQoL (Diabetes Quality of Life). Les autres dimensions du score DQoL et le questionnaire DDS (Diabetes Distress Screening) n'étaient pas différents entre les groupes.

#### 04.1.1.2. DONNEES NON SPECIFIQUES

Les données non spécifiques fournies dans le dossier sont les suivantes :

- 15 nouvelles études (méta-analyses et études cliniques) relatives à FREESTYLE LIBRE, dispositif antérieur de la gamme ;
- 1 consensus d'experts sur les avantages et inconvénients des alarmes de seuil de glucose.

Quatre études cliniques n'ont pas été retenues :

- L'étude de Oskarsson *et al.*<sup>4</sup>, analyse « post-hoc » des patients sous multi-injections quotidiennes d'insuline inclus dans l'étude Bolinder *et al.*<sup>5</sup> (IMPACT) et évaluant le temps passés en hypoglycémie (<70 mg/dL) entre les groupes FREESTYLE LIBRE et autosurveillance glycémique (ASG) par prélèvement capillaire, n'a pas été retenue dans la mesure où ces patients ont déjà été décrits dans l'étude IMPACT prise en compte par la Commission dans son avis du 12/07/2016.
- Les études Dunn *et al.*<sup>6</sup>, Jangam *et al.*<sup>7</sup> et Van Mark *et al.*<sup>8</sup>, analyses sur base de données n'ont pas été retenues en raison notamment de l'absence de description des modalités de collecte, extraction et analyse des données et pour les études Dunn *et al.* et Jangam *et al.* de l'absence de description du nombre et du profil des patients concernés par ces données.

---

<sup>4</sup> Oskarsson P, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R, Bolinder J. Impact of flash glucose monitoring on hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes managed with multiple daily injection therapy: a pre-specified subgroup analysis of the IMPACT randomised controlled trial. *Diabetologia* 2018;61(3):539–550.

<sup>5</sup> Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 388:2254–2263.

<sup>6</sup> Dunn TC, Xu Y, Hayter G, Ajjan RA. Real-world flash glucose monitoring patterns and associations between self-monitoring frequency and glycaemic measures: a european analysis of over 60 million glucose tests. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;137:37-46.

<sup>7</sup> Jangam S, Dunn T, Xu Y, Hayter G, Ajjan RA. Flash glucose monitoring improves glycemia in higher risk patients: a longitudinal, observational study under real-life settings. *BMJ Open Diab Res Care* 2019;7:e000611. doi:10.1136/bmjdr-2018-000611.

<sup>8</sup> Van Mark G, Lanzinger S, Barion R, Degenhardt M, Badis S, Noll H, et al. Patient and disease characteristics of adult patients with type 1 diabetes in Germany: an analysis of the DPV and DIVE databases. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2019; 10: 1–15.

- L'étude de Paris et al.<sup>9</sup> incluse dans la méta-analyse de Evans *et al.*, n'est pas détaillée individuellement.

Les caractéristiques méthodologiques des 11 études relatives au système antérieur de la gamme FREESTYLE LIBRE sont les suivantes :

- 2 méta-analyses ;
- 1 essai clinique contrôlé randomisé ;
- 8 études observationnelles.

### **Consensus d'experts**

Un consensus d'expert de 2018 financé par Abbott<sup>10</sup> avait pour objectif de recueillir les avantages et inconvénients des alarmes de seuil de glucose des systèmes de mesure du glucose interstitiel à travers un panel Delphi. Les experts de ce panel ont été identifiés à partir d'un groupe de travail de la Société française de diabétologie (SFD) portant sur les dispositifs de surveillance du glucose<sup>11</sup>. Ces experts ont été classés par ordre de nombre de publications, puis ont été contactés jusqu'à l'obtention d'un nombre de 14 experts. Une valeur seuil de 9/10 a été préalablement choisie pour refléter l'atteinte du consensus.

Sur 17 questions investiguées, 15 ont atteint le seuil de consensus.

Les principaux résultats de ce consensus sont les suivants :

Questions	Consensus
Quelles seraient les indications des dispositifs de mesure du glucose avec alarme ?	Femmes enceintes, enfants, patients « fragiles » (personnes âgées à risque de chute, patients isolés dont l'autonomie est limitée), patients dont le contexte médical ou thérapeutique favorise un déséquilibre du diabète.
Quels seraient les bénéfices des alarmes des seuils de glucose interstitiel ?	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diminution du temps passé en hypoglycémie,</li> <li>- Meilleure implication du patient dans la gestion de son traitement,</li> <li>- Sentiment de sécurité pour l'entourage du patient, notamment la nuit,</li> <li>- Plus grande liberté pour la réalisation de projets personnels, sportifs ou autres dans les situations à risque d'hypoglycémie ou hyperglycémie,</li> <li>- Amélioration de l'insertion et du maintien en activité après l'annonce du diagnostic en milieu professionnel,</li> <li>- Amélioration de la qualité de vie des patients, réduction du fardeau psychologique, aide dans le suivi de la maladie au quotidien.</li> </ul>
Quels seraient les inconvénients des alarmes ?	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nuisance sonore et risque de fatigue liée à l'alarme conduisant à l'arrêt de celle-ci,</li> <li>- Correction excessive de la part du patient,</li> <li>- Si alarmes optionnelles, cela impliquerait qu'en cas d'oubli de l'activation, le patient risquerait de ne pas être protégé.</li> </ul>

Les questions n'ayant pas fait l'objet d'un consensus concernent les impacts qu'une alarme de seuil de glucose interstitiel aurait sur l'environnement scolaire et les bénéfices liés au caractère non optionnel des alarmes.

### **Méta-analyses**

#### **Etude de Evans *et al.*<sup>12</sup>**

Il s'agit d'une méta-analyse (MA) d'études observationnelles ou contrôlées randomisées (ECR) dont l'objectif est d'évaluer l'impact de FREESTYLE LIBRE sur la réduction de l'HbA1c

<sup>9</sup> Paris I, Henry C, Pirard F, Gérard AC, Colin IM. The new FreeStyle libre flash glucose monitoring system improves the glycaemic control in a cohort of people with type 1 diabetes followed in real-life conditions over a period of one year. *Endocrinol Diab Metab* 2018;1(3):00023.

<sup>10</sup> Fradet C, Guerci B, Hanaire H, Bismuth E, Bonnemaïson E, Borot S et al. Alarmes de seuil de glucose des dispositifs de surveillance du glucose interstitiel : consensus sur leurs avantages et inconvénients à travers un panel Delphi. *Med Mal Metab* 2020. 10.1016/j.mmm.2020.08.003.

<sup>11</sup> Borot S, Benhamou PY, Atlan C, Bismuth E, Bonnemaïson E, Catargi B et al. Practical implementation, education and interpretation guidelines for continuous glucose monitoring: A French position statement. *Diabetes Metab* 2018; 44:61-72.

<sup>12</sup> Evans M, Welsh Z, Ellis S, Seibold A. The Impact of Flash Glucose Monitoring on Glycaemic Control as Measured by HbA1c: A Meta-analysis of Clinical Trials and Real-World Observational Studies. *Diabetes Therapy* 2020;11(1):83-95.

à 2, 3 ou 4 mois, par rapport à la valeur de l'HbA1c à l'inclusion des patients, quelle que soit l'indication.

Les résultats sont mentionnés dans le tableau 1

**Tableau 1– Résultats**

Méthode	Publications citées en référence	Résultats
MA de 25 études observationnelles ou ECR (type des 25 études retenues NR).	<i>Gibb 2018</i> <i>Bolinder 2016</i> <i>Xatzipsalti 2017</i> <i>Reddy 2017</i> <i>Moreno-Fernandez 2018</i> <i>Helm 2016</i>	Sur 271 études identifiées, 29 ont évalué le taux d'HbA1c. 4 études non retenues (absence d'HbA1c initial, absence de temps reporté dans l'évaluation de la variation de l'HbA1c, évaluation de l'évolution seulement à 12 mois).
Critère de jugement : taux d'HbA1c.	<i>Messaaoui 2018</i> <i>Wijnands 2017</i> <i>McKnight 2017</i> <i>Campbell 2017</i>	25 études analysées sur 1 723 patients diabétiques de type 1 (n=1496) ou de type 2 (n=227).
Période de recherche : NR.	<i>Walton-Betancourth 2017</i> <i>Dover 2016</i> <i>Bacon 2017</i>	<b>Réduction moyenne globale de l'HbA1c à 2–4 mois</b> 21 études analysées (n = 1 470 patients) HbA1c initial entre 6,79% et 10,28% Réduction de - 0,55% (IC 95% - 0,70, - 0,39) par rapport à la valeur initiale.
Critères de sélection :	<i>Dørflinger 2018</i> <i>Pintus 2017</i>	Test d'hétérogénéité entre les études significatif : [ $I^2 = 94,1\%$ , $r^2 = 0,09$ , $Q = 337,7$ ( $p < 0,0001$ )].
Critères d'inclusion et de non-inclusion des patients dans les études NR.	<i>Karlsson 2017</i> <i>Al Hayek 2017</i> <i>Paris 2017</i> <i>Abdalaziz 2018</i> <i>Haak 2017</i> <sup>13</sup> <i>Yaron 2019</i>	<b>Réduction moyenne de l'HbA1c chez l'adulte</b> 12 études analysées (n = 1 023 patients) Réduction de - 0,56% (IC 95% - 0,76, - 0,36) Hétérogénéité $I^2 = 93,3\%$ , $r^2 = 0,08$ , $Q = 164$ ( $p < 0,0001$ ).
Évaluation de la qualité des études : NR.	<i>Weiss 2018</i> <i>Londahl 2017</i> <i>Landau 2018</i> <i>Ish-Shalom 2016</i> <i>Holcombe 2017</i> <i>Tirelli 2017</i> <i>Hey 2018</i> <i>Mitchell 2018</i>	<b>Réduction moyenne de l'HbA1c chez l'enfant</b> 9 études analysées (n = 447 patients) Réduction de - 0,54% (IC 95% - 0,84, - 0,3) Hétérogénéité $I^2 = 93,9\%$ , $r^2 = 0,11$ , $Q = 130,3$ ( $p < 0,0001$ ).

Les limites de cette méta-analyse sont les suivantes :

- Le type et la qualité méthodologique des études retenues ne sont pas décrits, la majorité étant des études observationnelles ;
- L'indépendance de la sélection des études et de l'extraction des données ne sont pas renseignées ;
- Les critères de sélection des patients dans les études ne sont pas décrits ;
- Les perdus de vue et données manquantes ne sont pas mentionnés ;
- Le test d'hétérogénéité est significatif pour l'ensemble des résultats, ce qui en limite toute interprétation.

#### **Etude de Park et al.<sup>14</sup>**

Il s'agit d'une méta-analyse d'études observationnelles ou contrôlées randomisées dont l'objectif est d'évaluer l'intérêt de la mesure du glucose interstitiel (mesure en continu ou avec FREESTYLE LIBRE) en termes de taux d'HbA1c chez les patients adultes diabétiques de type 2 quel que soit le traitement (règles hygiéno-diététiques, hypoglycémiant oraux, insuline, ou combinaison de traitements) par rapport à un groupe contrôle.

<sup>13</sup> Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Flash glucose-sensing technology as a replacement for blood glucose monitoring for the management of insulin-treated type 2 diabetes: a multicenter, open-label randomized controlled trial. *Diabetes Ther* 2017;8:55–73.

<sup>14</sup> Park C, Le QA. The effectiveness of continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes: a systematic review of literature and meta-analysis 2018;20(9):613-21.

Les résultats sont mentionnés dans le tableau 2.

**Tableau 2 – Résultats**

Méthode	Publications citées en référence	Résultats
<p>MA de 7 ECR et 3 études observationnelles.</p> <p><u>Critère de jugement</u> : taux d'HbA1c. Les autres critères n'ont pas fait l'objet d'une MA en raison de l'hétérogénéité des critères d'évaluation et de collecte des données.</p> <p><u>Critères de sélection</u> :</p> <p><u>Critères d'inclusion</u> Patients DT2 adultes &gt; 18 ans sous traitement (règles hygiéno-diététiques, hypoglycémiantes oraux, insuline, ou combinaison de traitements).</p> <p><u>Critères de non-inclusion</u> Patients DT1, femmes enceintes, diabète gestationnel, enfants et adolescents.</p> <p>Pas de sélection sur la période de recherche, taille de l'échantillon, ou la localisation géographique.</p> <p>Évaluation de la qualité des études : oui.</p>	<p>2 Publications retenues pour FREESTYLE LIBRE : Haak 2017<sup>13</sup> Anjana 2017</p>	<p>Sur 1 011 articles identifiés, 99 ont été analysés et 10 études retenues (8 concernant la MCG et 2 concernant FREESTYLE LIBRE).</p> <p>Études non retenues : revues ou commentaires d'articles (n=37), doublon d'étude (n=12), patient DT1 ou impossibilité de séparer les résultats des patients DT1 ou 2 (n=22), hospitalisation (n=3), hémodialyse (n=6), adolescents (n=2), femmes enceintes ou diabète gestationnel (n=7).</p> <p>10 études analysées sur 4 902 patients DT2 sous FREESTYLE LIBRE et 1 384 sous CGM (Dexcom Seven, Dexcom G4 Platinum, iPro2, Medtronic MiniMed, GlucoDay, Guardian RT).</p> <p><b>Résultats sur FREESTYLE LIBRE uniquement :</b></p> <p><b>Réduction de l'HbA1c</b> 2 études retenues : 1 ECR, 1 étude observationnelle. 4 902 patients (2488 dans groupe intervention / 2 414 dans groupe contrôle). Age moyen 57,3 ans. 69,1% sous insuline (avec ou sans traitement hypoglycémiant). Différence moyenne de -0,02% (IC 95% - 0,07 à 0,04), p=NS. Hétérogénéité : I<sup>2</sup> (0%).</p> <p><b>Évènements indésirables</b> Étude de Haak <i>et al.</i> (ECR / 224 patients DT2 sur 24 semaines) : 4% des patients ont reporté des réactions cutanées. Pas d'évènements indésirables graves.</p> <p><b>Autres critères</b> Étude de Haak <i>et al.</i> (ECR) : Réduction des hypoglycémies, pas de différence en termes d'hyperglycémie, dose d'insuline et de poids. Satisfaction des patients (DTSQ and DQOL).</p>

Les limites de cette méta-analyse sont les suivantes :

- Peu d'études incluses pour l'analyse du critère de jugement (taux d'HbA1c) ;
- Les critères d'inclusion ne permettent pas la mise en perspective avec l'indication revendiquée (tous les patients adultes DT2 sont inclus, traités ou non par insuline) ;
- L'indépendance de la sélection des études et de l'extraction des données ne sont pas renseignées ;
- Les perdus de vue et données manquantes des études ne sont pas mentionnés.

### Essai contrôlé randomisé

**Etude de Yaron *et al.***<sup>15</sup> est une étude ouverte, contrôlée randomisée réalisée dans 2 centres en Israël. L'objectif était de comparer la satisfaction (via le questionnaire Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ)<sup>16</sup>) à 10 semaines chez 101 patients respectivement sous

<sup>15</sup> Yaron M, Roitman E, Aharon-Hananel G, Landau Z, Ganz T, Yanuv I et al. Effect of flash glucose monitoring technology on glycemic control and treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes care* 2019; 42(7):1178-84.

<sup>16</sup> DTSQ Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire – Echelle à 7 points. Scores de +3 ("much more satisfied now") à -3 ("much less satisfied now"), 0 correspondant à aucun changement. Un score élevé indique une haute satisfaction.

FREESTYLE LIBRE (n=53) versus un groupe contrôle (n=48) pratiquant l'autosurveillance glycémique (ASG) par prélèvement capillaire.

Les critères d'inclusion étaient des patients adultes diabétiques de type 2 depuis au moins 1 an, sous multi-injections ( $\geq 2$  multi-injections / jour) depuis au moins 6 mois, avec une HbA1c entre 7,5 et 10% et acceptant de réaliser une surveillance par glycémie capillaire 7 fois par jour, au moins 1 jour / semaine. Les patients inclus dans le groupe FREESTYLE LIBRE devaient réaliser au moins un scan toutes les 8 heures, ceux du groupe contrôle au moins 4 ASG par jour. Le protocole prévoyait une différence moyenne du score DTSQ entre les groupes de 0,5 (déviatoin standard de 0,8), et un nombre de sujets nécessaires de 41 patients dans chaque groupe, afin de permettre une puissance de l'étude de 80%.

Le remplissage du questionnaire était de (96/101) à l'inclusion et de (82/101) à la fin de l'étude (analyse en *per protocole*). L'analyse des résultats en termes de modification du taux d'HbA1c est en intention de traiter.

Les caractéristiques des 101 patients à l'inclusion sont décrits dans le tableau 3.

**Tableau 3 – Caractéristiques des patients à l'inclusion**

Paramètre Moyenne ( $\pm$ déviation standard) ou n (%)	ASG (n=48)	FREESTYLE LIBRE (n=53)
Age moyen (an)	65,94 ( $\pm 8,42$ )	67,55 ( $\pm 6,69$ )
Ancienneté du diabète (an)	21,53 ( $\pm 8,29$ )	22,1 ( $\pm 7,00$ )
Nombre d'injections / jour (%)		
1	4	3
2	6	9
3	34	36
4	1	2
Taux d'HbA1c en %	8,34 ( $\pm 0,74$ )	8,68 ( $\pm 0,87$ )

Les résultats sont mentionnés dans le tableau 4.

**Tableau 4 – Résultats**

Paramètre Moyenne ( $\pm$ déviation standard)	ASG	FREESTYLE LIBRE	p
<i>Critère principal</i>			
Score moyen (par patient)	2,18 [ $\pm 0,83$ ] (n=36)	2,47 [ $\pm 0,77$ ] (n=46)	NS
<i>Autres critères</i>			
Modification du taux d'HbA1c en %	-0,33% ( $\pm 0,78$ ) (n=48)	-0,82% ( $\pm 0,84$ ) (n=53)	0,005

Le nombre de patients répondant à ce questionnaire afin de permettre une puissance suffisante des résultats de l'étude n'est pas atteint. Il n'y avait pas de différence sur la qualité de vie. 87,5% des patients étaient satisfaits de l'utilisation de FREESTYLE LIBRE.

Les limites de cette étude sont les suivantes :

- Les modalités de constitution de la cohorte et de randomisation ne sont pas décrits ne permettant pas d'éliminer un biais de sélection ;
- Le nombre de patients nécessaires pour l'évaluation du critère de jugement principal n'est pas atteint ;
- La durée de suivi est courte (10 semaines).

### **Études observationnelles**

Les 8 études observationnelles non prises en compte dans les méta-analyses sont détaillées dans le tableau 5.

**Tableau 5 – Caractéristiques et résultats des études observationnelles sur FREESTYLE LIBRE**

Auteurs / type d'étude	Effectifs	Suivi	Impact sur l'HbA1c	Impact sur les autres critères
Haak et al. <sup>17</sup> Observationnelle multicentrique non comparative	139 patients issus de l'ECR Haak et al. <sup>13</sup> (REPLACE) DT2 adultes sous insulinothérapie intensive HbA1c : 8,72 ± 0,96 [7,5 ; 11,6]  125 patients analysés	12 mois	NR	<u>Temps moyen passé en hypoglycémie (&lt;70 mg/dL)</u> : diminué de 1,40 ± 1,91 à 0,70 ± 0,94 h/24 h <u>Nombre d'hypoglycémies (&lt;70 mg/dL)</u> diminué -0,27 ± 0,67/24 h (moyenne ± écart type) <u>Temps dans l'objectif cible (70–180 mg/dL)</u> : NS <u>Temps en hyperglycémie (&gt;180 mg/dL)</u> : NS <u>Nombre de tests moyen d'ASG / jour</u> : diminué de 3,9 ± 1,2 à 0,6 ± 1,2. <u>Fréquence d'utilisation</u> : 83,6 ± 13,8% (médiane 88,3%).
Deshmukh et al. <sup>18</sup> Observationnelle multicentrique non comparative	3 182 patients pour l'analyse du taux d'HbA1c : 3 126 (98%) DT1 862 (27%) sous pompe à insuline  Nombre de bandelettes / jour : 8,1 (±10,1)	7,5 (0,3–64) mois	Diminution de 8,3% à 7,9%	<u>Score de Gold</u> <sup>19</sup> (n=2 801) De 2,7 (±1,9) à 2,4 (±1,7) <u>Score DDS2</u> <sup>20</sup> (n=2 532) Question 1 : de 2,86 à 2,21 Question 2 : de 3,02 à 2,2 <i>Les modalités de calcul des scores obtenus et les règles d'interprétation des résultats ne sont pas explicitées.</i> <u>Fréquence d'utilisation</u> : 89% pour une utilisation > 70% du temps avec un nombre de scan moyen de 12,9 (±14,1) par jour.
Fokkert et al. <sup>21</sup> Observationnelle multicentrique non comparative	Analyse des données collectées au sein du registre FLARE-NL (Pays bas) 1 365 adultes DT1 (1 054, 77%) ou DT2 (223, 16%) traités par insuline	12 mois	Diminution (en mmol/ L uniquement) de 64,1 (62,5 - 64,9) à 60,1 (59,2 - 61,1)	<u>Qualité de vie</u> : • Questionnaire SF12 <sup>22</sup> Score MCS (composante mentale) : amélioration de 3,3 (2,1 à 4,4). Score MCP (composante physique) : NS. • Questionnaire EQ-5D-3L <sup>23</sup> EQ-VAS : amélioration de 4,4 (2,1 à 6,7). <i>Les modalités de calcul des scores obtenus et les règles d'interprétation des résultats ne sont pas explicitées.</i> <u>Nombre de tests moyen d'ASG / jour</u> : De 6,1 (5,9 - 6,3) à 4,0 (3,7 - 4,3). <u>Taux d'absentéisme au travail les 6 derniers mois</u> : De 251/1360 (18,5%) à 53/686 (7,7%).

<sup>17</sup> Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Use of Flash Glucose-Sensing Technology for 12 months as a Replacement for Blood Glucose Monitoring in Insulin-treated Type 2 Diabetes. *Diabetes ther* 2017;8(3):573-86.

<sup>18</sup> Deshmukh H, Wilmot EG, Gregory R, Bamed D, Narendran P, Saunders S et al. Effect of Flash Glucose Monitoring on Glycemic Control, Hypoglycemia, Diabetes-Related Distress, and Resource Utilization in the Association of British Clinical Diabetologists (ABCD) Nationwide Audit. *Diabetes Care* 2020;dc200738. doi:10.2337/dc20-0738.

<sup>19</sup> Le score de Gold permet de tester la perception de l'hypoglycémie à travers la question suivante : A quelle fréquence avez-vous des symptômes d'hypoglycémie, quand votre glycémie est inférieure à 3,0 mmol/l ? Echelle de 1 à 7 (1 = toujours, 7 = jamais). Une valeur ≥4 est suspecte d'une perception réduite de l'hypoglycémie.

<sup>20</sup> Score DDS2 : two-item diabetes distress screening instrument. The DDS2 asks respondents to rate on a six-point scale the degree to which the following items caused distress: 1) "feeling overwhelmed by the demands of living with diabetes," and 2) "feeling that I am often failing with my diabetes regimen."

<sup>21</sup> Fokkert M, Van Dijk P, Edens M, Barents E, Mollena J, Slingerland R, et al. Improved well-being and decreased disease burden after 1-year use of flash glucose monitoring (FLARE-NL4). *BMJ Open Diab Res Care* 2019;7:e000809. doi:10.1136/bmjdr-2019-000809.

<sup>22</sup> SF12: 12-Item Short Form Health Survey. MCS: Mental Component Score. PCS: Physical Component Score.

<sup>23</sup> EQ-5D-3L : 3-level version of EuroQol 5D (scores divided into assessment of the answers to the five questions and the health evaluation using a visual analogue scale (EQ-VAS)).

Auteurs / type d'étude	Effectifs	Suivi	Impact sur l'HbA1c	Impact sur les autres critères
Tyndall et al. <sup>24</sup> Observationnelle bicentrique non comparative	900 patients DT1 sous insulinothérapie intensive HbA1c moyen NR	245 jours	Diminution de 0,4% [-0,9 à 0]	Nombre de tests moyen d'ASG / jour : de 3,8 à 0,6.
Gernay et al. <sup>25</sup> Observationnelle monocentrique non comparative	838 patients DT1 ou DT2 sous pompe ou multi-injections. 645 analysés sous FREESTYLE LIBRE 193 refus préférant l'ASG, raisons : inquiétude, fonctionnement complexe, réticence esthétique HbA1c 7,96 ± 1,15 %	15 mois	Diminution de 0,15 ± 0,073 %	Scan moyen : 8,8 / j [1-43] (n=413 patients) Satisfaction : 86,4 % 82 (12,7 %) patients ont répondu au questionnaire (réalisé pour l'étude). Raisons d'un retrait du capteur : Capteur décollé ou arraché, examen IRM, raison esthétique. Raisons de l'interruption du système : Réactions cutanées et problèmes techniques.
Kröger et al. <sup>26</sup> Observationnelle multicentrique non comparative	363 patients adultes DT2 sous pompe ou multi-injections d'insuline HbA1c 8,9 ± 0,9 %	136,7 j (médiane de 135 j)	Diminution de 0,9 ± 0,05 %	
Messaoui et al. <sup>27</sup> Observationnelle monocentrique non comparative	334 enfants DT1 278 (83,2 %) sous FREESTYLE LIBRE, 56 refus préférant l'ASG, raisons : port d'un capteur, peur de blessure durant le sport. Age : 13,6 ans (10,9 – 16,3). ASG : 4,3 (3,8 – 5,0) tests/ jour.	12,7 (11,9 à 13,5) mois	NS De 7,5 (6,9–8,1) à 7,5 (6,9–8,2)	Scan : 7,0 / j [5,0–10,0] Satisfaction (score 1–15) : 13 (12–15) Temps passé en hyperglycémie (> 160 mg/dL), dans l'objectif glycémique (70 – 160 mg/dL) et en hypoglycémie (< 70 mg/dL) : NS Poursuite avec ASG : 15,8% (n = 44) patients après une utilisation médiane du dispositif de 5,2 (3,1 – 8,7) mois (événements indésirables plus souvent reportés).
Vergier et al. <sup>28</sup> Observationnelle multicentrique non comparative	347 enfants DT1 64 % sous pompe à insuline Age moyen NR : 45 [0 - 5 ans], 12 [6 - 10 ans], 129 [11 - 14 ans], 61 [15 – 18 ans].  HbA1c : < 7,5% : 178 (51,3%) 7,5–8% : 84 (24,2%) > 8% : 85 (24,5%)	NR	NR	Questionnaire réalisé pour l'étude Résultats sur 347 réponses Temps moyen d'utilisation : 285 jours. Motivations liées à son utilisation : <ul style="list-style-type: none"> <li>Éviter les douleurs du prélèvement de la glycémie capillaire (n=298 (85,9%)),</li> <li>Faciliter le contrôle glycémique par les parents la nuit (n=211 (60,8%)),</li> <li>Obtention rapide de la valeur du glucose (n=176 (50,7%)).</li> </ul> 245 (70,6%) ont reporté contrôler le taux de glucose plus fréquemment.  Satisfaction : 233 (67,1%). 39 (11,2%) non satisfaits notamment en raison de l'absence d'alarme et 75 (21,6%) sans opinion.

<sup>24</sup> Tyndall V, Stimson RH, Zammit NN, Ritchie SA, McKnight JA, Dover AR et al. Marked improvement in HbA1c following commencement of flash glucose monitoring in people with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2019; 62:1349-1356.

<sup>25</sup> Gernay MM, Philips JC, Radermecker, RP, Paquot N. Contribution of FreeStyle Libre® in the care of diabetic patients: experience at the CHU of Liege. *Rev Med Liege* 2018; 73(11): 562-569.

<sup>26</sup> Kröger J, Fasching P, Hanaire H. Three European Retrospective Real-World Chart Review Studies to Determine the Effectiveness of Flash Glucose Monitoring on HbA1c in Adults with Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther* 2020;11:279-291.

<sup>27</sup> Messaoui A, Tenoutasse S, Crenier L. Flash Glucose Monitoring Accepted in Daily Life of Children and Adolescents with Type 1 Diabetes and Reduction of Severe Hypoglycemia in Real-Life Use. *Diabetes tech & ther* 2019 ;21 :6.

<sup>28</sup> Vergier J, Samper M, Dalla-Vale F, Ventura V, Baucher F, Joubert F et al. Evaluation of flash glucose monitoring after long-term use: a pediatric survey. *Primary Care Diabetes* 2019;13:63-70.

Auteurs / type d'étude	Effectifs	Suivi	Impact sur l'HbA1c	Impact sur les autres critères
				43 (12,4%) ont arrêté l'utilisation en raison du coût, du décollement du capteur, de l'impossibilité de porter le capteur en permanence et des réactions cutanées.

Les résultats des études observationnelles non comparatives sont en faveur de FREESTYLE LIBRE en termes de satisfaction des patients ou d'amélioration ou maintien du taux d'HbA1c. Les limites de ces études à visée exploratoire sont les suivantes :

- la méthode de constitution des cohortes, les modalités de recueil et de collecte des données ne sont pas décrites ;
- les critères de jugement sont multiples sans ajustement du risque alpha ;
- les critères d'inclusion ne permettent pas la mise en perspective avec l'indication revendiquée ;
- le nombre de données manquantes et les perdus de vue ne sont pas renseignés ;
- les modalités de calcul des scores obtenus et les règles d'interprétation des résultats pour l'évaluation de la qualité de vie, de la perception de l'hypoglycémie et du stress lié au diabète ne sont pas explicitées.

#### 04.1.1.3. DONNEES SPECIFIQUES

Aucune étude clinique n'est spécifique de FREESTYLE LIBRE 2.

Les données spécifiques à cette version fournies dans le dossier sont les suivantes :

- 2 études de performance, comparant la mesure de glucose interstitiel avec FREESTYLE LIBRE 2 aux valeurs de glycémie veineuse et capillaire ;
- 1 article restituant les résultats de plusieurs études sociologiques relatives à FREESTYLE LIBRE 2.

L'article Guillot et al.<sup>29</sup> restituant les résultats de plusieurs études sociologiques visant à fournir les effets potentiels de la fonctionnalité « alarme » optionnelle du système FREESTYLE LIBRE 2 sur le rapport des patients au diabète, n'a pas été retenu en raison de l'absence de rapport complet et de protocole d'étude datés, signés et clairement identifiables.

**L'étude ADC-US-VAL-18174<sup>30</sup>** non publiée (protocole et rapport d'étude fournis) est une étude prospective, non randomisée, multicentrique utilisant le dispositif FREESTYLE LIBRE 2 en mode masqué.

L'objectif de cette étude était d'évaluer la performance en termes d'exactitude et de précision de FREESTYLE LIBRE 2 par rapport aux valeurs de glycémie veineuse et par prélèvement capillaire. Le critère de jugement principal était le pourcentage de paires de mesures issues de FREESTYLE LIBRE 2 dans la fourchette de  $\pm 20\%$  par rapport aux valeurs de glycémie veineuse (référence YSI).

Au total, 153 patients adultes diabétiques de type 1 ou 2 traités par insulinothérapie ( $\geq 3$  injections / jour) ont été inclus et 146 analysés. La durée de suivi était de 14 jours.

Les résultats ont montré que 93,2% des mesures issues de FREESTYLE LIBRE 2 étaient dans la fourchette de  $\pm 20\%$  par rapport aux valeurs de glycémie veineuse (référence YSI), pour les taux de glucose  $\geq 80$  mg/dL et  $< 80$  mg/dL. Par rapport aux mesures de glycémie

<sup>29</sup> Guillot C, Fagherazzi G. Effets potentiels de l'alarme optionnelle FreeStyle® LibreTM 2 sur l'allègement de la charge mentale des patients diabétiques. Med Mal Metab 2020; 10.1016/j.mmm.2020.07.001.

<sup>30</sup> OUS Clinical Report for Study Protocol ADC-US-VAL-18174: FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System Accuracy Study. Rev A. Etude non publiée.

capillaire, 88,8% des résultats de FREESTYLE LIBRE 2 se situaient dans la fourchette de  $\pm 20\%$ .

L'analyse a indiqué que 93,2% et 89,6% des résultats du dispositif FREESTYLE LIBRE 2 se trouvaient dans la zone A de la grille d'erreur de consensus<sup>31</sup> comparés aux valeurs de glycémie veineuse et capillaire respectivement.

**L'étude ADC-US-VAL-18175**<sup>32</sup> est une étude pédiatrique prospective, non randomisée, multicentrique utilisant le dispositif FREESTYLE LIBRE 2 en mode masqué.

L'objectif de cette étude était d'évaluer la performance en termes d'exactitude et de précision de FREESTYLE LIBRE 2 par rapport aux valeurs de glycémie veineuse et par prélèvement capillaire. Le critère de jugement principal était le pourcentage de paires de mesures issues de FREESTYLE LIBRE 2 dans la fourchette de  $\pm 20\%$  par rapport aux valeurs de glycémie veineuse (référence YSI), chez les enfants de plus de 6 ans.

Au total, 144 enfants (de 4 à 17 ans) diabétiques de type 1 ou 2 traités par insulinothérapie ( $\geq 3$  injections / jour) ont été inclus et 139 analysés. La durée de suivi était de 14 jours.

Les résultats ont montré que 92,1% des mesures issues de FREESTYLE LIBRE 2 étaient dans la fourchette de  $\pm 20\%$  par rapport aux valeurs de glycémie veineuse (référence YSI), pour les taux de glucose  $\geq 80$  mg/dL et  $< 80$  mg/dL. Par rapport aux mesures de glycémie capillaire, 84,4% des résultats de FREESTYLE LIBRE 2 se situaient dans la fourchette de  $\pm 20\%$ .

L'analyse a indiqué que 92,6% et 84,4% des résultats du dispositif FREESTYLE LIBRE 2 se trouvaient dans la zone A de la grille d'erreur de consensus<sup>31</sup> comparés aux valeurs de glycémie veineuse et capillaire respectivement.

#### 04.1.1.4. ÉVÈNEMENTS INDESIRABLES

##### 4.1.1.4.1. ÉVÈNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

#### **Étude contrôlée randomisée**

**Etude de Yaron et al.**<sup>15</sup> a évalué les évènements indésirables décrits dans le tableau 6.

**Tableau 6 – Évènements hypoglycémiques**

Paramètre	ASG (n=48)	FREESTYLE LIBRE (n=53)
<b>Hypoglycémie &lt; 70 mg/dL</b>	36% (16/44)	28% (15/52)
<b>n (<math>\pm</math> déviation standard)</b>	0,86 ( $\pm 1,97$ )	0,69 ( $\pm 1,5$ )

Aucun évènement hypoglycémique sévère n'a été reporté.

#### **Études observationnelles**

Les évènements indésirables des études observationnelles à visée exploratoire sont mentionnés dans le tableau 7.

<sup>31</sup> Parkes JL et al, A new consensus Error Grid to evaluate the clinical Significance of inaccuracies in the measurement of blood glucose, Diabetes Care 23:1143-1148,2000.

<sup>32</sup> OUS Clinical Report for Study Protocol ADC-US-VAL-18175: FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System Pediatric accuracy Study. Rev A. Etude non publiée.

**Tableau 7 – Évènements indésirables des études observationnelles**

Auteurs / type d'étude	Évènements indésirables
Haak et al. Observationnelle multicentrique non comparative	126 évènements indésirables (EI) non graves chez 60/139 patients (43%). 9 EI graves chez 7 (5%) patients, aucun en lien avec le DM. 9 hypoglycémies modérées chez 2 (1,4%) patients, sans lien avec le DM. 5 (3,6%) arrêts de traitement : 2 décès sans lien avec le DM, 3 douleurs/ réactions cutanées au site d'insertion. 134 réactions cutanées au site d'insertion du capteur (érythème, rash, démangeaisons) chez 28 (20,1%) patients. 16 EI en lien avec le DM (infection, allergie) chez 9 (6,5%) patients.
Deshmukh et al. Observationnelle multicentrique non comparative	Parmi les 3 182 patients analysés, 358 (11%) ont reporté des EI en lien avec le DM : <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 224 (7%) problèmes techniques liés au capteur ou lecteur ;</li> <li>■ 101 (3%) irritations au site de pose, rougeurs, éruptions cutanées, réactions allergiques ;</li> <li>■ 33 (1%) saignements au niveau du site de pose du dispositif.</li> </ul>
Fokkert et al. Observationnelle multicentrique non comparative	Nombre d'admissions hospitalières dans les 12 derniers mois estimé à partir d'un questionnaire : de 187/1 365 patients (13,7%) à 32/681 patients (4,7%). Estimation du nombre d'admissions diminué de 0,24 (-0,43 à -0,04). Nombre d'hypoglycémies (caractérisation de l'hypoglycémie non renseignée) : de 1 271/1 360 (93,5 %) à 624/686 (91,0 %) patients ayant au moins un épisode hypoglycémique dans les 6 derniers mois.
Tyndall et al. Observationnelle Bicentrique non comparative	Fréquence des hypoglycémies (glucose < 3,5 mmol/l) : <ul style="list-style-type: none"> <li>■ symptomatiques : de 25,8% à 48,4%,</li> <li>■ asymptomatiques : de 20,4% à 29,5%.</li> </ul> Nombre d'hypoglycémies sévères : de 7,3% à 8,8%. Nombre d'épisodes avec perte de conscience ou crise : de 2,1% à 4,5%. Nombre d'épisodes d'acidocétose diabétique : de 10 à 2. Nombre d'admissions à l'hôpital, la durée des admissions à l'hôpital ou admissions aux urgences : NS.
Gernay et al. Observationnelle monocentrique non comparative	Nombre moyen d'hypoglycémies (valeur < 70 mg/dl) mesurées par le système : 0,95 / jour [0 à 5,3]. Selon les auteurs, pas de différence au cours de la période du port du système.
Messaoui et al. Observationnelle monocentrique non comparative	Les principaux EI ont été différenciés selon la poursuite (n=234) ou non (n=44) du système. Ces évènements sont respectivement les suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Perte prématurée du capteur (12,4% ; 31,8%) ;</li> <li>■ Réactions cutanées (2,6 % ; 18,2%) ;</li> <li>■ Douleur locale (0 % ; 6,8%).</li> </ul>
Vergier et al. Observationnelle multicentrique non comparative	Parmi les 347 réponses au questionnaire, 77 (22,2%) ont eu des réactions cutanées (érythèmes, prurit, allergies). Les évènements relatifs à un dysfonctionnement du système sont les suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Décollement du capteur : 165 (47,6%),</li> <li>■ Discordance entre les valeurs de glucose interstitiel et capillaire : 87 (25,1%),</li> <li>■ Arrêt de fonctionnement du lecteur : 43 (12,4%),</li> <li>■ Réticence à insérer / enlever le capteur (procédure douloureuse) : 35 (10,1%),</li> <li>■ Adhésif supplémentaire requis pour coller le capteur : 179 (51,6%).</li> </ul>

#### 4.1.1.4.2. MATÉRIOVIGILANCE

Depuis la commercialisation de FREESTYLE LIBRE 2 en mars 2020, les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur ne rapportent aucun évènement de matériovigilance.

Concernant le système de génération antérieure FREESTYLE LIBRE, les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent 136, 496 et 423 évènements en France en 2017, 2018 et 2019. Les types d'évènements déclarés sont des réactions allergiques et des irritations de la peau, des valeurs de glucose discordantes mesurées par le capteur, des infections ou saignements au niveau du site d'insertion, des décollements du capteur ou des dysfonctionnements liés au lecteur. Aucun décès n'a été rapporté. Ces données sont mentionnées dans le tableau 8.

**Tableau 8 : Évènements de matériovigilance en France transmis par le demandeur**

Type d'évènements rapportés	2017	2018	2019
<b>Réaction allergique et irritation au niveau du site d'insertion</b>	49	318	234
<b>Valeur du glucose discordante : « high readings – sensor »</b>	12	29	38
<b>Infection au niveau du site d'insertion</b>	31	71	73
<b>Valeur du glucose discordante : « low readings – sensor »</b>	11	35	36
<b>Message d'erreur</b>	11	25	24
<b>Décollement du capteur</b>	15	7	8
<b>Dysfonctionnement du lecteur « erratic readings »</b> <i>Résultats multiples et incohérents, obtenus dans un court laps de temps, à partir d'un seul et même appareil</i>	3	0	0
<b>Écran blanc</b>	1	2	6
<b>Problème de connexion « port issue »</b>	2	5	2
<b>Saignement au niveau du site d'insertion</b>	1	4	2
<b>Total France</b>	<b>136</b>	<b>496</b>	<b>423</b>

Une information de sécurité a été publiée sur le site internet de l'ANSM le 30/04/2019<sup>33</sup>, suite à une indisponibilité de l'application FREESTYLE LibreLink durant la maintenance planifiée de FREESTYLE LibreView.

Selon le demandeur, une mise à jour de l'application FREESTYLE LibreLink a été réalisée en mai 2020, de telle sorte que l'utilisateur puisse continuer à utiliser son capteur, jusqu'à ce qu'il ait atteint la fin de sa durée d'utilisation, même lorsque le serveur informe l'application FREESTYLE LibreLink de déconnecter l'utilisateur.

Néanmoins, l'ANSM rappelle aux utilisateurs les instructions d'utilisation : s'ils utilisent l'application FREESTYLE LibreLink, ils doivent également avoir accès à un système de surveillance de la glycémie, car l'application FREESTYLE LibreLink n'en est pas pourvue. Par ailleurs, il est rappelé qu'en cas d'indisponibilité de l'application FREESTYLE LibreLink :

- Le patient peut continuer à scanner le capteur avec le lecteur FREESTYLE LIBRE s'il a initialement activé ce capteur avec le lecteur, lors de la pose du capteur.
- Si le capteur a uniquement été activé avec l'application FREESTYLE LibreLink, le patient peut utiliser le lecteur de glycémie et les électrodes associées jusqu'à ce que l'application soit à nouveau disponible, ou choisir de remplacer le capteur actuel par un nouveau, puis l'activer avec le lecteur FREESTYLE LIBRE.

*Au total, 2 études de performance spécifiques de FREESTYLE LIBRE 2, 11 études relatives au système antérieur de la gamme FREESTYLE LIBRE postérieures à celles prises en compte par la CNEDiMITS dans son avis du 12/07/2016 et un consensus d'expert sont analysés. Aucune étude ne permet d'évaluer l'impact clinique des évolutions apportées par rapport à la version FREESTYLE LIBRE concernant l'algorithme et le système d'alarme en temps réel optionnel et déconnectable.*

*Toutefois,*

- *Les deux études analytiques rapportent la faisabilité de l'utilisation de FREESTYLE LIBRE 2 au vu des résultats compris entre 92,1% et 93,2% dans la fourchette de  $\pm 20\%$  par rapport aux valeurs de glycémie veineuse ;*
- *Les autres données portent sur FREESTYLE LIBRE, de génération antérieure :*

<sup>33</sup> <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Autres-mesures-de-securite/Appareils-de-mesure-du-glucose-en-continu-Lecteur-Application-mobile-FreeStyle-LibreLink-Abbott-Diabetes-Care-Inc.-Information-de-securite>

- *Les résultats des deux méta-analyses indiquent :*
  - *pour l'une, spécifique de patients diabétiques de type 2, l'absence de différence statistiquement significative en termes de réduction du taux d'HbA1c entre les groupes FREESTYLE LIBRE et l'autosurveillance glycémique chez 4 902 patients ;*
  - *pour l'autre une réduction moyenne de l'HbA1c à 2–4 mois de -0,55% par rapport à la valeur initiale chez 1 470 patients diabétiques de type 1 ou de type 2 avec un test d'hétérogénéité statistiquement significatif entre les études, ce qui limite toute interprétation des résultats.*
- *Les résultats de l'ECR réalisé chez 101 patients diabétiques type 2 sous multi-injections (majoritairement à 3 multi-injections/jour) indiquent une absence de différence en termes de satisfaction des patients, à l'aide du questionnaire Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ) à 10 semaines dans les groupes FREESTYLE LIBRE (n=53) versus un groupe contrôle (n=48) pratiquant l'autosurveillance glycémique (ASG) par prélèvement capillaire.*
- *Les résultats des 8 études observationnelles non comparatives sont, quel que soit le critère de jugement, en faveur de FREESTYLE LIBRE, qu'il s'agisse d'une amélioration ou du maintien du taux d'HbA1c, d'une satisfaction des patients sans augmentation du nombre d'hypoglycémies sévères. Les limites méthodologiques rendent l'interprétation des résultats difficile.*
- *Les évènements de matériovigilance transmis par le demandeur sur le système de génération antérieur sont des réactions allergiques et des irritations de la peau, des valeurs de glucose discordantes mesurées par le capteur, des infections ou saignements au niveau du site d'insertion, des décollements du capteur ou des dysfonctionnements liés au lecteur.*

#### 04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE DIAGNOSTIQUE

Le système FREESTYLE LIBRE 2 est un dispositif médical destiné à l'**autosurveillance** dans le cadre de l'autotraitement des patients diabétiques de type 1 et de type 2 insulinorequérants.

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. Il repose sur le traitement pharmacologique et différentes méthodes de surveillance de l'équilibre glycémique.

Le traitement pharmacologique du contrôle glycémique des patients diabétiques de type 1 et de type 2 insulinorequérants 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 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 ressenties<sup>34</sup>.

En plus de l'autosurveillance quotidienne, un suivi systématique de l'équilibre glycémique par la mesure de l'HbA1c 2 à 4 fois par an<sup>35</sup> 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...)<sup>36</sup>.

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<sup>37,38,39</sup> 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.

***Ce système est un système flash d'autosurveillance du glucose interstitiel qui a la même place dans la stratégie thérapeutique que le système de génération précédente FREESTYLE LIBRE. Il n'est pas destiné à se substituer totalement à la mesure de la glycémie capillaire qui demeure recommandée en complément de l'utilisation de FREESTYLE LIBRE 2, dans des situations***

---

<sup>34</sup> 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\\_referentielmcoq\\_ep11.pdf](https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/ressources/mmm_referentielmcoq_ep11.pdf)

<sup>35</sup> 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](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_419399/fr/ald-n8-diabete-de-type-1-chez-l-adulte)

<sup>36</sup> Référentiels bonnes pratiques actualisés. SFD paramédical, 2017.

[https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/ressources/reco\\_sfd\\_surveillance\\_glycemique\\_mars2017.pdf](https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/ressources/reco_sfd_surveillance_glycemique_mars2017.pdf)

<sup>37</sup> 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.

<sup>38</sup> 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.

<sup>39</sup> 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.

*restreintes par rapport à celles définies pour FREESTYLE LIBRE, à savoir en cas d'indisponibilité ou de défaillance de l'un des composants du système ou en cas de discordance entre les valeurs affichées et les symptômes ressentis.*

*Au vu des données disponibles, la Commission estime que FREESTYLE LIBRE 2 a un intérêt dans la stratégie diagnostique de l'autosurveillance du glucose dans le cadre de l'autotraitement des patients diabétiques de type 1 et de type 2 traités par insulinothérapie intensifiée (par pompe externe ou  $\geq 3$  injections par jour), en complément d'une autosurveillance glycémique selon les préconisations du fabricant. La Commission recommande de ne pas limiter le nombre d'autosurveillances glycémiques préalables ( $\geq 3/j$ ), afin notamment d'intégrer son utilisation dans le cadre d'un diabète de type 1 inaugural. Néanmoins, conformément à la notice d'utilisation, elle souligne la nécessité que le patient réalise, en complément de l'autosurveillance du glucose interstitiel, une autosurveillance de la glycémie par prélèvement capillaire lorsque les symptômes ne correspondent pas au résultat du système ou si le patient suspecte que le résultat pourrait être inexact.*

### 04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

**Au vu des données spécifiques disponibles soulignant faisabilité de l'utilisation de FREESTYLE LIBRE 2 en termes de performance technique et compte tenu des évolutions apportées par rapport à la génération précédente (évolution de l'algorithme et ajout d'alarmes en temps réel optionnelles et déconnectables), la Commission souligne l'intérêt du dispositif FREESTYLE LIBRE 2 pour l'autosurveillance du glucose interstitiel, dans les indications et conditions d'utilisation retenues.**

## 04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

### 04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Le diabète est une pathologie grave de par les complications associées.

Le traitement 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. 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. Un contrôle métabolique durablement obtenu est nécessaire pour prévenir ces complications. La HAS recommande comme objectif thérapeutique une HbA1c  $< 7$  ou 7,5% dans le diabète de type 1<sup>40</sup> et la plupart des patients diabétiques de type 2<sup>41</sup>, tout en limitant les risques d'hypoglycémie 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.***

<sup>40</sup> 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](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/autoanalyse_glycemie_2007_2007_11_13_10_25_9_463.pdf)

<sup>41</sup> Fiche mémo. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Janvier 2013 [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04\\_synth\\_diabete\\_type\\_2\\_objectif\\_glycemique\\_messages\\_cles.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_synth_diabete_type_2_objectif_glycemique_messages_cles.pdf)

#### 04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Les résultats de l'enquête Entred 2007-2010<sup>42</sup> ont permis d'estimer la population diabétique adulte à 2,4 millions en métropole. Cette estimation a été portée par Santé Publique France en 2016 à plus de 3,3 millions de patients traités<sup>43</sup>.

En 2018, le 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 2021<sup>44</sup> confirme cette estimation : 3 304 255 patients diabétiques étaient traités dans le cadre du régime général<sup>45</sup>. Ces effectifs auraient augmenté de 468 100 patients, soit en moyenne de 2,6%/an entre 2012 et 2018. Entre 2017 et 2018, le taux de croissance des effectifs était de 2,1%/an, avec une augmentation de 68 000 patients.

Selon ce rapport, une estimation, tous régimes confondus, rapporte en 2018 un effectif de 3 800 000 patients diabétiques, dont 858 000 diabètes insulinotraités.

Selon les résultats de l'enquête Entred, le diabète de type 1 représente 5,6 % des patients diabétiques, soit environ 213 000 patients. Le diabète de type 2 est la forme la plus fréquente (92 %, soit 3,49 millions de personnes en métropole). Les patients diabétiques de type 2 traités par insulinothérapie représenteraient 17% des patients diabétiques de type 2, soit 594 000 patients.

Les enfants représenteraient environ 12 000 personnes atteintes selon l'étude Entred ; ils sont principalement diabétiques de type 1.

#### 04.2.3. IMPACT

L'autosurveillance glycémique est assurée par les lecteurs de glycémie capillaire. FREESTYLE LIBRE 2 répond à un besoin diagnostique déjà couvert par le système flash d'autosurveillance du glucose interstitiel FREESTYLE LIBRE inscrit sur la LPPR depuis 2017. Ce type de dispositif médical de mesure par scan de la glycémie interstitielle constitue un outil complémentaire dans l'arsenal d'autosurveillance du diabète.

#### 04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

**Compte tenu de la fréquence et de la gravité du diabète et de l'intérêt de diminuer les complications associées, la Commission considère que le système FREESTYLE LIBRE 2 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 l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.**

**La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes concernant le système FREESTYLE LIBRE 2, ajustées par rapport à celles octroyées pour le système FREESTYLE LIBRE :**

**Mesure du glucose interstitiel en complément d'une autosurveillance glycémique chez les patients atteints d'un diabète de type 1 ou de type 2 (adultes et enfants âgés d'au moins 4 ans) traités par insulinothérapie intensifiée (par pompe externe ou  $\geq 3$  injections par jour).**

<sup>42</sup> Résultats épidémiologiques principaux d'Entred-métropole

[http://www.invs.sante.fr/surveillance/diabete/entred\\_2007\\_2010/resultats\\_metropole\\_principaux.htm](http://www.invs.sante.fr/surveillance/diabete/entred_2007_2010/resultats_metropole_principaux.htm)

<sup>43</sup> Santé Publique France – Données épidémiologiques

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

<sup>44</sup> 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 2021 (loi du 13 août 2004). Juillet 2020

[https://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/Rapport\\_charges\\_et\\_produits\\_pour\\_2021.pdf](https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Rapport_charges_et_produits_pour_2021.pdf)

<sup>45</sup> Source : CNAM – Champ : Régime général, dépenses remboursées France entière.

## 05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

---

### 05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

Durée de garantie :

- du lecteur : 4 ans

- du capteur : 14 jours

En cas de panne, durant la période de garantie, un remplacement standard du lecteur défectueux par un lecteur neuf est assuré dans un délai de 3 jours ouvrés.

### 05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Les modalités de prescription et d'utilisation sont les suivantes (les modifications par rapport à celles définies à la LPPR pour FREESTYLE LIBRE apparaissent en bleu) :

Prescription :

**La prescription initiale** du système FREESTYLE LIBRE 2 ainsi que la prescription suivant la période d'essai doivent être assurés par un diabétologue ou par un pédiatre expérimenté en diabétologie.

Phase d'initiation :

Avant prescription à long terme, une période d'essai d'une durée d'un mois à 3 mois pour tout patient candidat au système FREESTYLE LIBRE 2 doit permettre de sélectionner les patients capables d'utiliser FREESTYLE LIBRE 2 et de porter le capteur. **Pour les patients non autonomes quelle qu'en soit la raison (âge, état cognitif, etc.), FREESTYLE LIBRE 2 peut être utilisé par l'entourage proche (parents ou aidants) ou professionnels infirmiers.**

Les critères d'arrêt peuvent notamment être liés au choix du patient **et/ou** de son entourage, à la mauvaise tolérance cutanée du capteur, à l'incapacité de porter sur soi un capteur en permanence.

A l'issue de cette période d'essai, une évaluation par un diabétologue ou par un pédiatre expérimenté en diabétologie doit être effectuée afin d'envisager ou non la poursuite du système FREESTYLE LIBRE 2. 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).

**Renouvellement après la phase d'initiation :**

Après la prescription qui suit l'évaluation de la période d'essai, le renouvellement est assuré par tout médecin.

Éducation spécifique du patient **et/ou** de son entourage :

Avant utilisation, les patients **ou leur entourage** doivent avoir reçu une éducation spécifique leur permettant d'acquérir la maîtrise de l'application du capteur et d'apprendre à interpréter et utiliser les informations fournies par le système FREESTYLE LIBRE 2 pour optimiser leur traitement. ~~Le patient doit être également informé de la moindre fiabilité des résultats du système FREESTYLE LIBRE le premier jour de pose.~~

Cette formation est assurée par une structure prenant en charge des patients diabétiques et impliquée dans les programmes d'éducation thérapeutique validés par les ARS. Il est indispensable d'organiser avec le patient ~~et~~ ou son entourage cette autosurveillance glycémique avec la détermination de sa fréquence, des objectifs et des décisions thérapeutiques à prendre en fonction des résultats.

#### Modalités de prise en charge :

FREESTYLE LIBRE 2 intègre un lecteur de glycémie capillaire. Sa prise en charge exclut celle d'un autre lecteur de glycémie capillaire.

Lors de la période d'essai, les modalités de prise en charge du système FREESTYLE LIBRE 2 devront permettre la mise à disposition, dans le cadre d'une prescription de courte durée, des éléments du système FREESTYLE LIBRE 2 : lecteur et capteur (durée de port de 14 jours). Après la période d'essai, les modalités de prise en charge du système FREESTYLE LIBRE 2 devront permettre la mise à disposition, dans le cadre d'une prescription de longue durée, des éléments du système FREESTYLE LIBRE 2 : lecteur et capteur (durée de port de 14 jours). La durée de port du capteur étant de 14 jours, le nombre total de capteurs à prendre en charge par an et par patient est limité à 26 capteurs.

Dans les situations cliniques où le fabricant préconise la mesure de la glycémie capillaire, la prise en charge de bandelettes et de lancettes pour lecteur de glycémie capillaire doit être limitée à 100 bandelettes et à 100 lancettes, par patient et par an.

#### Modalités d'utilisation

La mesure du glucose interstitiel à l'aide de FREESTYLE LIBRE 2 nécessite l'intervention du patient ~~ou de l'aidant (professionnel ou non)~~ via un scan du lecteur sur le capteur, afin d'obtenir les valeurs de glucose dans le liquide interstitiel. ~~En cas de~~ Ce scan ~~ne doit pas être~~ espacé (> 8 heures), ~~auquel cas~~ les premières valeurs sont perdues.

Ce dispositif est conçu pour remplacer la mesure de la glycémie capillaire, sauf dans les cas répertoriés ci-dessous ~~prévus dans la notice du système pour lesquels~~ ~~et~~ le fabricant préconise d'utiliser un lecteur de glycémie capillaire pour vérifier les résultats du taux de glucose dans le sang :

~~Ces différents cas sont les suivants :~~

- ~~— Lors des moments d'évolution rapide du taux de glucose, le taux de glucose interstitiel tel que mesuré par le capteur et rapporté comme étant actuel peut ne pas refléter précisément le taux de glucose dans le sang (glycémie). Quand les taux de glucose sont en baisse rapide, les résultats du taux de glucose interstitiel mesurés avec le capteur peuvent être supérieurs aux taux de glycémie. A l'inverse, quand les taux de glucose sont en augmentation rapide, les résultats de taux de glucose interstitiel mesurés avec le capteur peuvent être inférieurs aux taux de glycémie.~~
- ~~— Afin de confirmer une hypoglycémie ou une hypoglycémie imminente telle que rapportée par le capteur.~~
- Lorsque les symptômes ne correspondent pas au résultat du système FREESTYLE LIBRE 2,
- ou lorsque le patient suspecte que le résultat pourrait être inexact.

Aucune astreinte 24h/24h n'est nécessaire en cas de défaillance du système.

Aucune maintenance préventive n'est nécessaire pour le système FREESTYLE LIBRE 2.

## 06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

---

### 06.1. COMPAREUR(S) RETENU(S)

FREESTYLE LIBRE 2 est une évolution du système FREESTYLE LIBRE, qui est par conséquent le comparateur choisi par la CNEDiMTS.

### 06.2. NIVEAU D'ASA

Malgré l'absence de données comparatives entre FREESTYLE LIBRE 2 et le système de génération antérieur FREESTYLE LIBRE, La Commission note que la mise à disposition de nouvelles fonctionnalités du système, à savoir l'évolution de l'algorithme et l'ajout d'alarmes en temps réel optionnelles et déconnectables devrait améliorer les conditions de prise en charge des patients utilisateurs.

**La Commission s'est prononcée pour une l'amélioration mineure du service attendu (ASA IV) par rapport au système de génération antérieur FREESTYLE LIBRE.**

## 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.

## 09 POPULATION CIBLE

---

Les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas de déterminer la population cible, à savoir les patients diabétiques de type 1 ou de type 2 (adultes et enfants âgés d'au moins 4 ans) traités par insulinothérapie intensifiée (par pompe externe ou  $\geq 3$  injections par jour).

Une estimation de la population rejointe du système FREESTYLE LIBRE a été réalisée à partir des données de remboursement de l'Assurance maladie<sup>46</sup>. Le tableau 9 mentionne le nombre de bénéficiaires ayant eu un remboursement par l'Assurance Maladie selon les codes LPPR 1103570 et 1102257, entre 2017 et 2019.

---

<sup>46</sup> 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>

**Tableau 9. Nombre de bénéficiaires ayant eu un remboursement par l'Assurance Maladie selon les codes LPPR 1103570 et 1102257, entre 2017 et 2019**

Nombre de bénéficiaires	2017	2018	2019
<b>FREESTYLE LIBRE – Kit lecteur (code 1103570)</b> Le kit comprend 1 lecteur, 1 câble USB, 1 adaptateur électrique, 1 guide de démarrage rapide et 1 manuel d'utilisation. La prise en charge est assurée pour une attribution tous les 4 ans.	95 920	90 173	74 519
<b>FREESTYLE LIBRE – Kit capteur (code 1102257)</b> Le kit comprend 1 capteur, 1 applicateur de capteur, 1 lingette imprégnée d'alcool, et la notice du produit. La prise en charge est assurée pour une attribution maximale de 26 capteurs par an par patient.	126 767	207 787	255 440

Les indications de prise en charge du système FREESTYLE LIBRE sont néanmoins limitées aux patients diabétiques de type 1 ou de type 2 (adultes et enfants âgés d'au moins 4 ans) traités par insulinothérapie intensifiée (par pompe externe ou  $\geq 3$  injections par jour) et pratiquant une autosurveillance glycémique (ASG) pluriquotidienne ( $\geq 3/j$ ).

Aucune donnée ne permet de définir la population cible des patients utilisateurs de FREESTYLE LIBRE 2 dans l'indication retenue.

Selon le demandeur, le nombre de patients diabétiques de type 1 et de type 2 recevant la prescription d'une insuline basale associée à une ou plusieurs insulines rapides ou insuline pre-mix est estimé en novembre 2019 à 500 000 patients<sup>47</sup>.

**La population cible ne peut être estimée. À titre informatif, la population rejointe des patients utilisateurs du système FREESTYLE LIBRE est estimée en 2019 à 260 000 patients et la population rejointe de patients sous insuline basale associée à  $\geq 1$  insuline rapide ou pré-mix est estimée en novembre 2019 à 500 000.**

<sup>47</sup> Données de l'observatoire longitudinales des délivrances en pharmacie (base LTD) mis en place par IQVIA à partir d'un panel de 10 000 pharmacies (35 millions de patients).