

AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MÉDICAUXSYSTEME MINIMED 780G
associé au système de
mesure en continu du
glucose interstitiel
GUARDIAN 4

Système de boucle semi-fermée dédié à la
gestion automatisée du diabète de type 1

Modification des conditions d'inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs
médicaux et des technologies de santé le 9 avril 2024

Faisant suite à l'examen du 26 mars 2024, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 9 avril 2024.

Demandeur : MEDTRONIC (France)

Fabricant : MEDTRONIC, INC (Etats-Unis)

Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#).

L'essentiel

Indications retenues	Patients diabétiques de type 1, adultes et enfants âgés d'au moins 7 ans, dont l'objectif glycémique n'est pas atteint en dépit d'une insulinothérapie intensive bien conduite (dose quotidienne totale d'insuline ≥ 8 unités par jour) par perfusion sous-cutanée continue d'insuline (pompe externe) et d'une autosurveillance glycémique pluriquotidienne ($\geq 4/j$).
Service attendu (SA)	Suffisant
Comparateur retenu	Les systèmes (dits en boucle ouverte) composés d'une pompe à insuline externe et d'un capteur de mesure du taux de glucose interstitiel, fonctionnant indépendamment.
Amélioration du Service attendu (ASA)	ASA de niveau III (modérée)
Type d'inscription	Nom de marque

Durée d'inscription	Assujettie à la date de fin de prise en charge de MINIMED 780G associé au système de mesure en continu du glucose interstitiel GUARDIAN 4 (15/04/2027)
Données analysées	Données non spécifiques : – Recommandations du Scottish Health Technologies Group (SGHT) – Recommandations du National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – Position d'expert de la SFD sur la mise en place de l'insulinothérapie automatisée en boucle fermée (septembre 2020) – Une étude prospective, comparative, multicentrique (2 centres en Pologne), randomisée, en ouvert, portant sur 37 patients suivis pour une durée de 3 mois, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité d'une version antérieure du système de boucle semi-fermée MINIMED 780G (version 4.2A) associé au système de mesure en continu du glucose interstitiel GUARDIAN 3 sur le contrôle glycémique et la qualité de vie chez des adultes diabétiques de type 1, par rapport aux patients traités par multi-injection d'insuline et autosurveillance glycémique par lecteur de glycémie capillaire ; – Une étude prospective, contrôlée, randomisée, comparative, multicentrique (14 centres en Europe), en ouvert, portant sur 75 patients suivis pour une durée de 6 mois, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité du système de boucle semi-fermée de génération antérieure MINIMED 670G associé au système de mesure en continu du glucose interstitiel GUARDIAN 3 par rapport à la multi-injection quotidienne d'insuline associée à un système flash d'autosurveillance du glucose, chez des patients diabétiques de type 1 avec un contrôle glycémique suboptimal (défini selon les auteurs par un taux d'HbA1c ≥ 8%). Données spécifiques : Aucune étude clinique spécifique du système MINIMED 780G faisant l'objet de la demande.
Éléments conditionnant le Service attendu (SA) – Spécifications techniques – Modalités de prescription et d'utilisation	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. Durée de garantie de conformité : – Du capteur : 7 jours ; – Du transmetteur : 12 mois ; – De la pompe : 4 ans. Celles mentionnées au chapitre 5.2.
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	La Commission subordonne le renouvellement d'inscription du système MINIMED 780G à la réalisation d'une étude clinique prospective exhaustive sur l'ensemble des patients utilisateurs du système. Les résultats devront documenter, après au moins 1 an d'utilisation : – l'intérêt sur l'équilibre glycémique et la qualité de vie ;

- les complications ;
- le taux d'utilisation du système en boucle semi-fermée

L'évaluation de ces résultats pourra aboutir à la recommandation par la CNEDiMTS du maintien ou à la suppression de prise en charge du système MINIMED 780G concerné.

Population cible

La population cible est difficile à estimer par manque de données dans la population visée. Au vu des données disponibles, la Commission considère qu'elle peut être estimée au maximum à 76 000 patients.

Informations relatives aux données personnelles

Protection des données à caractère personnel

Le demandeur déclare être en conformité avec les exigences du Règlement général sur la protection des données (RGPD)¹.

Hébergement des données de santé

Le demandeur déclare que l'utilisation du système MINIMED 780G 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.

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 CNEDiMTS. L'avis de la CNEDiMTS ne préjuge donc pas du respect de ces règles.

Avis 1 définitif

¹ Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016

Sommaire

1. Objet de la demande	5
1.1 Qualification de la demande	5
1.2 Modèles et références	5
1.3 Conditionnement	5
1.4 Revendications du demandeur	6
2. Historique du remboursement	6
3. Caractéristiques du produit	7
3.1 Marquage CE	7
3.2 Description	7
3.3 Fonctions assurées	9
3.4 Prestations associées	9
4. Service attendu (SA)	10
4.1 Intérêt du produit	10
4.2 Intérêt de santé publique	31
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	33
5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)	33
5.1 Spécifications techniques minimales	33
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	33
6. Amélioration du Service attendu (ASA)	36
6.1 Comparateur retenu	36
6.2 Niveau d'ASA	36
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	36
8. Durée d'inscription proposée	37
9. Population cible	37

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – avril 2024

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

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

La demande de modification d'inscription porte sur une extension des indications et sur la modification de la version de l'algorithme de la pompe MINIMED 780G.

1.2 Modèles et références

Les modèles et références faisant l'objet de la demande de modification des conditions d'inscription, proposés par le demandeur sont les suivants (modification en gras) :

Modèles	Descriptif des produits	Références
Capteur de glucose interstitiel en continu GUARDIAN 4 SENSOR	1 unité	MMT-7040D1
	Pack de 5 unités	MMT-7040C1
Kit transmetteur GUARDIAN 4 TRANSMITTER	1 kit	MMT- 7840
	1 unité	MMT- 7841
Pompe à insuline MINIMED 780G intégrant la technologie SmartGuard (version 6.7 du logiciel de la pompe, version 4.3A de l'algorithme)		MMT-1896 (kit) MMT-1886 (pompe seule)

La pompe à insuline MINIMED 780G (références MMT-1896 (kit) et MMT-1886 (pompe seule)), intégrant la technologie SmartGuard (version 6.7 du logiciel de la pompe, version 4.2A de l'algorithme) nécessaire au système MINIMED 780G, est inscrite :

- sous description générique sur la LPPR (code 1131170, location et prestation). Cette prise en charge exclut son utilisation en boucle fermée ou semi fermée, c'est-à-dire dans le cadre d'un système autonome ou semi-autonome dont l'une des fonctionnalités permet de modifier automatiquement le débit d'insuline de la pompe à insuline à partir de données issues d'autres dispositifs médicaux connectés (comme les capteurs de mesure en continu du glucose interstitiel) ;
- sous nom de marque sur la LPPR (codes 1197447 et 1111990) dans le cadre de son utilisation en boucle semi-fermée.

Le capteur de glucose GUARDIAN SENSOR 4 (références MMT-7040C1 (pack de 5 unités) et MMT-7040D1 (unité)) et le transmetteur GUARDIAN 4 TRANSMITTER KIT (références MMT-7840 (kit) et MMT-7841 (unité)), nécessaires au système MINIMED 780G, sont inscrits sous nom de marque sur la LPPR :

- dans les indications et conditions d'utilisation du système MINIMED 780G pour son utilisation en boucle semi-fermée (code LPPR : 1111990) ;
- dans des indications excluant son utilisation en boucle semi-fermée (codes LPPR 1116928 et 1192964).

1.3 Conditionnement

- Technologie SmartGuard de la pompe MINIMED 780G dans le kit (MMT-1896) en conditionnement unitaire intégrant :

- 1 pompe à insuline MINIMED 780G (MMT-1886) ;
 - 1 manuel d'utilisation du système MINIMED 780G (MMT-2742FR) ;
 - 1 clip de pompe à insuline (ACC-1601) ;
 - 1 clip de sécurité pour le réservoir (ACC-1520)
- Capteur de glucose interstitiel en continu GUARDIAN SENSOR 4 : pack de 5 capteurs (MMT-7040C1) ou conditionnement unitaire (MMT-7040D1) ;
 - Kit transmetteur GUARDIAN 4 TRANSMITTER KIT (MMT-7840), kit en conditionnement unitaire contenant :
 - 1 transmetteur GUARDIAN TRANSMITTER (MMT-7841) ;
 - 1 chargeur de transmetteur (MMT-7715) ;
 - 1 testeur (MMT-7736L) ;
 - 1 inserteur ONE-PRESS SERTER (MMT-7512).

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication revendiquée

La demande de modification des conditions d'inscription concerne les indications suivantes :

« Patients diabétiques de type 1, adultes et enfants âgés d'au moins 7 ans éligibles à la mise sous pompe à insuline, dont l'équilibre glycémique préalable est insuffisant (taux d'HbA1c $\geq 8\%$), en dépit d'une insulinothérapie intensive bien conduite (dose quotidienne totale d'insuline ≥ 8 unités par jour) par multi-injections sous-cutanées d'insuline et d'une autosurveillance glycémique pluriquotidienne ($\geq 4/j$) ».

La demande de modification d'inscription porte sur une extension des indications chez les patients préalablement traités par multi injections sous-cutanées d'insuline (et non sous pompe à insuline depuis au moins 6 mois), et limitée aux patients ayant un taux d'HbA1c $\geq 8\%$.

1.4.2 Comparateur revendiqué

La multi-injection sous-cutanée d'insuline associée à une autosurveillance glycémique pluriquotidienne ($\geq 4/j$).

1.4.3 ASA revendiquée

ASA de niveau II (importante).

2. Historique du remboursement

Il s'agit d'une demande de modification des conditions d'inscription du système MINIMED 780G associé au système de mesure en continu du glucose interstitiel GUARDIAN 4 (modification des indications et de la version de l'algorithme de la pompe à insuline).

Le système MINIMED 780G, **associé au système de mesure en continu du glucose interstitiel GUARDIAN 3**, a été évalué pour la première fois par la Commission en 2021². Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté³ du 30/03/2022 (Journal officiel du 02/04/2022).

La dernière évaluation du système MINIMED 780G, **associé au système de mesure en continu du glucose interstitiel GUARDIAN 4**, par la Commission date du 26/04/2022⁴. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté⁵ du 17/10/2022 (Journal officiel du 19/10/2022).

Par ailleurs, le système de mesure en continu du glucose interstitiel GUARDIAN 4 a été évalué par la Commission en 2021⁶. Sa prise en charge par l'Assurance maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 17/10/2022⁷ (Journal Officiel du 19/10/2022). Cette prise en charge exclut son utilisation en boucle fermée ou semi fermée.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Pompe à insuline MINIMED 780G : Classe IIb, notification par le LNE-GMED (n°0459), France.

Capteur de glucose interstitiel en continu GUARDIAN 4 SENSOR : Classe IIb, notification par le LNE-GMED (n°0459), France.

Kit transmetteur GUARDIAN 4 : Classe IIa, notification par le LNE-GMED (n°0459), France.

3.2 Description

Le système MINIMED 780G est composé de 2 éléments connectés entre eux par Bluetooth Low Energy (BLE) :

- **Une pompe à insuline externe avec tubulure extérieure MINIMED 780G** qui intègre la technologie SmartGuard hébergeant notamment l'algorithme PID-IFB (Proportional Integral Derivative – Insuline FeeBack – version 4.3A) ;
- **Un système de mesure en continu du glucose interstitiel** composé d'un capteur (GUARDIAN 4 SENSOR) et d'un transmetteur (GUARDIAN 4 TRANSMITTER).

² Avis de la Commission du 19/10/2021 relatif à MINIMED 780G, système de boucle semi-fermée dédié à la gestion automatisée du diabète de type 1. HAS ; 2021. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6564_SYSTHEME%20MINIMED%20780G_19_octobre_2021_\(6564\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6564_SYSTHEME%20MINIMED%20780G_19_octobre_2021_(6564)_avis.pdf) [consulté le 05/02/2024]

³ Arrêté du 30/03/2022 relatif à l'inscription du système de boucle semi-fermée MINIMED 780G intégrant la technologie SMARTGUARD de la société MEDTRONIC 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 Journal Officiel de la République Française le 02/04/2022. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 05/02/2024]

⁴ Avis de la Commission du 26/04/2022 relatif à MINIMED 780G associé au système de mesure en continu du glucose interstitiel GUARDIAN 4, système de boucle semi-fermée dédié à la gestion automatisée du diabète de type 1. HAS ; 2022. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6758_MINIMED%20780G_GUARDIAN%204_26%20avril%202022_\(6758\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6758_MINIMED%20780G_GUARDIAN%204_26%20avril%202022_(6758)_avis.pdf) [consulté le 05/02/2024]

⁵ Arrêté du 17/10/2022 relatif à l'inscription du système MINIMED 780G associé au système de mesure en continu du glucose interstitiel GUARDIAN 4 de la société MEDTRONIC France 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 Journal Officiel de la République Française le 19/10/2022. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 05/02/2024]

⁶ Avis de la Commission du 19/10/2021 relatif à GUARDIAN 4, système de mesure en continu du glucose interstitiel. HAS ; 2022. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6767_GUARDIAN%204_26%20avril%202022_\(6767\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6767_GUARDIAN%204_26%20avril%202022_(6767)_avis.pdf) [consulté le 05/02/2024]

⁷ Arrêté du 17/10/2022 relatif à l'inscription du système de mesure en continu du glucose interstitiel GUARDIAN 4 de la société MEDTRONIC 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 Journal Officiel de la République Française le 19/10/2022. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 05/02/2024]

Système de mesure en continu du glucose interstitiel GUARDIAN 4

Ce système est composé de 2 éléments :

- Un capteur de glucose (GUARDIAN 4 SENSOR) à usage unique ;
- Un transmetteur (GUARDIAN 4 TRANSMITTER), réutilisable.

Le capteur s'insère dans le tissu sous-cutané. Il est composé d'un inserteur (partie jetable permettant l'introduction de la microélectrode) et d'une microélectrode recouverte d'une enzyme (glucose oxydase) qui mesure les taux de glucose dans le tissu interstitiel et génère un courant électrique. Les signaux électriques correspondant aux valeurs de glucose sont obtenus par réaction enzymatique et électrochimique entre le glucose du liquide interstitiel et la glucose oxydase de l'électrode.

Le transmetteur se fixe sur le capteur. Il transmet à la pompe à insuline les valeurs des mesures du glucose toutes les 5 minutes via un réseau Bluetooth Low Energy (BLE).

Les zones d'insertion sont différentes selon l'âge du patient :

- Sur la partie haute des fesses ou à l'arrière de la partie supérieure du bras, pour les patients âgés de 7 à 17 ans ;
- A l'arrière de la partie supérieure du bras ou au niveau de l'abdomen, pour les patients âgés de 18 ans ou plus.

La durée d'utilisation d'un capteur est de 7 jours.

Le nombre de calibrations est réduit à une calibration lors de l'activation du système en mode automatique ; néanmoins une autosurveillance glycémique peut être demandée ou réalisée par le patient dans certaines situations, notamment lorsque les symptômes ne correspondent pas à la valeur de glucose du capteur, lorsqu'une valeur de glucose du capteur n'est pas disponible, suite à la prise de médicament contenant de l'acétaminophène (comme le paracétamol) ou de l'hydroxyurée.

La description de la pompe à insuline MINIMED 780G qui intègre la technologie SmartGuard hébergeant notamment l'algorithme PID-IFB (Proportional Integral Derivative - Insulin FeedBack - version 4.2A) est celle mentionnée dans l'avis de la Commission du 19/10/2021².

La version de l'algorithme (de 4.2A à 4.3A) a été modifiée suite à une mise à jour du logiciel (de la version 6.5 à la version 6.7), afin d'augmenter les plages acceptables pour les entrées de l'algorithme liées au bolus par minute. Selon le demandeur, cette mise à jour n'entraîne pas d'impact sur les résultats cliniques.

L'ajustement automatique du débit d'insuline basale est réalisé par l'algorithme contrôle PID-IFB qui est un algorithme d'adaptation incrémentale permettant de calculer la dose d'insuline basale à administrer au patient toutes les 5 minutes à partir des données du patient. L'ensemble des modules algorithmiques constitutifs du système ont une structure et des équations définies.

Informations relatives aux données personnelles

Protection des données à caractère personnel

Le demandeur déclare être en conformité avec les exigences du Règlement général sur la protection des données (RGPD)⁸.

Hébergement des données de santé

Le demandeur déclare que l'utilisation du système MINIMED 780G 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.

⁸ Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016

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 CNEDiMTS. L'avis de la CNEDiMTS ne préjuge donc pas du respect de ces règles.

3.3 Fonctions assurées

Système de boucle semi-fermée dédié à la gestion automatisée du diabète de type 1, lorsque la fonction en mode automatique « mode Auto SmartGuard » de la pompe à insuline MINIMED 780G est activée.

La pompe à insuline intègre une fonction mode automatique qui permet, après activation par le patient, et une phase d'initialisation de 2 jours, de calculer toutes les 5 minutes la dose d'insuline basale et de l'administrer au patient automatiquement. Ce calcul du débit d'insuline basale se fonde sur les données du capteur/transmetteur, du lecteur de glycémie, des données historiques du patient et des données rentrées par le patient (données relatives aux repas, au resucrage et à l'activité physique). Puis, un affinage des paramètres est réalisé toutes les 24 heures en fonction des données actualisées de la pompe à insuline.

Ce système permet l'ajustement automatique de l'insuline basale. Néanmoins, l'intervention du patient est nécessaire pour réaliser une mesure d'une glycémie capillaire dès que le système le demande, pour valider l'administration d'un bolus et pour rentrer manuellement l'ensemble des informations nécessaires au fonctionnement de la pompe à insuline (données relatives aux repas, au resucrage et à l'activité physique).

3.4 Prestations associées

Les prestations techniques pour le système MINIMED 780G associé au système de mesure en continu du glucose interstitiel GUARDIAN 4 sont celles décrites sur la LPPR :

- Forfait journalier pour l'utilisation du capteur de glucose interstitiel en continu GUARDIAN 4 SENSOR, du kit transmetteur GUARDIAN 4 et de l'accès au logiciel, ainsi que la prestation de suivi pour le système MINIMED 780G (code LPPR 1111990) ;
- Forfait journalier pour les consommables associés au système de boucle semi-fermée MINIMED 780G (code LPPR 1182470) ;
- Forfait journalier pour le prestataire ou le pharmacien d'officine concernant la mise à disposition de l'ensemble des consommables associés au système MINIMED 780G (code LPPR 1197789) ;
- Forfait de formation technique initiale, effectuée par le centre initiateur de pompes au sens de l'arrêté du 17 juillet 2006 (code LPPR 1169758) ;
- Visite de suivi trimestrielle (code LPPR 1139817) ;
- Forfait de livraison mensuelle des consommables nécessaires à l'utilisation du système MINIMED 780G, lorsque cette intervention est justifiée pour les personnes ayant des difficultés à se déplacer (code LPPR 1185125).

4. Service attendu (SA)

4.1 Intérêt du produit

4.1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

4.1.1.1 Rappel des avis précédemment émis par la commission

La Commission a évalué deux systèmes de boucle semi-fermée intégrant la pompe à insuline MINIMED 780G.

	Avis du 19/10/2021 ²	Avis du 26/04/2022 ⁴
	Système MINIMED 780G (version de l'algorithme 4.2A) associé au système de mesure en continu du glucose interstitiel GUARDIAN 3	Système MINIMED 780G (version de l'algorithme 4.2A) associé au système de mesure en continu du glucose interstitiel GUARDIAN 4
Indications retenues	Patients diabétiques de type 1, adultes et enfants âgés d'au moins 7 ans, dont l'objectif glycémique n'est pas atteint en dépit d'une insulinothérapie intensive bien conduite (dose quotidienne totale d'insuline ≥ 8 unités par jour) par perfusion sous-cutanée continue d'insuline (pompe externe) depuis au moins 6 mois et d'une autosurveillance glycémique pluriquotidienne ($\geq 4/j$).	
Comparateurs retenus	Systèmes (dits en boucle ouverte) composés d'une pompe à insuline externe et d'un capteur de mesure du taux de glucose interstitiel, fonctionnant indépendamment	Système MINIMED 780G associé au capteur GUARDIAN SENSOR 3 et au transmetteur GUARDIAN 3 LINK BLE.
ASA	ASA de niveau III	ASA de niveau V
Données fournies	– Données non spécifiques – Position d'expert de la SFD sur la mise en place de l'insulinothérapie automatisée en boucle fermée (septembre 2020) ; – 7 études non comparatives réalisées dans le diabète de type 1 sur le système MINIMED 670G : – 2 études prospectives, non comparatives multicentriques sur 3 mois chez 124 adultes et adolescents > 14 ans et chez 105 enfants de 7 à 13 ans ; – 2 analyses avec collecte rétrospective des données réalisées chez 124 adultes et adolescents > 14 ans et 3 141 adultes et enfants > 7 ans ; – 1 étude prospective observationnelle multicentrique réalisée chez 58 adultes et enfants > 7 ans suivis pendant 3 mois ; – 2 études prospectives observationnelles monocentriques sur 1 an réalisées chez 79 adultes et enfants > 7 ans et 30 enfants de 7 à 18 ans.	– Avis de la Commission du 19/10/2021 relatif au système MINIMED 780G, système de boucle semi-fermée dédié à la gestion automatisée du diabète de type 1 ; – Les avis de la Commission du 03/05/2016 et du 10/09/2019 relatifs au système MINIMED 640G, système de mesure en continu du glucose interstitiel couplé à une pompe à insuline externe. Données non spécifiques Une étude de performance, non publiée. L'objectif était d'évaluer la précision d'une évolution du capteur GUARDIAN SENSOR 3 (GST3C) intégrant un algorithme permettant aucune calibration Données spécifiques Une comparaison des spécifications techniques des capteurs et transmetteurs GUARDIAN 4 avec les capteurs et transmetteurs GUARDIAN 3 utilisés dans le système MINIMED 780G

	Avis du 19/10/2021 ²	Avis du 26/04/2022 ⁴
	– 4 études (3 études comparatives) réalisées dans le diabète de type 1 sur le système MINIMED 670G 4.0 – 1 essai contrôlé, randomisé, ouvert, en cross-over, bicentrique et une « sous-étude », réalisés chez 59 adultes et enfants de 7 à 80 ans suivis pendant 10 semaines ; – 1 essai contrôlé, randomisé, ouvert, en cross-over, multicentrique réalisé chez 113 adultes et adolescents de 14 à 29 ans suivis sur 24 semaines ; – 1 étude non comparative multicentrique réalisée chez 157 adultes et adolescents de 14 à 75 ans suivis pendant 90 jours. Données spécifiques Aucune étude clinique spécifique	
Condi- tions de renouvel- lement	La Commission subordonne le renouvellement d'inscription du système MINIMED 780G à la réalisation d'une étude clinique prospective exhaustive sur l'ensemble des patients utilisateurs du système. Les résultats devront documenter, après au moins 1 an d'utilisation : – l'intérêt sur l'équilibre glycémique et la qualité de vie ; – les complications ; – le taux d'utilisation du système en boucle semi-fermée. L'évaluation de ces résultats pourra aboutir à la recommandation par la CNEDiMTS du maintien ou à la suppression de prise en charge du système MINIMED 780G concerné.	

4.1.1.2 Données non spécifiques

La demande repose sur 2 études cliniques non spécifiques et 4 recommandations, dont une n'a pas été retenue :

- Guide de bonne pratique de la *UK's Association of British Clinical Diabetologist's Diabetes Technology Network (ABCD-DTN)*⁹ compte tenu du fait qu'il s'agit d'un guide destiné aux praticiens, et non d'une recommandation de bonne pratique clinique avec analyse systématique préalable des données de la littérature.

Recommandations du Scottish Health Technologies Group (SGHT)¹⁰

Le SGHT a publié en janvier 2022 des recommandations portant sur les systèmes de boucles semi-fermées, fonctionnant avec une seule hormone.

⁹ Griffin TP, Gallen G, Hartnelle S, Crabtree T, Holloway M, Gibb FW et al. UK's Association of British Clinical Diabetologist's Diabetes Technology Network (ABCD-DTN) : Best practice guide for hybrid closed-loop therapy. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2023 ;40(7) :e15078

¹⁰ Scottish Health Technologies Group. Closed loop systems and the artificial pancreas for type I diabetes mellitus (T1DM). 2022

Il est recommandé que les patients, adultes ou pédiatriques, aient accès aux systèmes de boucles semi-fermées dans les cas suivants :

- Dans le cadre de leur traitement actuel, chez les patients continuant à présenter un contrôle glycémique sous-optimal, un risque élevé d'hypoglycémie sévère ou une conscience altérée de l'hypoglycémie, OU
- Eprouvant une détresse liée au diabète, mesurée à l'aide d'un outil validé, affectant négativement leur qualité de vie ou leur capacité à gérer le diabète, et susceptible d'être améliorée par le passage à un système en boucle semi-fermée.

Par ailleurs, il est recommandé qu'un système en boucle semi-fermée soit **proposé aux patients utilisant préalablement un système de mesure en continu du glucose interstitiel en association avec une pompe à insuline externe** (système en boucle ouverte).

Recommandations du National Institute for Health and Care Excellence (NICE)¹¹

Le NICE a publié en novembre 2023 des recommandations sur les systèmes de boucles semi-fermées.

Il est recommandé l'utilisation des boucles semi-fermées chez les adultes diabétiques de type 1 ayant une HbA1c $\geq 7,5$ %, ou souffrant d'hypoglycémie invalidante, **malgré une optimisation de leurs traitements sous pompe à insuline et/ou la mesure du glucose interstitiel**, chez les enfants et les jeunes diabétiques de type 1 ainsi que chez les femmes enceintes diabétiques de type 1 ou planifiant une grossesse.

L'importance de la mise en place d'une équipe multidisciplinaire formée et expérimentée sur les pompes à insuline et les systèmes permettant la surveillance continue du glucose interstitiel dans le diabète de type 1 est soulignée. De plus, ces systèmes sont recommandés uniquement si le patient ou son soignant/aidant est capable de les utiliser en toute sécurité, après avoir bénéficié d'une formation et d'une éducation adaptée sur la bonne utilisation de ces systèmes et en termes de dosage et d'ajustement de l'insuline.

Position d'experts de la Société Francophone du Diabète (SFD)¹²

La SFD a publié en septembre 2020 une position d'experts concernant la mise en place de l'insulinothérapie automatisée en boucle fermée.

Concernant les indications, les experts préconisent ces systèmes chez les patients DT1 « dans les situations où le contrôle glycémique n'est pas optimal (HbA1c, et/ou temps dans la cible non à l'objectif, hypoglycémies fréquentes) **malgré un traitement optimisé par pompe à insuline et mesure en continu du glucose** et/ou les situations où la qualité de vie du patient et/ou de son entourage est fortement altérée ».

Les préconisations sur les modalités de prescription et d'utilisation sont notamment les suivantes :

- une mise en place dans un centre initiateur de pompe à insuline labellisé reposant sur une équipe multi-professionnelle expérimentée permettant d'assurer l'initiation et le suivi du traitement du patient, un accompagnement via une astreinte 24/24h, 7j/7 et une capacité de répondre aux situations d'urgence ;

¹¹ National Institute for Health and Care Excellence. Hybrid Close loop Systems for managing blood glucose levels in type 1 diabetes. 2023.

¹² Franc S, Schaepelynck P, Tubiana-Rufi N, Chaillous L, Joubert M, Renard E et al. Mise en place de l'insulinothérapie automatisée en boucle fermée : position d'experts français. Médecine des maladies métaboliques. Septembre 2020 : S1-S40. <https://www.sciencedirect.com/journal/medecine-des-maladies-metaboliques/vol/14/issue/5/suppl/S>

- une éducation thérapeutique réalisée par le centre initiateur et une formation technique des patients en collaboration avec le prestataire (PSDM ou pharmacien d'officine) afin de permettre la maîtrise de l'ensemble du système pour un fonctionnement optimal et sécurisé ;
- l'organisation d'un suivi en collaboration avec le prestataire (PSDM ou pharmacien d'officine) afin de renforcer et de reprendre l'éducation et la formation technique initiale, de vérifier les bonnes pratiques et de déceler les mésusages ;
- une évaluation du patient par le centre à l'issue d'une période initiale d'essai de 3 mois ;
- au-delà de cette période de 3 mois, si le patient est autonome et le souhaite, et si les conditions de sécurité et d'efficacité sont remplies, la poursuite de la prise en charge du patient par le médecin spécialiste du centre de suivi selon un rythme personnalisé adapté aux besoins du patient ;
- une organisation générale de suivi au long cours par le centre de suivi prenant en compte des critères d'évaluation métaboliques, cliniques et des facteurs psychosociaux. La fréquence du suivi au long cours doit intervenir au minimum annuellement chez l'adulte (plus fréquemment chez l'enfant et l'adolescent DT1, idéalement tous les 3 mois).

Les prérequis, indications, critères d'évaluation métaboliques et objectifs d'amélioration définis pour les adultes et les enfants sont décrits dans le tableau ci-dessous.

	Adultes	Enfants et adolescents
Pré-requis	DT1 depuis au moins 6 mois Formé au comptage des glucides + éducation thérapeutique Bonne maîtrise des pompes à insuline et mesure continue du glucose grâce à une période initiale de 15 jours d'utilisation de la pompe suivie d'une période de 15 jours au moins en boucle ouverte avec MCG (les deux dispositifs fonctionnant de façon indépendante) Et s'engageant à respecter un parcours de soin spécifique	DT1 (6-18 ans) sous pompe à insuline depuis 6 mois Formé au comptage des glucides ± pratique de l'insulinothérapie fonctionnelle et MCG. Engagement du patient et de ses parents après information éclairée à respecter les bonnes pratiques, y compris engagement à toutes les formations initiales et au suivi.
Indications	Objectifs métaboliques des recommandations non atteints (HbA1c, temps dans la cible, temps en hypoglycémie, temps en hyperglycémie) et/ou Qualité de vie altérée (par les contraintes de la gestion du diabète au quotidien et/ou par la charge mentale du diabète)	Objectifs des recommandations non atteints malgré une prise en charge optimale de l'enfant DT1 • Métaboliques¹³ : hypoglycémies et/ou hyperglycémies et/ou variabilité glycémique et/ou HbA1c et/ou • besoin ou demande d'amélioration de la qualité de vie de l'enfant et des parents, incluant les conséquences du DT1 sur l'insertion sociale des jeunes (mode de garde petite enfance, scolarité, études) et professionnelle des parents (interruption d'emploi ou réduction du travail d'un parent)
Critères de suivi métaboliques des patients équipés par ces systèmes	HbA1c : NR, TIR (Time In Range) 70-180 mg/dL > 70 %, TAR (Time Above Range) > 250 mg/dL < 5 %,	

¹³ Objectifs thérapeutiques chez les enfants et adolescents DT1 selon les recommandations des sociétés savantes internationales : – ISPAD 2018 : HbA1c < 7 % chez les patients ayant accès à des soins complets – International consensus on TIR : TIR (Time In Range) 70-180 mg/dL > 70 %, TBR (Time Below Range) < 70 mg/dL < 4 %, GV (Glycemic Variability) < 36 %.

	Adultes	Enfants et adolescents
	TAR (Time Above Range) > 180 mg/dL < 25 %, TBR (Time Below Range) < 70 mg/dL < 4 %, TBR (Time Below Range) < 54 mg/dL < 1 %, GV (Glycemic Variability) ≤ 36 %.	
Objectifs d'amélioration (proposés à partir des études disponibles)	TIR 70-180 mg/dL : de +10 à +13% TBR < 70 mg/dL : de -1,2 à -1,5%	TIR 70-180 mg/dL de +11 à +12% TBR < 70 mg/dL : de -0,7 à -1,6%

Etude de Matejko et al.¹⁴

Il s'agit d'une étude prospective, comparative, multicentrique (2 centres en Pologne), randomisée, en ouvert, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité d'une version antérieure du système de boucle semi-fermée MINIMED 780G (version 4.2A) associé au système de mesure en continu du glucose interstitiel GUARDIAN 3 sur le contrôle glycémique et la qualité de vie chez des adultes diabétiques de type 1 par rapport aux patients traités par multi-injection d'insuline et autosurveillance glycémique. La durée de suivi était de 3 mois.

Le système évalué était composé des éléments suivants :

- D'une pompe à insuline externe avec tubulure extérieure MINIMED 780G (technologie Smart-Guard – version 4.2A) ;
- D'un système de mesure en continu du glucose interstitiel composé d'un capteur (GUARDIAN 3 SENSOR) et d'un transmetteur (GUARDIAN 3 LINK BLE).

Le groupe comparateur était composé de patients traités par multi-injection d'insuline et autosurveillance glycémique par lecteur de glycémie (le(s) type(s) de lecteur(s) de glycémie n'étai(en)t pas précisé).

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- Diabète de type 1 diagnostiqué depuis au moins 2 ans avant l'inclusion ;
- Âge de 26 à 60 ans ;
- HbA1c <10% ;
- Traitement par multi-injection d'insuline et autosurveillance glycémique quotidienne ;
- Sans expérience préalable des systèmes d'injection continue d'insuline (CSII) ou des systèmes de mesure en continu du glucose (MCG).

Selon les auteurs, les patients sélectionnés dans l'étude recherchaient activement de nouvelles possibilités d'utilisation des nouvelles technologies.

A l'inclusion, tous les patients participaient à des sessions avec un éducateur en diabétologie pour vérifier leur connaissance sur le traitement par insulinothérapie intensive. Les sessions du groupe traité par BSF duraient en moyenne 4 à 6h (nombre de sessions non précisé). Tous les patients participaient également à une session d'éducation par un diététicien, d'environ 30 minutes.

Tous les participants ont porté le système de MCG pendant une phase de 2 semaines d'essai, afin d'obtenir des mesures de référence et évaluer la compatibilité avec le dispositif. Les données du système MCG n'ont pas été utilisées pour ajuster le traitement durant ces 2 semaines.

¹⁴ Matejko B, Juza A, Kiec-Wilk B, Cyranka K, Krzyzowska S, Chen X et al. Transitioning of people with type 1 diabetes from multiple daily injections and self monitoring of blood glucose directly to Minimed 780G advanced hybrid closed-loop system : a two-center, randomized, controlled study. Diabetes care. 2022 ;45 :2628-2635

Les patients ont ensuite été répartis dans 2 groupes de traitements, après randomisation (ratio 1:1) :

- Traitement par boucle semi-fermée (BSF) ;
- Traitement par multi-injections d'insuline et autosurveillance glycémique par lecteur de glycémie (MDI+BGM)

Les patients du groupe traité par BSF ont débuté par une période de 3 jours en boucle ouverte, puis le traitement par boucle semi-fermée a été initié. Les interactions du patient avec le système et le contrôle glycémique étaient revus et les paramètres du système réévalués si besoin au cours de chaque visite (à la clinique ou à distance).

Les patients du groupe MDI continuaient leur traitement habituel.

Le taux d'HbA1c était mesuré lors de l'inclusion et après 3 mois de traitement.

Le critère de jugement principal était la différence de temps passé dans la cible (70 – 180 mg/dL) entre les groupes, à la fin de l'étude. Cette comparaison était basée sur la période des deux dernières semaines de l'étude.

Les critères de jugement secondaires, non hiérarchisés, étaient les suivants :

- Temps passé en hyperglycémie (>180 mg/dL, >250mg/dL) ;
- Temps passé en hypoglycémie (<54 mg/dL, <70mg/dL) ;
- Le taux d'HbA1c ;
- La qualité de vie.

Les critères de jugement relatifs à la tolérance incluaient le nombre d'hypoglycémie sévère et le nombre d'acidocétose diabétique.

La qualité de vie était évaluée à l'aide de la version polonaise du questionnaire *Diabetes Quality of Life (QOL-Q Diabetes)*¹⁵.

Les variables quantitatives ont été évaluées par test de Student ou de Welch ; les variables qualitatives ont été évaluées par test de Mann-Whitney U. La taille de l'échantillon nécessaire calculée était de 40 patients au minimum.

Au total, 41 patients ont été inclus entre mars et avril 2021, dont 21 dans le groupe BSF et 20 dans le groupe MDI et 4 patients sont sortis avant la fin de l'étude¹⁶.

Les caractéristiques des 37 patients ayant participé à l'étude sont présentées dans le tableau 1 ci-dessous :

Tableau 1 Caractéristiques des patients de l'étude Matejko et al.

	Groupe BSF (n=20)	Groupe MDI+BGM (n=17)
Âge (ans), moyenne±SD	39,8±8,3	40,9±7,8
Durée du diabète (années), moyenne±SD	17,1±12,2	17,6±12,2
HbA1c %, moyenne±SD	7,05±0,8	7,4±1,2

Aucune différence n'a été identifiée entre les groupes à l'inclusion sur les paramètres évalués.

Résultats

¹⁵ Auto-questionnaire composé de 2 parties : une partie mesurant la qualité de vie avec le diabète dans un domaine de vie donné (23 items, chaque item étant noté de 1, pas du tout d'accord à 5, tout à fait d'accord), et une partie mesurant l'importance de chacun des 23 items (notés de 1, pas du tout important à 3, très important). Pour chaque item, le score de la première partie est multiplié par celui de la deuxième partie, puis les scores étaient additionnés. Le score maximal est de 345 points (plus le score est élevé, meilleure est la qualité de vie).

¹⁶ Pour les 4 patients, l'arrêt de la participation à l'étude était lié à un retrait du consentement des patients

Les résultats relatifs au critère de jugement principal sont rapportés dans le tableau 2 ci-dessous :

Tableau 2 Résultats relatifs aux critères de jugement principal de l'étude de Matejko et al.

	Groupe BSF (n=20)	Groupe MDI+BGM (n=17)	Différence estimée entre les groupes
TIR (70-180 mg/dL), % moyenne±SD	85,0±6,3	61,5±11,2	21,5 [15,7 ; 27,3] (p<0,001)

Les résultats ont rapporté une amélioration significative du temps passé dans la cible (70 – 180 mg/dL) pour le groupe traité par BSF par rapport au groupe traité par multi-injections d'insuline et autosurveillance glycémique.

Les résultats relatifs aux critères de jugement secondaires sont rapportés dans le tableau 3 ci-dessous :

Tableau 3 Résultats relatifs aux critères de jugement secondaires de l'étude de Matejko et al.

	Groupe BSF (n=20)	Groupe MDI (n=17)	Différence entre les groupes
– TAR (>180 mg/dL), %	12,9±5,8	30,5±14,2	- 14,7 [- 21,4 ; - 8,0]
– TAR (>250 mg/dL), %	1,6±1,6	9,3±8,3	- 4,5 [- 11,0 ; - 2,0]
– TBR (<54 mg/dL), %	0,3±0,4	2,6±3,9	- 0,9 [- 1,6 ; - 0,3]
– TBR (<70 mg/dL), %	2,1±1,7	8,1±7,1	- 4,4 [- 7,4 ; - 2,1]
– HbA1c, %	6,7±0,4	7,4±0,8	- 0,6 [- 0,9 ; - 0,2]
– Qualité de vie	202±54	173±53	19,9 [- 17,7 ; 57,6]

Le temps d'utilisation moyen du système MCG dans le groupe BSF était de 95,6%, et le temps moyen passé en mode automatisé était de 97,8%.

Aucun cas d'hypoglycémie sévère ou d'acidocétose diabétique n'a été rapporté.

Les limites de cette étude sont le faible nombre de patients évalués (n=37), la durée courte de suivi (3 mois), le caractère en ouvert. Par ailleurs, les auteurs soulignent que les patients inclus ne représentaient pas un échantillon sélectionné de manière aléatoire, mais des personnes recherchant activement de nouvelles possibilités d'utilisation des nouvelles technologies, donc plus motivées pour contrôler leur diabète.

D'autre part, les résultats relatifs à la qualité de vie sont difficilement interprétables en l'absence de seuils permettant d'évaluer la pertinence des différences constatées entre les groupes.

Enfin, les conditions de réalisation ne sont pas superposables à celles revendiquées par le demandeur ; un accompagnement soutenu des patients a en effet été mis en place (contact fréquent avec l'équipe médicale, 7 visites de suivi dans le groupe MDI et 9 visites de suivi dans le groupe BSF, en personne ou par téléphone sur 3 mois).

A noter, le taux d'HbA1c des patients à l'inclusion était de 7,05% chez les patients du groupe BSF, et de 7,4% chez les patients du groupe MDI associé à une autosurveillance glycémique par le lecteur de glycémie capillaire. Il est à noter également que seuls des patients adultes étaient inclus dans cette étude.

Etude de Choudhary et al.¹⁷

Il s'agit d'une étude prospective, contrôlée, randomisée, comparative, multicentrique (14 centres en Europe), en ouvert, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité du système de boucle semi-fermée de

¹⁷ Choudhary P, Kolassa R, Keuthage W, Kroeger J, Thivolet C, Evans M et al. Advanced hybrid closed loop therapy versus conventional treatment in adults with type 1 diabetes (ADAPT) : a randomized controlled study. Diabetes care ; 2022.

génération antérieure MINIMED 670G associé au système de mesure en continu du glucose interstitiel GUARDIAN 3 par rapport à la multi-injection quotidienne d'insuline associée à un système flash d'autosurveillance du glucose, chez des patients diabétiques de type 1 avec un contrôle glycémique suboptimal (défini selon les auteurs par un taux d'HbA1c $\geq 8\%$). La durée de suivi était de 6 mois.

Le système de BSF évalué était composé des éléments suivants :

- D'une pompe à insuline externe avec tubulure extérieure MINIMED 670G (technologie Smart-Guard – version 4.0) ;
- D'un système de mesure en continu du glucose interstitiel composé d'un capteur (GUARDIAN 3 SENSOR) et d'un transmetteur (GUARDIAN 3 LINK BLE).

Les différences par rapport au système MINIMED 780G portent sur le mode de communication entre la pompe et les autres appareils du système (radiofréquence), le paramétrage de la cible glycémique du patient (120 mg/dL ou temporairement 150mg/dL uniquement), les modules algorithmiques notamment l'absence de bolus de correction automatique.

Le groupe contrôle était composé des patients traités par multi-injection d'insuline associée à un système flash d'autosurveillance du glucose interstitiel (FREESTYLE LIBRE ou FREESTYLE LIBRE 2).

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- Diabète de type 1 diagnostiqué depuis au moins 2 ans avant l'inclusion ;
- Âge > 18 ans ;
- HbA1c $\geq 8\%$;
- Traitement par multi-injection d'insuline depuis au moins 2 ans avant la visite de screening ;
- Autosurveillance glycémique quotidienne par un système flash (isCGM) depuis au moins 3 mois, avec en moyenne 5 scans du système réalisés par jour et des relevés de capteurs disponibles plus de 70% du temps au cours du mois précédant le screening.

Cette étude consistait en une phase de 2 semaines de préparation (4 visites de suivi), afin d'évaluer la tolérance avec le système flash d'autosurveillance du glucose et la conformité avec la procédure de surveillance du glucose interstitiel. Afin d'être éligibles à la phase d'étude, les patients devaient avoir terminé avec succès la phase de préparation¹⁸.

Après cette phase de préparation, les patients étaient randomisés dans le groupe traité par boucle semi-fermée (BSF, 11 visites de suivi) ou dans le groupe poursuivant le traitement par multi-injections d'insuline (MDI, 7 visites de suivi) associé à un isCGM, pour une durée de 6 mois. Avant l'utilisation du système en mode automatisé, les patients du groupe BSF devaient participer à une phase de formation à l'utilisation de la pompe à insuline seule (au minimum 7 jours), puis à l'ajout du système de MCG en mode manuel (au minimum 7 jours), et au système de BSF en mode automatisé (au minimum 7 jours).

Le critère de jugement principal était la différence entre les groupes du changement moyen de l'HbA1c entre le début de l'étude et 6 mois. L'HbA1c était mesurée après 3 et 6 mois.

Les critères de jugement secondaires, hiérarchisés, étaient les suivants :

- Temps passé en hyperglycémie, > 250 mg/dL ;
- Temps passé en hyperglycémie, > 180 mg/dL ;
- Temps passé en normoglycémie (TIR 70 – 180 mg/dL) ;
- Temps passé en hypoglycémie < 70 mg/dL ;
- Temps passé en hypoglycémie < 54 mg/dL.

¹⁸ pour que la phase de préparation soit définie comme réussie, les données du capteur de glucose devaient être recueillies en aveugle et une moyenne d'au moins deux mesures de la glycémie par jour devait être respectée.

Les critères de jugement relatifs à la tolérance incluaient le nombre d'hypoglycémies sévères, d'acidocétose diabétique, d'effets indésirables graves, d'effets indésirables graves du dispositif, et d'effets indésirables graves du dispositif non anticipés¹⁹.

La taille de l'échantillon calculée était de 70 patients.

Le critère de jugement principal a été analysé selon un modèle pour mesures répétées à effet aléatoire, avec le bras de traitement et la période d'analyse comme facteurs.

Les critères de jugement secondaires ont été mesurés à la fin de 3 et 6 mois. Ils ont été analysés selon un modèle pour mesures répétées à effet aléatoire, avec le bras de traitement et la période d'analyse comme facteurs.

Afin de contrôler l'inflation du risque alpha, une hiérarchisation des tests a été effectuée. Un test de supériorité pour le critère de jugement principal a été effectué, avec $\alpha=0,05$. Les critères de jugement secondaires ont ensuite été testés de manière hiérarchisée. Des tests de non-infériorité puis de supériorité ont été réalisés pour les critères de jugement secondaires relatifs à l'hyperglycémie et la normoglycémie ; seuls des tests de non-infériorité ont été réalisés pour les critères de jugement secondaires relatifs à l'hypoglycémie.

Au total, entre juillet 2020 et mars 2021, 105 patients ont été évalués, et 82 ont été inclus, puis assignés de manière randomisée dans l'un des 2 groupes de traitements (41 dans le groupe BSF, 41 dans le groupe MDI).

Les caractéristiques des participants sont présentées dans le tableau 4 ci-dessous :

Tableau 4 Caractéristiques des patients de l'étude de Choudhary et al.

	Groupe BSF (n=41)	Groupe MDI (n=41)
Âge (ans), moyenne±SD	41,5±11,63	39,7±13,12
Durée du diabète, (années), moyenne±SD	18,8±11,42	18,1±9,97
HbA1c %, moyenne±SD	9,0±0,97	9,07±0,12
Nombre de scan du isCGM par jour, moyenne±SD	9,0±5,23	8,8±7,37
Dose totale d'insuline quotidienne, moyenne±SD	53,3±22,33	54,3±25,89

Résultats

Dans le groupe BSF, 36 patients (88%) ont participé à l'étude jusqu'au bout des 6 mois, et 39 patients (95%) dans le groupe MDI²⁰.

Les résultats relatifs au critère de jugement principal sont disponibles pour 75 patients et sont présentés dans le tableau 5 ci-dessous :

Tableau 5 Résultats relatifs au critère de jugement principal de l'étude de Choudhary et al.

	Groupe BSF (n=36)	Groupe MDI (n=39)	Différence estimée entre les groupes
HbA1c (%) par rapport à la baseline, moyenne±SD	- 1,54±0,73	- 0,20±0,80	- 1,42 [- 1,74 ; -1,10] (p<0,0001)

¹⁹ Non identifiés initialement dans l'évaluation des risques, de part leur nature, incidence ou sévérité

²⁰ Pour les 6 patients, l'arrêt de la participation à l'étude était lié à un retrait du consentement des patients

Les résultats ont rapporté une amélioration de l'HbA1c significativement supérieure dans le groupe traité par BSF par rapport au groupe traité par multi-injections d'insuline associé au système flash d'autosurveillance du glucose.

Les résultats relatifs aux critères de jugement secondaires sont rapportés dans le tableau 6 ci-dessous :

Tableau 6 Résultats relatifs aux critères de jugement secondaires de l'étude de Choudhary et al.

	Groupe BSF (n=36)	Groupe MDI (n=39)	Différence entre les groupes
TAR (>250 mg/dL), %	6,6±5,02	22,5±13,19	- 16,9 [- 21,4 ; - 12,4] p<0,0001
TAR (>180 mg/dL), %	26,7±10,44	53,8±16,47	- 27,9 [- 34,2 ; - 21,6] p<0,0001
TIR (70 – 180 mg/dL), %	70,6±9,70	43,6±15,37	27,6 [21,63 ; 33,6] p<0,0001
TBR (<54 mg/dL), %	0,6±0,67	0,7±1,17	- 0,1 [- 0,4 ; 0,3]
TBR (<70 mg/dL), %	2,6±2,01	2,6±2,55	0,1 [- 0,7 ; 1,0]

Le temps d'utilisation moyen du système MCG dans le groupe BSF était de 92,2%, et le temps moyen passé en mode automatisé était de 95,8%.

Les résultats relatifs à la tolérance sont présentés dans le tableau 7 ci-dessous :

Tableau 7 Résultats relatifs aux critères de jugement de tolérance

	Groupe BSF (n=36)	Groupe MDI (n=39)
Hypoglycémie sévère	0	0
Acidocétose diabétique	0	0
Événement indésirable grave²¹	1	1
Événement indésirable grave du dispositif	0	0
Événement indésirable grave non anticipé	0	0
Déficiences du dispositif	56	8
Événement indésirable non grave lié au dispositif	15	3
– Lipohypertrophie	5	0
– Réaction au niveau de la canule	3	0
– Réaction au niveau du capteur	2	0
– Hyperglycémie sévère	1	0
– Réaction cutanée à l'adhésif	1	1
– Saignement au niveau de l'insertion du capteur	1	0
– Réaction cutanée au dispositif de perfusion	1	0
– Eruption cutanée au niveau du site de perfusion	1	1
– Démangeaisons au niveau du site d'injection	0	1
– Erythème cutané au niveau du dispositif	0	0

Les limites de cette étude sont le faible nombre de patients évalués (n=75), la durée courte de suivi (6 mois), le caractère en ouvert.

Par ailleurs, les systèmes de mesure du glucose interstitiel étaient différents selon les groupes de traitements (système en continu GUARDIAN 3 dans le groupe BSF versus système flash dans le groupe MDI).

²¹ Un cas de cancer du sein dans le groupe BSF, et un cas d'hémorragie intravitréenne dans le groupe MDI. Ces événements ne sont pas liés aux dispositifs de l'étude.

Enfin, les conditions de réalisation ne sont pas superposables à celles revendiquées par le demandeur ; un accompagnement soutenu des patients a en effet été mis en place (contact fréquent avec l'équipe médicale, 7 visites de suivi dans le groupe MDI et 11 visites de suivi dans le groupe BSF, en personne ou par téléphone sur 6 mois).

A noter, le taux d'HbA1c des patients à l'inclusion était de 9,0% chez les patients du groupe BSF, et de 9,07% chez les patients du groupe MDI. Il est également à noter que seuls des patients adultes ont été inclus dans cette étude.

4.1.1.3 Données spécifiques

Aucune étude spécifique n'a été réalisée avec le système MINIMED 780G faisant l'objet de la demande (pompe à insuline MINIMED 780G (version 6.7 du logiciel de la pompe, version 4.3A de l'algorithme) associée au système de mesure en continu du glucose interstitiel GUARDIAN 4).

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables survenus dans les études analysées sont détaillées dans le paragraphe relatif aux données cliniques (cf. supra).

Matériorigilance

Les données issues de la matériorigilance pour les différents composants du système MINIMED 780G transmises par le demandeur sur la période 2019-2023 sont mentionnées dans le tableau 8 ci-dessous.

Tableau 8 Synthèse des événements concernant le système MINIMED 780G et ses accessoires, en France, en Europe (hors France) et dans le monde (hors Europe)

Année	2019	2020	2021	2022	2023	TOTAL
Données France / Europe (hors France) / Monde (hors Europe)						
Pompe MINIMED 780G (MMT-1886 et MMT-1896)						
Nombre total d'événements rapportés	0/0/0	0/2/0	54/1035/15	240/3457/56	368/4268/103	662/8762/174
Nombre total d'événements rapporté au nombre d'unités vendues (%)	0/0/0	0/0,12/0	1,67/4,4/0,7	2,43/9,42/0,73	3,74/15,35/1,13	2,62/9,76/0,92
Type d'événements rapportés						
Événements indésirables cliniques						
Acidocétose diabétique	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 2 / 1	1 / 8 / 5	1 / 25 / 7	2 / 35 / 13
Coma	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 2 / 0	0 / 3 / 0	0 / 5 / 0
Décès	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 2 / 0	0 / 2 / 1	0 / 4 / 1
Hypoglycémie	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	3 / 22 / 0	1 / 70 / 0	6 / 98 / 0	10 / 190 / 0
Hyperglycémie	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	1 / 94 / 0	3 / 216 / 0	3 / 320 / 0	7 / 630 / 0
Perte de conscience	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 1 / 0	0 / 4 / 0	0 / 1 / 3	0 / 6 / 3
Syncope / évanouissement	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 1 / 0	0 / 2 / 0	0 / 3 / 0
Événements indésirables produits						

Année	2019	2020	2021	2022	2023	TOTAL
Dommages (physiques ou cosmétiques)	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	11 / 88 / 0	85 / 509 / 0	128 / 519 / 0	224 / 1 116 / 0
Affichage vierge	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	3 / 92 / 1	29 / 366 / 1	30 / 383 / 1	62 / 841 / 3
Erreur critique de la pompe (image du livre ouvert) – Problème d'alimentation	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	4 / 216 / 3	25 / 1 094 / 4	26 / 979 / 3	55 / 2 289 / 10
Dommage de l'anneau de retenue du réservoir	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	6 / 0 / 0	10 / 0 / 0	24 / 0 / 0	40 / 0 / 0
Alarme E/A non spécifiée	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	1 / 13 / 0	6 / 33 / 0	33 / 483 / 1	40 / 529 / 1
Clavier ne répondant pas/alarme d'erreur de bouton	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	3 / 56 / 2	12 / 181 / 2	20 / 241 / 4	35 / 478 / 8
Perte inattendue de l'alimentation de la batterie	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	2 / 47 / 2	6 / 113 / 0	23 / 145 / 4	31 / 305 / 6
Erreur de pompe 53 – Erreur de logiciel détectée	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	2 / 63 / 0	10 / 99 / 0	5 / 112 / 0	17 / 274 / 0
Alarme d'absence de délivrance/d'occlusion – délai inconnu	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 20 / 0	2 / 63 / 3	15 / 95 / 12	17 / 178 / 15
Anomalie audio/vibration/absence d'alarme	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 19 / 0	3 / 58 / 0	14 / 89 / 0	17 / 178 / 0
Anomalie de rembobinage ²²	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 8 / 0	6 / 13 / 0	10 / 24 / 0	16 / 45 / 0
Erreur de pompe 15 – la somme du bloc critique et du bloc critique inverse n'est pas égale à zéro ²³	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	4 / 147 / 1	7 / 111 / 1	4 / 49 / 0	15 / 307 / 2
Segments manquants/affichage partiel	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	1 / 17 / 0	7 / 50 / 1	7 / 52 / 1	15 / 119 / 2
Alarme d'absence de délivrance/d'occlusion pendant le traitement	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	2 / 21 / 0	4 / 106 / 1	7 / 159 / 5	13 / 289 / 6
Erreur de pompe 23 – Alarme RAM ²⁴ CRC après réinitialisation ²⁵	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	2 / 62 / 0	5 / 72 / 1	3 / 60 / 1	10 / 194 / 2
Exposé à l'humidité	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 99 / 0	7 / 384 / 4	3 / 381 / 0	10 / 864 / 4
Erreur de pompe 35 – Un capteur de force cassé a été détecté pendant l'assise ou l'administration régulière	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 62 / 1	5 / 196 / 1	5 / 224 / 0	10 / 482 / 2
Charge/batterie dure moins longtemps que prévue	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	1 / 23 / 0	3 / 26 / 0	6 / 34 / 0	10 / 83 / 0

²² Une anomalie de rembobinage est un problème mécanique où le piston ne revient pas correctement en arrière pour pouvoir placer un nouveau réservoir dans le compartiment du réservoir.

²³ La pompe effectue des contrôles de sécurité. Le contrôle inverse du bloc critique compare les valeurs du bloc de données critique avec leur copie inverse et émet l'erreur de contrôle inverse (erreur de pompe 15) si des divergences sont détectées. Si l'erreur est supprimée, que la pompe s'initialise et se rembobine, le problème est résolu.

²⁴ Random Access Memory (mémoire vive)

²⁵ Un contrôle de redondance cyclique (CRC) est un code de détection d'erreur utilisé dans les réseaux numériques et les dispositifs de stockage pour détecter les modifications accidentelles des données numériques. Lorsque la batterie est remplacée après un arrêt sûr, si le CRC recalculé sur la zone des variables RAM ne correspond pas au CRC calculé lors de l'arrêt sûr, la pompe réinitialise toutes les variables RAM aux valeurs par défaut et émet une alarme de CRC RAM après réinitialisation

Année	2019	2020	2021	2022	2023	TOTAL
Message d'erreur inattendu	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 4 / 0	3 / 14 / 0	5 / 4 / 0	8 / 22 / 0
Erreur de pompe 43 – Une erreur dans le moteur a été détectée par la lecture d'une valeur inattendue du capteur à effet Hall ²⁶	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	4 / 14 / 0	2 / 50 / 0	1 / 63 / 0	7 / 127 / 0
Anomalie de l'entraînement/du moteur	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	1 / 0 / 0	2 / 0 / 0	4 / 0 / 0	7 / 0 / 0
Ecran gelé	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 26 / 1	1 / 127 / 2	6 / 148 / 0	7 / 301 / 3
Anomalie possible de sous-débit	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	4 / 0 / 0	2 / 0 / 0	6 / 0 / 0
Erreur de pompe 63 – Défaillances matérielles de bas niveau	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	1 / 10 / 0	3 / 133 / 1	2 / 243 / 1	6 / 386 / 2
Anomalie possible de surdosage	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 29 / 0	2 / 58 / 0	4 / 64 / 0	6 / 141 / 0
Absence d'alarme d'occlusion	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 11 / 0	3 / 24 / 1	2 / 12 / 1	5 / 47 / 2
Erreur de pompe 25 – Cette alarme est générée lorsqu'une erreur du système d'alimentation (défaillance de la batterie de secours) est détectée et que cette erreur n'empêche pas la pompe de fonctionner	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 8 / 0	1 / 19 / 0	4 / 17 / 0	5 / 44 / 0
Pas de code/catégorie actuelle	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	5 / 0 / 0	5 / 0 / 0
Erreur de pompe 4 – l'ARM du moteur ne peut pas communiquer avec l'ARM principal ²⁷	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	1 / 33 / 0	2 / 21 / 0	1 / 23 / 0	4 / 77 / 0
Erreur de pompe 68 – Les pointeurs de trace ne sont pas valides ²⁸	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	1 / 6 / 0	2 / 9 / 0	1 / 8 / 0	4 / 23 / 0
Chauffage de l'appareil	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	1 / 1 / 0	2 / 11 / 0	1 / 9 / 0	4 / 21 / 0
Erreur de pompe 49 – Les pointeurs d'historique ont échoué. Les pointeurs d'historiques sont corrompus ²⁹	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	1 / 5 / 0	2 / 2 / 0	0 / 6 / 0	3 / 13 / 0
Préjudice signalé, sans allégation de déficience de l'appareil	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	1 / 7 / 0	1 / 29 / 0	1 / 28 / 0	3 / 64 / 0
Erreur de pompe 38 – Pas de mouvement du moteur ou mouvement négligeables.	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 8 / 0	1 / 21 / 0	2 / 35 / 0	3 / 64 / 0

²⁶ Capteur permettant de mesurer une variation de champ magnétique

²⁷ Advanced RISC Machine. Les processeurs ARM sont une famille d'unités centrales de traitement (CPU) basées sur une architecture RISC (Reduced instruction set computer)

²⁸ La pompe effectue des contrôles de sécurité. Si des pointeurs de trace valides ne peuvent être trouvés, une erreur de pointeur de contrôle de trace est générée lors du redémarrage de la pompe.

²⁹ La pompe effectue des contrôles de sécurité. Si des pointeurs d'historique valides ne peuvent être trouvés, une alarme de mauvais pointeurs d'historique (erreur de pompe 49) est générée lors du redémarrage de la pompe.

Année	2019	2020	2021	2022	2023	TOTAL
Les tentatives pour libérer un moteur bloqué ont échoué						
Echec du test du dispositif	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 17 / 1	1 / 61 / 0	2 / 41 / 1	3 / 119 / 2
Erreur de pompe 37 – les valeurs de comptage/temps de l'entraînement ou les changements sont incorrects pour le déplacement ou la marche en roue libre. Trop lent ou trop rapide	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	1 / 1 / 1	1 / 10 / 0	0 / 15 / 0	2 / 26 / 1
Reprise inattendue	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	1 / 0 / 0	1 / 0 / 0	2 / 0 / 0
Erreur de pompe 130 – Cette alarme est générée lorsque la pompe détecte un mouvement dans les comptes du capteur Hall qui est inattendu puisque la pompe n'a pas commandé le mouvement du moteur	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	2 / 6 / 0	0 / 63 / 0	0 / 95 / 0	2 / 178 / 130
Réservoir impossible à verrouiller en place	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	1 / 0 / 0	1 / 0 / 0	2 / 0 / 0
Exposé à un champ magnétique ou à l'IRM	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	1 / 2 / 0	0 / 7 / 0	1 / 15 / 0	2 / 24 / 0
Anomalie d'amorçage/de remplissage	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	1 / 3 / 0	0 / 9 / 0	1 / 5 / 0	2 / 17 / 0
Alarme bolus arrêtée	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 1 / 0	1 / 3 / 1	1 / 4 / 1
Echec du test Batt	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 26 / 0	1 / 89 / 1	0 / 100 / 0	1 / 215 / 1
Alarme d'absence de débit ou d'occlusion pendant l'amorçage	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	1 / 0 / 0	1 / 0 / 0
Erreur de pompe 41 – Erreur de tension d'alimentation du moteur détectée. Cette tension est mesurée avant chaque course de la pompe, puis de manière continue et périodique pendant toute la période de fonctionnement du moteur	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	1 / 9 / 0	0 / 16 / 0	0 / 17 / 0	1 / 42 / 0
Erreur de pompe 82 – La tâche HRM ³⁰ n'a pas accordé l'alimentation du moteur dans un délai raisonnable	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	1 / 2 / 0	0 / 11 / 0	0 / 6 / 0	1 / 19 / 0
Anomalie de la LED	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	1 / 2 / 0	0 / 1 / 3	0 / 4 / 12	1 / 7 / 15
Erreur de pompe 45 – la source d'une interruption externe n'a pas pu être déterminée	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 1 / 0	1 / 1 / 0	1 / 2 / 0
Erreur de pompe 24 – Cette alarme est générée lorsqu'une panne de courant est détectée	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	1 / 1 / 0	0 / 25 / 0	0 / 24 / 0	1 / 50 / 0
Anomalie du rétro-éclairage	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	1 / 0 / 0	0 / 0 / 0	1 / 0 / 0

³⁰ Hardware Resource Management (Gestion de ressources matérielles)

Année	2019	2020	2021	2022	2023	TOTAL
Capuchon de batterie cassé/fissuré/endommagé	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 1 / 0	1 / 8 / 0	0 / 29 / 1	1 / 38 / 1
Erreur de pompe 13 – le test RAM ²⁴ non destructif d'une minute a échoué	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	1 / 2 / 0	0 / 1 / 0	1 / 3 / 0
Alarme de reprogrammation	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	1 / 0 / 0	1 / 0 / 0
Impossible de charger/télécharger	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 2 / 0	0 / 0 / 0	1 / 4 / 0	1 / 6 / 0
Erreur de pompe 60 – la tonalité, le vibreur ou le moteur n'a pas été alimenté au moment voulu	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	1 / 3 / 0	1 / 3 / 0
Suspension inattendue	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 2 / 1	1 / 7 / 1	1 / 9 / 2
Erreur de pompe 39 – Erreur de courant moteur détectée	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 5 / 1	0 / 14 / 0	1 / 8 / 0	1 / 27 / 1
GUARDIAN 4 SENSOR (MMT-7040)						
Nombre total d'événements rapportés	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 15 / 0	0 / 256 / 8	1 / 424 / 29	1 / 695 / 37
Nombre total d'événements rapporté au nombre d'unités vendues (%)	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0,008 / 0	0 / 0,008 / 0,005 /	0 / 0,009 / 0,003	0 / 0,009 / 0,003
Type d'événements rapportés						
Hypoglycémie	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 4 / 0	1 / 19 / 7	1 / 23 / 7
Choc hypoglycémique	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 1	0 / 0 / 1
Hyperglycémie	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 9 / 2	0 / 16 / 2	0 / 25 / 4
Perte de conscience	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 1 / 1	0 / 1 / 1
Hémorragie/saignement	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 3 / 2	0 / 3 / 2
Inflammation/irritation de la peau	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 1 / 0	0 / 2 / 0	0 / 3 / 0
Syncope/évanouissement	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 1	0 / 0 / 1
Erreur d'étalonnage/étalonnage non accepté	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 3 / 0	0 / 27 / 1	1 / 41 / 6	1 / 71
Eruption cutanée	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 1 / 0	0 / 2 / 0	0 / 3 / 0
Changer de capteur/mauvais capteur	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 2 / 0	0 / 23 / 0	1 / 58 / 8	1 / 83 / 8
Hématome	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 1 / 0	0 / 0 / 0	0 / 1 / 0
Démangeaisons	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 1 / 0	0 / 1 / 0
Ecchymoses	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 1 / 0	0 / 1 / 0
Glycémie par capteur vs glycémie sanguine	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 13 / 0	0 / 254 / 6	0 / 414 / 21	0 / 681 / 27
Suspension inattendue	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 13 / 0	0 / 158 / 0	0 / 187 / 0	0 / 358 / 0
Mise à jour du capteur/ mauvais capteur	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 2 / 0	0 / 23 / 0	0 / 58 / 0	0 / 83 / 0
Capteur plié	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 1 / 0	0 / 5 / 0	0 / 0 / 2	0 / 6 / 2

Année	2019	2020	2021	2022	2023	TOTAL
Préjudice signalé, sans allégation de défectuosité de l'appareil	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 3 / 0	0 / 2 / 2	0 / 5 / 2
Anomalie d'emballage	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 1	0 / 0 / 1
Produit non adhérent/collant	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 3 / 0	0 / 5 / 1	0 / 8 / 1
Signal du capteur introuvable	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 1	0 / 2 / 2	0 / 2 / 3
Dommages (physique ou cosmétique)	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 4 / 2	0 / 4 / 2
Aiguille difficile à retirer	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 2 / 0	0 / 2 / 0
Demande répétée de BG en mode automatique	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 1 / 0	0 / 1 / 0
Alarme de capteur perdu	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 1 / 0	0 / 1 / 0
Message d'erreur inattendu	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 1 / 0	0 / 1 / 0
GUARDIAN 4 TRANSMITTER (MMT-7841)						
Nombre total d'événements rapportés	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 23	0 / 1 / 229	0 / 1 / 252
Nombre total d'événements rapporté au nombre d'unités vendues (%)	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 1,83	0 / 0,010 / 21,11	0 / 0,005 / 8,95
Types d'événements rapportés						
Changement de capteur/mauvais capteur	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 1	0 / 1 / 9	0 / 1 / 10
Coma acido-cétosique	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 1	0 / 0 / 1
Hyperglycémie	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 3	0 / 0 / 3
Hypoglycémique	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 1	0 / 0 / 1
Pas de communication entre la pompe et l'émetteur (XMTR) non résolu	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 13	0 / 0 / 225	0 / 0 / 238
Alarme de capteur perdu	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 1	0 / 0 / 96	0 / 0 / 97
Impossible de trouver le signal du capteur	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 3	0 / 0 / 75	0 / 0 / 78
Anomalie de la LED	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 3	0 / 0 / 12	0 / 0 / 15
Mise à jour du capteur non disponible	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 8	0 / 0 / 8
Dommages (physique ou cosmétique)	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 3	0 / 0 / 3
Batterie/pile dure moins longtemps que prévu	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 9	0 / 0 / 2	0 / 0 / 11
Disponible incapable de charger	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 1	0 / 0 / 2	0 / 0 / 3
Demande répétée de glycémie capillaire en mode automatique	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 2	0 / 0 / 2
L'appareil chauffe	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 1	0 / 0 / 1

Année	2019	2020	2021	2022	2023	TOTAL
Pas de communication d'un autre appareil avec le mobile – non résolu	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 1	0 / 0 / 1
Alarme de signal faible	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 1	0 / 0 / 1
Erreur d'étalonnage/ étalonnage non accepté	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 1	0 / 0 / 1
Anomalie d'emballage	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 1	0 / 0 / 1
Dommages (hors de la boîte/de l'emballage)	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 1	0 / 0 / 1
Exposé à l'humidité	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 1	0 / 0 / 0	0 / 0 / 1

Les 5 décès ont été observés en Europe et dans le monde (1 cas d'hypoglycémie, 1 cas d'hypoglycémie et coma, 1 cas d'acidocétose diabétique, et 2 causes de décès inconnues). Selon le demandeur, pour 3 décès, le lien avec le produit était inconnu, et pour 2 décès le lien entre le décès et le produit a été jugé improbable.

Les 5 cas de comas ont été observés en Europe (hors France, 4 hypoglycémies, 1 cause inconnue), et ont été estimés selon le demandeur sans lien avec le système ou dont les informations disponibles étaient insuffisantes.

4.1.1.5 Données manquantes

Des données spécifiques objectivant, dans les indications et conditions d'utilisation et de prescription retenues par la Commission, l'impact du système MINIMED 780G faisant l'objet de la demande sur l'équilibre glycémique et la qualité de vie des patients à moyen terme et confirmant l'absence de risque assorti à l'utilisation du système, notamment sur la survenue des épisodes d'hypoglycémies sévères restent nécessaires. D'autre part, la Commission juge important de disposer de données concernant le taux d'utilisation du système en boucle semi-fermée.

4.1.1.6 Bilan des données

Au total, pour ce type de dispositifs, la **position d'experts élaborée par la SFD**¹³ préconise les systèmes de BSF chez des patients DT1 dans les situations où le contrôle glycémique n'est pas optimal **malgré un traitement optimisé par pompe à insuline** et mesure en continu du glucose et/ou les situations où la qualité de vie du patient et/ou de son entourage est fortement altérée.

D'autre part, le **NICE a élaboré des recommandations**¹¹ sur les systèmes de boucle semi-fermées. Il est notamment recommandé l'utilisation des boucles semi-fermées chez les adultes diabétiques de type 1 ayant une HbA1c $\geq 7,5\%$ ou souffrant d'hypoglycémie invalidante, **malgré une optimisation de leurs traitements sous pompe à insuline** et/ou mesure du glucose interstitiel, chez les enfants et les jeunes diabétiques de type 1 ainsi que chez les femmes enceintes diabétiques de type 1 ou planifiant une grossesse.

Enfin, le **SGHT a également élaboré des recommandations**¹⁰ sur les systèmes de boucles semi-fermées. Il est recommandé que ces systèmes soient proposés aux patients, adultes et pédiatriques, dont les objectifs glycémiques ne sont pas atteints, présentant un risque élevé d'hypoglycémie sévère, une conscience altérée de l'hypoglycémie, ou éprouvant une détresse liée au diabète, dans le cadre de leur traitement actuel. Il est également recommandé qu'un système en boucle semi-fermée soit **proposé aux patients utilisant préalablement un système de mesure en continu du glucose interstitiel en association avec une pompe à insuline externe** (système en boucle ouverte).

Aucune donnée clinique spécifique du système MINIMED 780G associé au GUARDIAN 4 n'est fournie dans l'indication revendiquée.

Aucune étude clinique ni protocole d'étude daté et signé n'est fourni pour la démonstration des impacts organisationnels revendiqués par le demandeur (modification des délais d'entrée dans le processus, modification des quantités ou le type de personnels participant au processus, impacts du système MINIMED 780G sur la collectivité en termes de sécurité sanitaire).

En termes de données non spécifiques, la demande repose sur deux études :

- Une étude prospective, comparative, multicentrique (2 centres en Pologne), randomisée, en ouvert (Matejko et al.¹⁴), évaluant l'efficacité d'une version antérieure du système de boucle semi-fermée MINIMED 780G associée au système de mesure en continu du glucose interstitiel GUARDIAN 3 sur le contrôle glycémique et la qualité de vie, chez des adultes diabétiques de type 1 (n=37), suivis pour une durée de 3 mois, par rapport aux patients traités par multi-injection d'insuline associée à une autosurveillance glycémique par lecteur de glycémie capillaire . Les résultats relatifs au critère de jugement principal ont rapporté une amélioration significative du temps passé dans la cible (70 – 180 mg/dL) pour le groupe traité par BSF par rapport au groupe traité par multi-injections d'insuline et lecteur de glycémie après 3 mois de traitement. Le temps d'utilisation moyen du système MCG dans le groupe BSF était de 95,6%, et le temps moyen passé en mode automatisé était de 97,8%.
- Une étude prospective, comparative, multicentrique (14 centres en Europe), randomisée, en ouvert (Choudhary et al.¹⁷), évaluant l'efficacité du système de boucle semi-fermée de génération antérieure MINIMED 670G associé au système de mesure en continu GUARDIAN 3, par rapport à la multi-injection quotidienne d'insuline associée à un système flash d'autosurveillance du glucose chez des patients diabétiques de type 1 (n=75) avec un contrôle glycémique suboptimal (HbA1c≥8%), suivis pour une durée de 6 mois. Les résultats relatifs au critère de jugement principal ont rapporté une amélioration de l'HbA1c significativement supérieure dans le groupe traité par BSF par rapport au groupe traité par multi-injections d'insuline et système flash de surveillance du glucose interstitiel, après 6 mois de traitement. Le temps d'utilisation moyen du système MCG dans le groupe BSF était de 92,2%, et le temps moyen passé en mode automatisé était de 95,8%.

Ces études ont évalué l'efficacité et la sécurité d'utilisation de versions antérieures de systèmes par rapport au système faisant l'objet de la demande, à savoir les systèmes MINIMED 670G et 780G associés au système de mesure en continu du glucose interstitiel GUARDIAN 3, chez 37 à 75 patients adultes diabétiques de type 1, suivis pour une durée de 3 à 6 mois. Les patients étaient naïfs des systèmes de mesure flash ou en continu du glucose interstitiel et des systèmes d'injection continue d'insuline à l'inclusion.

Les taux d'HbA1c des patients inclus dans les études étaient de 7,05 à 9% dans les groupes traités par BSF, et de 7,4 à 9,07% dans les groupes traités par multi-injections d'insuline.

Lors de l'utilisation du système en boucle semi-fermée évalué dans les études, les résultats relatifs aux critères de jugement principaux ont respectivement rapporté une amélioration significative du temps passé dans la cible (effet du traitement : + 21,5%) et de l'HbA1c (effet du traitement : - 1,42%) lors du traitement par boucle semi- fermée, par rapport au traitement par multi-injection d'insuline.

Par rapport aux objectifs fixés par la SFD en termes de critères de suivi métabolique des patients équipés par ces systèmes, les résultats des études sont détaillés dans le tableau ci-dessous (en bleu les résultats répondant aux objectifs fixés par la SFD) :

	Matejko et al. ¹⁴	Choudhary et al. ¹⁷	Position de la SFD ¹²
Temps passé en normoglycémie (70 – 180 mg/dL)	85%	70,6%	> 70%
Temps passé en hypoglycémie (<70mg/dL)	2,1%	2,6%	< 4%
Temps passé en hypoglycémie (<54mg/dL)	0,3%	0,6%	< 1%
Temps passé en hyperglycémie (>180mg/dL)	12,9%	26,7%	< 25%
Temps passé en hyperglycémie (>250mg/dL)	1,6%	6,6%	< 5%
Pourcentages d'amélioration par rapport au traitement par multi-injection d'insuline			
– TIR (70-180mg/dL)	+ 21,5%	+ 27,6%	+ 10 à 13%
– TBR<70mg/dL	- 4,4%	0,1%	-1,2 à -1,5%

Aucun cas d'hypoglycémie sévère ou d'acidocétose diabétique n'a été rapporté dans ces études.

Ces études ont cependant des limites, notamment la courte durée de suivi (3 à 6 mois), le faible nombre de patients inclus (37 à 75 patients), et le caractère en ouvert. Par ailleurs, dans l'étude de Matejko et al., les patients inclus ne représentaient pas un échantillon sélectionné de manière aléatoire, mais des personnes recherchant activement de nouvelles possibilités d'utilisation des nouvelles technologies, donc plus motivées pour contrôler leur diabète.

De plus, les résultats relatifs à la qualité de vie sont difficilement interprétables dans l'étude de Matejko et al., en l'absence de seuils permettant d'évaluer la pertinence des différences constatées entre les groupes.

D'autre part, les conditions de réalisation ne sont pas superposables à celles revendiquées par le demandeur ; un accompagnement soutenu des patients a en effet été mis en place (contact fréquent avec l'équipe médicale, 7 visites de suivi dans les groupes MDI et 9 à 11 visites de suivi dans les groupes BSF, en personne ou par téléphone sur 3 à 6 mois).

Il est également à noter que dans les deux études, les patients participaient à une première phase de préparation de 2 semaines, au cours de laquelle ils utilisaient un système de mesure en continu du glucose interstitiel. Cette phase de préparation était suivie d'une phase de formation à l'utilisation de la pompe à insuline seule (au minimum de 7 jours)¹⁷ et du système de BSF en mode automatisé (3 à 7 jours)^{14,17}.

Il est à noter que seuls des patients adultes étaient inclus dans ces études, et que seuls les systèmes flash d'autosurveillance du diabète étaient utilisés par les patients du groupe contrôle dans l'étude de Choudhary et al.¹⁷, différents des systèmes de mesure en continu du glucose interstitiel utilisés dans le groupe traité par BSF (GUARDIAN 3). Le(s) type(s) de lecteur(s) de glycémie utilisé(s) dans le groupe contrôle de l'étude de Matejko et al. n'étai(en)t pas précisé(s).

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Le système MINIMED 780G est un dispositif médical destiné à l'autosurveillance et à 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 de pancréas grâce à un schéma basal/bolus, obtenu soit par multi-injection, 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 pluriquotidienne. 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) ;
- Les systèmes flash d'autosurveillance du glucose interstitiel (capteur et lecteur visant à obtenir les résultats du 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 dans certaines situations, notamment en cas de discordance entre les symptômes et les valeurs affichées ou, le cas échéant, pour la calibration ;
- Les systèmes flash d'autosurveillance du glucose interstitiel ne requièrent pas de calibration, mais nécessitent une mesure de glycémie capillaire confirmatoire, 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 ou de modification 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 cette 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 65 ans et plus, insuffisante rénale...)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

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_referentielmcq_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-n8diabete-de-type-1-chez-l-adulte

³³ Référentiels bonnes pratiques actualisés. SFD paramédical, 2017.

range (TIR). Ce paramètre est un outil complémentaire à la mesure de l'HbA1c³⁴³⁵³⁶ permettant l'optimisation du suivi glycémique du patient.

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

Les systèmes de boucle semi-fermée dédiés à la gestion automatisée du diabète de type 1 constituent un nouveau moyen disponible pour aider les patients à optimiser leur contrôle métabolique.

La prise de position de la SFD préconise ces systèmes chez les patients DT1 « dans les situations où le contrôle glycémique n'est pas optimal (HbA1c, et/ou temps dans la cible non à l'objectif, hypoglycémies fréquentes) malgré un traitement optimisé par pompe à insuline et mesure en continu du glucose et/ou les situations où la qualité de vie du patient et/ou de son entourage est fortement altérée ».

Par ailleurs, les recommandations élaborées par le NICE¹¹ et le SGHT¹⁰ préconisent les systèmes de boucle semi-fermée chez des patients DT1 dont l'équilibre glycémique n'est pas atteint (HbA1c et/ou hypoglycémie invalidante et/ou détresse liée au diabète), malgré une optimisation de leurs traitements sous pompe à insuline et/ou mesure du glucose interstitiel.

En conséquence, selon les recommandations en vigueur, l'utilisation et l'optimisation du traitement par pompe à insuline et système de mesure en continu du glucose interstitiel, fonctionnant indépendamment, est un préalable indispensable avant toute utilisation d'un système en boucle semi-fermé. L'importance de la mise en place d'une équipe multidisciplinaire formée et expérimentée sur les pompes à insuline et les systèmes permettant la surveillance du glucose interstitiel dans le diabète de type 1 est également soulignée.

Au vu des données disponibles rapportant :

- **des éléments en faveur d'une optimisation de l'équilibre glycémique via l'utilisation de systèmes de boucle semi-fermée de génération antérieure au système MINIMED 780G faisant l'objet de la demande ;**
- **des recommandations professionnelles préconisant l'utilisation des systèmes de boucles semi-fermées chez les patients diabétiques de type 1, adultes et enfants, dont l'objectif glycémique n'est pas atteint, sans limitation sur le taux d'HbA1c, malgré une optimisation de leurs traitements sous pompe à insuline et autosurveillance glycémique, sans limitation sur la durée du traitement par pompe à insuline ;**

La Commission considère que ce système a une place dans l'arsenal thérapeutique pour l'auto-surveillance de l'équilibre glycémique et l'administration d'insuline chez les patients diabétiques de type 1 adultes et enfants âgés d'au moins 7 ans, dont l'objectif glycémique n'est pas atteint en dépit d'une insulinothérapie intensive bien conduite (dose quotidienne totale d'insuline ≥ 8 unités par jour) par perfusion sous-cutanée continue d'insuline (pompe externe) et d'une autosurveillance glycémique pluriquotidienne ($\geq 4/j$).

Conclusion sur l'intérêt du produit

Malgré les limites précédemment décrites, en attendant les résultats d'une étude en vie réelle spécifique du système MINIMED 780G, la Commission estime que :

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.

- Les données cliniques non spécifiques disponibles sont en faveur des systèmes MINIMED 780G et MINIMED 670G associés au système GUARDIAN 3, sur différents paramètres de suivi instantané de l'équilibre glycémique ;
- Les événements indésirables reportés dans les études cliniques disponibles n'ont rapporté aucun cas d'hypoglycémies sévères et d'acidocétose diabétique ;

Au vu de ces éléments, des recommandations en vigueur, et de l'apport potentiel de ce type de technologie dans l'automatisation du traitement, la Commission considère que le système MINIMED 780G a un intérêt chez les patients diabétiques de type 1, adultes et enfants âgés d'au moins 7 ans, dont l'objectif glycémique n'est pas atteint en dépit d'une insulinothérapie intensive bien conduite (dose quotidienne totale d'insuline ≥ 8 unités par jour), sans limitation sur le taux d'HbA1c, par perfusion sous-cutanée continue d'insuline (pompe externe) et d'une autosurveillance glycémique pluriquotidienne ($\geq 4/j$), sans limitation sur la durée du traitement par pompe à insuline.

La Commission constate l'absence de données spécifiques objectivant l'impact du système MINIMED 780G sur l'équilibre glycémique et la qualité de vie des patients à moyen terme dans l'indication retenue et confirmant l'absence de risque assorti à l'utilisation du système, notamment sur la survenue des épisodes d'hypoglycémies sévères.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

Le diabète de type 1 est dû à une carence en insuline résultant de la destruction des cellules bêta du pancréas ; le traitement repose sur une insulinothérapie mimant la sécrétion physiologique du pancréas grâce à un schéma basal/bolus, obtenu soit par multi-injection, soit par pompe. L'objectif de ce traitement est d'approcher la normoglycémie afin de prévenir, à long terme, les complications dégénératives du diabète qui sont sources de handicaps, d'incapacités, d'altération de la qualité de vie et d'augmentation de la mortalité chez les personnes atteintes. A court terme, les complications aiguës du diabète sont des urgences métaboliques (malaise 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 $7,5\%$ 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.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

Le rapport de l'Assurance maladie au ministre chargé de la Sécurité sociale et au Parlement sur l'évolution des charges et produits au titre de 2022³⁸ indique qu'en 2019 environ 4 000 000 patients diabétiques étaient traités, tous régimes confondus.

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 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 2022 (loi du 13 août 2004). Juillet 2021. https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2021-07_rapport-propositions-pour-2022_assurance-maladie_3.pdf.

Les données de prévalence des personnes prises en charge par le régime général de l'Assurance Maladie pour affection de longue durée ont été estimées en 2019³⁹ à 316 700 patients atteints de diabète de type 1 en France.

L'enquête ENTRE 3⁴⁰ rapporte une proportion de 5,1% de patients diabétiques de type 1 adultes de cet échantillon. Parmi ces patients, 36,2% ont été remboursés d'une pompe à insuline au cours des 12 derniers mois et 66% des capteurs pour systèmes de mesure en continu du glucose interstitiel.

Selon les données épidémiologiques de la Fédération Internationale des Diabétiques de 2019⁴¹, il y a environ 27 000 enfants (âgés de 0 à 19 ans) atteints de diabète de type 1 en France.

4.2.3 Impact

Les systèmes de boucle semi-fermée dédiés à la gestion automatisée du diabète de type 1 constituent une évolution technologique bénéfique pour aider les patients à optimiser leur contrôle glycémique.

Sept systèmes en boucle semi-fermée ont fait l'objet d'un avis favorable par la CNEDIMTS^{2,4, 42, 43, 44, 45, 46} pour leur prise en charge par la solidarité nationale et cinq systèmes sont inscrits sur la LPPR depuis septembre 2021⁴⁷, mars 2022³, octobre 2022⁵, juillet 2023⁴⁸ et octobre 2023⁴⁹.

Pour ce type de technologies, des impacts en termes de diminution des complications à long terme et des hospitalisations liées aux complications métaboliques aiguës sont attendus.

³⁹ Tableau III : effectifs, prévalences et caractéristiques des personnes prises en charge pour affection de longue durée (ALD30-31), pour le régime général en 2019

⁴⁰ Résultats épidémiologiques principaux d'Entred 3. Étude ENTRED : un dispositif pour améliorer la connaissance de l'état de santé des personnes présentant un diabète en France – Premiers résultats de la troisième édition conduite en métropole en 2019 http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2022/22/pdf/2022_22_1.pdf

⁴¹ International Diabetes Federation. L'atlas du diabète de la FID, 9ème édition 2019. International Diabetes Federation; 2019. https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133352_2406-IDF-ATLAS-FRENCH-BOOK.pdf

⁴² Avis de la CNEDIMTS du 28/01/2020 relatif à DBLG1, système de boucle semi-fermée dédié à la gestion automatisée du diabète de type 1. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-5998_DBLG1%205998_occultation.pdf [consulté le 02/11/2023]

⁴³ Avis de la CNEDIMTS du 26/04/2022 relatif à CONTROL-IQ, système de boucle semi-fermée dédié à la gestion automatisée du diabète de type 1. extension://elhekieabhbkmcefcobjdjgcaadp/[https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6616_CONTROL%20IQ_26%20avril%202022_\(6616\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6616_CONTROL%20IQ_26%20avril%202022_(6616)_avis.pdf) [consulté le 02/11/2023]

⁴⁴ Avis de la CNEDIMTS du 10/01/2023 relatif à MYLIFE CAMAPS FX, système de boucle semi-fermée dédié à la gestion automatisée du diabète de type I. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6906_MYLIFE_CAMAPS_FX_24%20janvier%202023_6906_avis.pdf [consulté le 02/11/2023]

⁴⁵ Avis de la CNEDIMTS du 03/10/2023 relatif à MYLIFE CAMAPS FX Pompe à insuline MYLIFE YPSOPUMP+Application CAMAPS FX+Capteur FREESTYLE LIBRE 3), système de boucle semi-fermée dédié à la gestion automatisée du diabète de type I. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-7230_MYLIFE_CAMAPS_FX_3%20octobre%202023_7230_avis.pdf [consulté le 02/11/2023]

⁴⁶ Avis de la CNEDIMTS du 30/01/2024 relatif à OMNIPOD 5 (pompe à insuline et contrôleur OMNIPOD 5 + système de mesure du glucose interstitiel DEXCOM G6), système de boucle semi-fermée dédié à la gestion automatisée du diabète de type 1. HAS ; 2024 https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-7278_OMNIPOD_5_30%20janvier%202024_7278_avis.pdf [consulté le 02/11/2023]

⁴⁷ Arrêté du 15/09/2021 relatif à l'inscription du système de boucle semi-fermée DBLG1 de la société DIABELOOP 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 Journal Officiel de la République Française le 15/09/2021. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 06/10/2023]

⁴⁸ Arrêté du 27/07/2023 relatif à l'inscription du système de boucle semi-fermée dédié à la gestion automatisée du diabète de type I CONTROL IQ de la société TANDEM DIABETES CARE 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 Journal Officiel de la République Française le 01/08/2023. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 06/10/2023]

⁴⁹ Avis relatif à la tarification du système de boucle semi-fermée dédié à la gestion automatisée du diabète de type I MYLIFE CAMAPS FX visé à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 06/10/2023. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 10/10/2023]

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de la fréquence et de la gravité du diabète de type 1, et de l'intérêt potentiel des systèmes en boucle semi-fermée pour diminuer les complications associées, le système MINIMED 780G a un intérêt de santé publique.

4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service attendu (SA) est suffisant pour la modification des conditions d'inscription du système MINIMED 780G sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

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

Patients diabétiques de type 1, adultes et enfants âgés d'au moins 7 ans, dont l'objectif glycémique n'est pas atteint en dépit d'une insulinothérapie intensive bien conduite (dose quotidienne totale d'insuline ≥ 8 unités par jour) par perfusion sous-cutanée continue d'insuline (pompe externe) et d'une autosurveillance glycémique pluriquotidienne ($\geq 4/j$).

5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

5.1 Spécifications techniques minimales

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

Durée de garantie de conformité :

- Du capteur : 7 jours ;
- Du transmetteur : 12 mois ;
- De la pompe : 4 ans.

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

Les modalités de prescription et d'utilisation proposées par le demandeur sont celles décrites sur la LPPR pour le système MINIMED 780G associé au système de mesure en continu du glucose interstitiel GUARDIAN 4.

Le système MINIMED 780G est destiné aux patients ayant reçu une éducation thérapeutique adaptée à leur pathologie et une formation initiale spécifique à l'emploi de ce système.

Prescription

La prescription du système MINIMED 780G ainsi que la formation spécifique et/ou de leur entourage à l'utilisation de ce dispositif doivent être assurées par un centre initiateur de pompes au sens de l'arrêté du 17 juillet 2006.

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

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

Chez l'enfant, le renouvellement peut être effectué par un pédiatre expérimenté en diabétologie du centre initiateur pédiatrique désigné ci-dessus ou d'une structure pédiatrique travaillant en concertation avec le centre initiateur pédiatrique.

Formation initiale du patient

Avant prescription, la formation initiale spécifique du patient et/ou de son entourage à l'emploi de ce dispositif doit lui permettre d'acquérir la maîtrise de :

- L'insertion des capteurs GUARDIAN 4 SENSOR ;
- L'apprentissage du fonctionnement de la pompe et son utilisation ;
- L'utilisation et la gestion de la technologie SmartGuard, ainsi que l'interprétation des informations fournies par le système MINIMED 780G pour optimiser leur traitement ;
- L'utilisation du système de suivi et d'analyse des données CARELINK PERSONAL.

Education spécifique

Avant prescription, les patients doivent avoir reçu une éducation spécifique leur permettant d'interpréter et d'utiliser les informations fournies par le système MINIMED 780G pour optimiser leur traitement. Cette éducation spécifique doit notamment concerner l'insulinothérapie fonctionnelle nécessaire au comptage des glucides lors des repas ainsi que l'utilisation de l'Auto-Mode de la technologie Smart-Guard du système MINIMED 780G.

Modalités de prise en charge

Les modalités de prise en charge du système MINIMED 780G devront permettre la mise à disposition dans le cadre d'une prescription de longue durée du système, après une période initiale de 3 mois.

Période initiale

Avant prescription à long terme, les modalités de prise en charge devront permettre la mise à disposition du système MINIMED 780G pour une période d'essai, d'un mois maximum, pour tout patient candidat au système MINIMED 780G. Cette période doit permettre de sélectionner les patients motivés, capables de porter et d'utiliser le système MINIMED 780G selon :

- Les critères de poursuite suivants :
 - Adhésion du patient à la technologie ;
 - Temps de port du capteur GUARDIAN 4 SENSOR suffisant (au minimum 80% du temps) ;
 - Utilisation suffisante de l'Auto Mode du système MINIMED 780G (temps d'utilisation minimal en boucle semi-fermée de 75%).
- Les critères d'arrêt suivants
 - Choix du patient et/ou de son entourage ;
 - Mauvaise tolérance ;
 - Non respect des consignes demandées par l'Auto-mode ;
 - Temps de port du capteur GUARDIAN 4 SENSOR inférieur à 80% du temps ;
 - Temps d'utilisation du système en mode boucle semi-fermée inférieur à 75% ;
 - Non respect des consignes de consultation de suivi ;
 - Non respect du matériel.

Pour les patients poursuivant l'utilisation du système MINIMED 780G après la période d'essai, une évaluation à 3 mois doit être effectuée afin d'envisager ou non la poursuite du système. Cette évaluation se fonde sur les critères précédemment cités auxquels s'ajoute une évaluation clinique au

regard des objectifs fixés *a priori* (hypoglycémies sévères, décompensation acido-cétosique, temps passé au dessus ou en dessous des valeurs seuils fixées) et/ou biologique (HbA1c).

Poursuite du traitement

Pour les patients poursuivant l'utilisation du système MINIMED 780G à l'issue de cette période initiale, une réévaluation, selon les mêmes critères qu'à trois mois et au moins annuelle chez l'adulte (plus fréquemment chez l'enfant, idéalement tous les 3 mois), devra être effectuée en vue du renouvellement de la prescription du système MINIMED 780G. La dégradation de l'équilibre métabolique ou de la qualité de vie peuvent conduire à l'arrêt de l'utilisation du système.

Modalités d'utilisation

Le système MINIMED 780G nécessite une calibration obligatoire pour permettre son fonctionnement à l'aide de la mesure de la glycémie capillaire, lors de l'activation du système en mode automatique. Les situations nécessitant une autosurveillance glycémique mentionnées dans le manuel d'utilisation sont les suivantes :

- Lorsque les symptômes ne correspondent pas à la valeur du glucose du capteur ;
- Lorsqu'une valeur de glucose du capteur n'est pas disponible ;
- Lors d'une alerte générée par le système demandant une mesure de glycémie capillaire ;
- Lorsque les patients ont pris des médicaments contenant de l'acétaminophène (comme le paracétamol) ou hydroxyurée car ils peuvent provoquer une fausse augmentation des lectures de glucose du capteur ;
- Lorsqu'après une calibration volontaire et facultative initiée par le patient, une erreur d'étalonnage apparaît (par exemple, le rapport d'étalonnage est hors plage). Pour rappel, les patients peuvent choisir de calibrer le capteur GUARDIAN 4, bien que les étalonnages ne soient pas nécessaires.

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

Aucune maintenance préventive n'est nécessaire pour le capteur de mesure du taux de glucose interstitiel.

Concernant la pompe à insuline du système, les modalités d'utilisation mentionnées ci-dessous prévues par l'arrêté du 17 juillet 2006 s'appliquent :

Une astreinte médicale est assurée 24h/24. Pour les patients adultes, cette astreinte est assurée par l'équipe diabétologique du centre initiateur. Pour les enfants, le suivi est assuré par un pédiatre expérimenté en diabétologie du centre initiateur pédiatrique ou d'une structure pédiatrique travaillant en concertation avec le centre initiateur pédiatrique selon l'organisation régionale. La structure travaille en coordination avec un secteur d'hospitalisation à proximité équipé pour l'accueil des urgences.

Un programme structuré d'éducation concernant les pompes est élaboré et écrit, ainsi que des documents d'évaluation et de synthèse. Des documents écrits concernant les différents aspects de l'éducation au traitement sont remis au patient, notamment en ce qui concerne la conduite à tenir en cas d'incident et le schéma de remplacement, ainsi que la conduite à tenir lors des astreintes de son centre.

L'initiation au traitement requiert une formation intensive du patient en hospitalisation.

6. Amélioration du Service attendu (ASA)

6.1 Comparateur retenu

Compte tenu des recommandations en vigueur positionnant les systèmes de boucle semi-fermées après une optimisation de chaque composant fonctionnant indépendamment et du design des études analysées prévoyant une phase de formation et d'utilisation de plusieurs jours/semaines du système en boucle ouverte avant l'utilisation du système en boucle semi-fermée, le comparateur retenu par la Commission est le système (dit en boucle ouverte) composé d'une pompe à insuline externe et d'un capteur de mesure du taux de glucose interstitiel, fonctionnant indépendamment.

6.2 Niveau d'ASA

La Commission considère que le système MINIMED 780G est susceptible d'apporter un bénéfice sur le contrôle métabolique des patients diabétiques de type 1 dont l'équilibre glycémique préalable est insuffisante, en dépit d'une insulinothérapie intensifiée bien conduite par pompe externe et d'une auto-surveillance glycémique pluriquotidienne ($\geq 4/j$).

La Commission souligne l'absence d'étude clinique spécifique du système MINIMED 780G (version 4.3A) associé au système de mesure en continu du glucose interstitiel GUARDIAN 4.

Les données disponibles mettent en évidence un effet favorable sur différents paramètres de suivi instantané de l'équilibre glycémique, chez des patients diabétiques de type 1. Un bénéfice sur les complications, notamment en termes de complications à long terme et des hospitalisations liées aux complications métaboliques aiguës, sur le taux d'HbA1c et sur la qualité de vie en est attendu.

Pour les patients concernés, le contrôle métabolique implique un suivi lourd et l'automatisation apportée par ce système en boucle semi-fermée vise à optimiser la gestion de leur traitement et avoir, de fait, un impact en termes de qualité de vie. Les données disponibles ne permettent pas d'objectiver totalement cet impact en raison des limites des études analysées.

Malgré les limites des études analysées et des recommandations en vigueur, la Commission s'est prononcée pour une amélioration modérée du Service attendu (ASA III) du système MINIMED 780G par rapport aux systèmes (dits en boucle ouverte) composés d'une pompe à insuline externe et d'un capteur de mesure du taux de glucose interstitiel, fonctionnant indépendamment.

7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription

La Commission subordonne le renouvellement d'inscription du système MINIMED 780G à la réalisation d'une étude clinique prospective exhaustive sur l'ensemble des patients utilisateurs du système. Les résultats devront documenter, après au moins 1 an d'utilisation :

- l'intérêt sur l'équilibre glycémique et la qualité de vie ;
- les complications ;
- le taux d'utilisation du système en boucle semi-fermée

L'évaluation de ces résultats pourra aboutir à la recommandation par la CNEDiMTS du maintien ou à la suppression de prise en charge du système MINIMED 780G concerné.

8. Durée d'inscription proposée

Assujettie à la date de fin de prise en charge de MINIMED 780G associé au système de mesure en continu du glucose interstitiel GUARDIAN 4 (15/04/2027).

9. Population cible

La population totale diabétique de type 1 est estimée à 316 700 patients⁵⁰.

Les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas de déterminer la population cible, à savoir les patients diabétiques de type 1, adultes et enfants à partir de 7 ans dont l'équilibre glycémique préalable est insuffisant en dépit d'une insulinothérapie intensifiée bien conduite par pompe externe et d'une autosurveillance glycémique pluriquotidienne ($\geq 4/j$).

Une estimation de la population rejointe a été réalisée à partir des données de remboursement de l'Assurance maladie⁵¹. Le tableau ci-dessous mentionne le nombre de bénéficiaires ayant eu un remboursement par l'Assurance maladie selon les codes LPPR 1115047, 1102330 et 1131170, entre 2018 et 2022.

Nombre de bénéficiaires	2018	2019	2020	2021	2022
OMNIPOD Forfait journalier POD (code 1115047)	24 944	32 046	35 669	33 553	24 711
OMNIPOD DASH Forfait journalier POD (code 1102330)	NA	NA	901	13 953	24 995
POMPE EXTERNE A INSULINE (avec tubulure extérieure) Location et prestation, forfait journalier (code 1131170)	50 996	50 098	48 999	51 013	54 170
Total	75 940	82 114	85 569	98 519	103 876

D'après ces données, la part des patients diabétiques de type 1, dans cette population utilisatrice de pompe à insuline, n'est pas connue.

Les données disponibles par ailleurs rapportent en 2015⁵² que 73% des patients sous pompe étaient des patients diabétiques de type 1. En appliquant ces chiffres à l'année 2022, on peut estimer que 76 000 patients diabétiques de type 1 seraient utilisateurs d'une pompe à insuline.

Parmi ces patients diabétiques de type 1 sous pompe à insuline, il n'existe pas de données épidémiologiques permettant d'estimer le nombre de patients susceptibles d'utiliser le système MINIMED 780G. Il s'agit donc d'une estimation maximale.

Au total, la population cible est difficile à estimer par manque de données dans la population visée. Au vu des données disponibles, la Commission considère qu'elle peut être estimée au maximum à 76 000 patients.

⁵⁰ Tableau III : effectifs, prévalences et caractéristiques des personnes prises en charge pour affection de longue durée (ALD30-31), pour le régime général en 2019

⁵¹ 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>

⁵² Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses. Propositions de l'Assurance Maladie pour 2020. Rapport au ministre chargé de la Sécurité sociale et au Parlement sur l'évolution des charges et produits de l'Assurance Maladie au titre de 2020. Assurance Maladie, 2019. https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/rapport-charges_produit-2020.pdf