

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****FREESTYLE LIBRE 2
PLUS****Système flash d'autosurveillance du glucose
interstitiel**

Inscription

**Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs
médicaux et des technologies de santé le 8 octobre 2024**

Faisant suite à l'examen du 24 septembre 2024, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 8 octobre 2024.

Demandeur : ABBOTT France S.A.S (France)**Fabricant** : ABBOTT (Etats-Unis)Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#).**L'essentiel**

| | |
|--|--|
| Indications retenues | Mesure du glucose interstitiel, en complément d'une autosurveillance glycémique : <ul style="list-style-type: none">– Chez les patients atteints d'un diabète de type 1 ou de type 2 (adultes et enfants ≥ 2 ans) traités par insulinothérapie intensifiée (par pompe externe ou ≥ 3 injections par jour) ;– Chez les patients diabétiques de type 2 (adultes et enfant ≥ 2 ans) traités par insulinothérapie non intensifiée (< 3 injections par jour) dont l'objectif glycémique n'est pas atteint. La 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). |
| Service attendu (SA) | Suffisant |
| Comparateurs retenus | Systèmes de mesure en continu du glucose interstitiel et le système flash d'autosurveillance du glucose, inscrits sur la LPPR. |
| Amélioration du Service attendu (ASA) | ASA de niveau V |
| Type d'inscription | Nom de marque sur la LPPR |
| Durée d'inscription | 5 ans |

| | |
|--|--|
| <p>Données analysées</p> | <p>Données non spécifiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Avis de la HAS du 23 juillet 2024 portant sur les systèmes de mesure du glucose interstitiel, couplés ou non à une pompe à insuline, et systèmes de boucle semi-fermée pour la gestion automatisée du diabète ; – Une étude avec collecte prospective des données, multicentrique (7 centres au Royaume Uni), en ouvert, contrôlée, randomisée dont l'objectif était d'évaluer l'effet du système FREESTYLE LIBRE 2 sur la glycémie chez des patients diabétiques de type 1, par rapport à l'autosurveillance glycémique capillaire seule, ayant porté sur 156 patients suivis pendant 24 semaines ; – Une étude observationnelle, avec collecte rétrospective des données, multicentrique dont l'objectif était d'évaluer l'impact de l'utilisation des systèmes flash d'autosurveillance du glucose FREESTYLE LIBRE et FREESTYLE LIBRE 2 sur les paramètres glycémiques, chez des patients diabétiques de type 1 et 2, portant sur 3722 patients suivis pendant 24 semaines. <p>Données spécifiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Comparaison technique des systèmes FREESTYLE LIBRE 2 PLUS et FREESTYLE LIBRE 2 ; – Etude non randomisée, simple bras, multicentrique (7 centres aux Etats-Unis), avec collecte prospective des données dont l'objectif était de caractériser les performances du capteur FREESTYLE LIBRE 2 PLUS par rapport aux mesures réalisées avec des tests de référence. |
| <p>Éléments conditionnant le Service attendu (SA)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Spécifications techniques – Modalités de prescription et d'utilisation | <p>Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.</p> <p>Celles mentionnées au chapitre 5.2.</p> |
| <p>Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription</p> | <p>Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.</p> |
| <p>Population cible</p> | <p>En l'absence de données épidémiologique françaises spécifiques aux indications retenues, la population cible ne peut être estimée. Au vu des données disponibles, la population :</p> <ul style="list-style-type: none"> – de patients diabétiques de type 1 ou de type 2 traités par insuline basale associée à au moins une insuline rapide ou prémix est estimée en 2023 à 415 000 patients ; – de patients diabétiques de type 2 traités par insulinothérapie avec une HbA1c au-dessus de 7% est estimée à 424 000 patients. |

Sommaire

| | |
|---|-----------|
| 1. Objet de la demande | 4 |
| 1.1 Qualification de la demande | 4 |
| 1.2 Modèles et références | 4 |
| 1.3 Conditionnement | 4 |
| 1.4 Revendications du demandeur | 4 |
| 2. Historique du remboursement | 5 |
| 3. Caractéristiques du produit | 5 |
| 3.1 Marquage CE | 5 |
| 3.2 Description | 5 |
| 3.3 Fonctions assurées | 7 |
| 3.4 Acte(s) et prestation(s) associé(s) | 7 |
| 4. Service attendu (SA) | 8 |
| 4.1 Intérêt du produit | 8 |
| 4.2 Intérêt de santé publique | 23 |
| 4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA) | 25 |
| 5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA) | 25 |
| 5.1 Spécifications techniques minimales | 25 |
| 5.2 Modalités de prescription et d'utilisation | 25 |
| 6. Amélioration du Service attendu (ASA) | 27 |
| 6.1 Comparateurs retenus | 27 |
| 6.2 Niveau d'ASA | 27 |
| 7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription | 27 |
| 8. Population cible | 27 |

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 – octobre 2024

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

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

1.2 Modèles et références

| Modèles | Descriptif des produits | Références / IUD-DI |
|--------------------------------------|---|--------------------------------|
| Capteur FREESTYLE LIBRE 2 PLUS | Système flash d'autosurveillance du glucose FREESTYLE LIBRE 2 PLUS – kit du capteur | 78764-01 / 5021791FLS0002DZ |
| Lecteur FREESTYLE LIBRE 2 | Système flash d'autosurveillance du glucose FREESTYLE LIBRE 2 – kit de lecture | 72122-01 / 5021791FLR0002DN |

Le lecteur FREESTYLE LIBRE 2 (référence 72122-01) utilisé dans le cadre du système flash d'auto-surveillance du glucose interstitiel FREESTYLE LIBRE 2 PLUS (lecteur optionnel) est déjà inscrit sous nom de marque sur la LPPR dans les indications et conditions d'utilisation du système FREESTYLE LIBRE 2 (code LPPR : 1110720).

1.3 Conditionnement

Les capteurs FREESTYLE LIBRE 2 PLUS sont conditionnés à l'unité. Le kit capteur comprend :

- Un capteur
- Un applicateur de capteur
- Une notice d'utilisation

Le kit lecteur FREESTYLE LIBRE 2 comprend :

- Un lecteur
- Un câble USB
- Un manuel d'utilisation
- Un adaptateur électrique
- Un guide de démarrage rapide

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquées

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

- Mesure du glucose interstitiel, en complément d'une autosurveillance glycémique chez les patients atteints d'un diabète de type 1 ou de type 2 (adultes et enfants âgés d'au moins 2 ans) traités par insulinothérapie intensifiée (par pompe externe ou ≥ 3 injections par jour) ;
- Mesure du glucose interstitiel, en complément d'une autosurveillance glycémique, chez les patients diabétiques de type 2 (âgés d'au moins 2 ans) traités par insulinothérapie non intensifiée (<3 injections par jour) dont l'objectif glycémique n'est pas atteint.

1.4.2 Comparateur revendiqué

Les autres systèmes de mesure en continu du glucose interstitiel inscrits sur la LPPR.

1.4.3 ASA revendiquée

ASA de niveau V

2. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR pour le **système FREESTYLE LIBRE 2 PLUS**, qui est un complément de gamme des systèmes flash d'autosurveillance du glucose FREESTYLE LIBRE et FREESTYLE LIBRE 2 précédemment évalués par la Commission.

Le **système FREESTYLE LIBRE 2**, comprenant le capteur et le **lecteur FREESTYLE LIBRE 2**, a été évalué pour la première fois par la Commission en 2020¹. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 17 mai 2021² (Journal officiel du 18 mai 2021).

Le système **FREESTYLE LIBRE**, évalué pour la première fois par la Commission en 2016³, a fait l'objet d'un avis de radiation en 2023⁴ et a été radié de la LPPR le 05/10/2023⁵.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

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

3.2 Description

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

- Un **lecteur (optionnel)** qui permet au patient d'obtenir les résultats de glucose interstitiel à partir du capteur par scan (balayage au dessus du capteur). Le scan peut être réalisé au dessus des vêtements et nécessite que le lecteur soit à une distance maximale de 4 cm du capteur. Le scan permet au lecteur d'afficher la valeur du glucose interstitiel, l'historique des 8 dernières heures et une flèche de tendance indiquant le sens et la vitesse de variation du glucose. Un rapport de variabilité du glucose peut être généré.

¹ Avis de la CNEDiMITS du 20/10/2020 relatif à FREESTYLE LIBRE 2, système flash d'autosurveillance du glucose [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6266_FREESTYLE%20LIBRE%2020_octobre_2020_\(6266\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6266_FREESTYLE%20LIBRE%2020_octobre_2020_(6266)_avis.pdf)

² Arrêté du 17 mai 2021 portant inscription du système flash d'autosurveillance du glucose FREESTYLE LIBRE 2 de la société ABBOTT 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 18/05.2021 <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043507006>

³ Avis de la CNEDiMITS du 12/07/2016 relatif au système FREESTYLE LIBRE, système flash d'autosurveillance du glucose [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5113_FREESTYLE%20LIBRE_12_juillet_2016_\(5113\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5113_FREESTYLE%20LIBRE_12_juillet_2016_(5113)_avis.pdf)

⁴ Avis de la CNEDiMITS du 02/05/2023 relatif à FREESTYLE LIBRE, système flash d'autosurveillance du glucose https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-7181_FREESTYLE_LIBRE_2%20mai%202023_7181_avis.pdf

⁵ Arrêté du 05/10/2023 portant radiation du système d'autocontrôle du glucose interstitiel FREESTYLE LIBRE de la société ABBOTT 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 du 10/10/2023 <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000048178639>

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

Ce lecteur permet également la mesure de la glycémie et de la cétonémie, sur prélèvement capillaire. Il fonctionne avec des électrodes de glycémie et de cétonémie FREESTYLE OPTIUM. Il est déjà inscrit sous nom de marque sur la LPPR dans les indications et conditions d'utilisation du système FREESTYLE LIBRE 2 (code LPPR : 1110720).

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

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

Le capteur est à usage unique et peut être porté pendant un maximum de 15 jours. Il est résistant à l'eau pendant au maximum 30 minutes jusqu'à un mètre de profondeur (indice de protection IP27).

Aucune calibration n'est préconisée par le fabricant pendant les 15 jours de port. La période de démarrage du capteur (dite « période de chauffe »), pendant laquelle la mesure en continu n'est pas utilisable, est de 1 heure.

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

La température de fonctionnement du capteur est située en 4 et 45 degrés.

FREESTYLE LIBRE 2 PLUS ne permet pas une substitution totale aux mesures de glycémies capillaires, le patient devant disposer d'un lecteur de glycémie capillaire dans certaines situations, en particulier en cas de discordance entre les symptômes et les résultats du système.

FREESTYLE LIBRE 2 PLUS est amené à remplacer, à terme, le système FREESTYLE LIBRE 2.

Garantie

Le lecteur est garanti 4 ans, le capteur est garanti 15 jours. En cas de panne, durant la période de garantie, un remplacement gratuit standard du lecteur ou du capteur défectueux par un produit neuf est assuré dans un délai de 3 jours ouvrés.

Substances interférentes

La notice d'utilisation précise que la prise d'une dose d'acide ascorbique, même supérieure à l'apport journalier recommandé (AJR) maximal, n'affecte par les lectures du capteur.

L'industriel met à disposition des applications optionnelles gratuites.

- L'application « **FREESTYLE LibreLink** » permet au patient d'utiliser son smartphone comme récepteur. Elle collecte des données nominatives, administrative et cliniques, en particulier les valeurs de glucose interstitiel mesurées par les capteurs FREESTYLE LIBRE 2 ou FREESTYLE LIBRE 2 PLUS et les transmet à un serveur distant. L'utilisation de l'application FREESTYLE

LibreLink avec le capteur FREESTYLE LIBRE 2 PLUS permet l'accès aux alarmes depuis l'application. ;

- L'application « **FREESTYLE LibreLinkUp** » permet à une tierce personne, avec l'accord du patient, de recevoir les données de glucose interstitiel du patient utilisant l'application FREESTYLE LibreLink (20 personnes peuvent être liées à un compte LibreLink) ;
- La plateforme « **LibreView** » permet le stockage de certaines données dans un serveur à distance (cloud) pouvant être consultées par le patient ou le médecin. Cette plateforme permet de visualiser les données issues du capteur FREESTYLE LIBRE 2 ou FREESTYLE LIBRE 2 PLUS, de l'application FREESTYLE LibreLink et permet l'édition de rapports.

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)⁶.

Hébergement des données de santé

Le demandeur déclare que l'utilisation du dispositif médical FREESTYLE LIBRE 2 PLUS 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 CNEDiMITS. L'avis de la CNEDiMITS ne préjuge donc pas du respect de ces règles.

3.3 Fonctions assurées

Mesure du glucose interstitiel

3.4 Acte(s) et prestation(s) associé(s)

L'utilisation du système flash d'autosurveillance du glucose interstitiel FREESTYLE LIBRE 2 PLUS ne nécessite pas d'acte ni de prestation.

⁶ Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016

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 flash d'autosurveillance de glucose FREESTYLE LIBRE et FREESTYLE LIBRE 2. Les avis de la Commission relatifs aux systèmes FREESTYLE LIBRE et FREESTYLE LIBRE 2 sont détaillés dans le tableau 1.

Tableau 1 Rappel des avis sur les systèmes flash d'autosurveillance du glucose

| Dispositif / Date de l'avis | Indications retenues | ASA // comparateur retenu | Données fournies |
|--|--|--|---|
| FREESTYLE LIBRE Avis du 12/07/2016 ³ Avis du 02/05/2023 ⁴ (radiation) | <p>Mesure du glucose interstitiel dans le traitement des patients atteints d'un diabète de type 1 ou de type 2 (adultes et enfants âgés d'au moins 4 ans) traités par insulinothérapie intensifiée (par pompe externe ou ≥ 3 injections par jour) et pratiquant une auto-surveillance glycémique (ASG) pluriquotidienne ($\geq 3/j$)</p> <p>Le système FREESTYLE LIBRE est réservé aux patients ayant reçu une éducation thérapeutique ainsi qu'une formation spécifique à l'utilisation du système flash d'autosurveillance du glucose interstitiel.</p> | ASA de niveau III // Autosurveillance glycémique par lecteur de glycémie capillaire seul | <ul style="list-style-type: none"> – Deux études de performances prospectives, non randomisées, multicentriques, évaluant sur 75 patients adultes et 89 patients âgés de 4 à 17 ans traités par insulinothérapie, la performance de FREESTYLE LIBRE en termes d'exactitude et de précision par rapport aux valeurs de glycémie capillaire – Une étude contrôlée randomisée évaluant, chez 239 patients diabétiques de type 1 sous multi-injections quotidiennes ou pompe (étude IMPACT), l'impact à 6 mois de l'utilisation de FREESTYLE LIBRE sur le temps passé en hypoglycémie ($< 70\text{mg/dL}$) par rapport à un groupe contrôle pratiquant l'autosurveillance glycémique capillaire. – Une étude contrôlée randomisée comparant chez 224 patients diabétiques de type 2 traités par insuline (étude REPLACE) le taux d'HbA1c à 6 mois dans le groupe FREESTYLE LIBRE par rapport au groupe contrôle pratiquant l'autosurveillance glycémique capillaire. |
| FREESTYLE LIBRE 2 Avis du 20/10/2020 ¹ | <p>Mesure du glucose interstitiel, en complément d'une autosurveillance glycémique chez les patients atteints d'un diabète de type 1 ou de type 2 (adultes et enfants âgés d'au moins 4 ans) traités par insulinothérapie intensifiée (par pompe externe ou ≥ 3 injections par jour).</p> | ASA de niveau IV // FREESTYLE LIBRE ⁷ , dispositif antérieur de la gamme | Données non spécifiques <ul style="list-style-type: none"> – Une méta-analyse d'études observationnelles ou contrôlées randomisées dont l'objectif était d'évaluer l'impact de FREESTYLE LIBRE sur la réduction de l'HbA1c à 2, 3 ou 4 mois, par rapport à la valeur de l'HbA1c à l'inclusion des patients, chez 1470 patients quelle que soit l'indication ; – Une méta-analyse d'études observationnelles ou contrôlées randomisées dont l'objectif était d'évaluer l'intérêt de la mesure du glucose interstitiel (mesure en continu ou avec FREESTYLE LIBRE) en terme de taux d'HbA1c chez les patients adultes diabétiques de type 2 quel que soit le traitement par rapport à un groupe contrôle. Les résultats relatifs à |

⁷ Radié en 2023 - Avis de la CNEDiMITS du 02/05/2023 relatif à FREESTYLE LIBRE, système flash d'autosurveillance du glucose https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDiMITS-7181_FREESTYLE_LIBRE_2%20mai%202023_7181_avis.pdf

| | | | |
|---|--|---|--|
| | | | <p>FREESTYLE LIBRE ont été obtenus à partir de données issues de 4 902 patients.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Une étude ouverte, contrôlée, randomisée comparant chez 101 patients adultes diabétiques de type 2 sous multi-injections, la satisfaction à 10 semaines sous FREESTYLE LIBRE par rapport à un groupe contrôle pratiquant l'autosurveillance glycémique par prélèvement capillaire ; – 8 études observationnelles non comparatives réalisées chez 139 à 3 182 patients diabétiques de type 1 ou de type 2 dont l'objectif était d'évaluer l'intérêt de FREESTYLE LIBRE en termes notamment de taux d'HbA1c, taux moyen passé en hypoglycémie ou satisfaction des patients. La durée de suivi était soit non renseignée, soit de 135 jours à 15 mois. – Un consensus d'expert ayant pour objectif de recueillir les avantages et inconvénients des alarmes de seuil de glucose des systèmes de mesure du glucose interstitiel à travers un panel de 14 experts <p>Données spécifiques</p> <p>Deux études de performance non publiées (protocole et rapport d'étude fournis) prospectives, non randomisées, multicentriques, évaluant sur 146 patients adultes et 139 patients âgés de 4 à 17 ans diabétiques de type 1 ou 2 traités par insulinothérapie, la performance en termes d'exactitude et de précision de FREESTYLE LIBRE 2 par rapport aux valeurs de glycémie veineuse et par prélèvement capillaire.</p> |
| <p>FREESTYLE LIBRE 2</p> <p>Avis du 18/10/2022⁸</p> | <p>Mesure du glucose interstitiel, en complément d'une autosurveillance glycémique, chez les patients diabétiques de type 2 (âgés d'au moins 4 ans) traités par insulinothérapie non intensifiées (< 3 injections par jour) dont l'équilibre glycémique est insuffisant (HbA1c ≥8%)</p> | <p>ASA de niveau V // Autosurveillance glycémique par lecteur de glycémie capillaire seul</p> | <p>Données non spécifiques</p> <ul style="list-style-type: none"> – Recommandations de l'Américian Diabetes Association (2022) – 5 études non comparatives réalisées à partir de bases de données médico-administratives ou avec une collecte rétrospective des données. Elles ont inclus entre 100 et 10 000 patients diabétiques adultes de type 2 traités sous insuline basale depuis 6 mois à 1 an, avec un taux d'HbA1c ≥8% et utilisant le système FREESTYLE LIBRE. La durée de suivi était de 3 mois à 2 ans. <p>Données spécifiques</p> <p>Aucune étude spécifique du système FREESTYLE LIBRE 2 dans l'indication retenue n'est disponible</p> |

⁸ Avis de la CNEDIMTS relatif à FREESTYLE LIBRE 2, système flash d'autosurveillance du glucose. HAS ; 2022 [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6882_FREESTYLE%20LIBRE%20218%20octobre%202022_\(6882\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6882_FREESTYLE%20LIBRE%20218%20octobre%202022_(6882)_avis.pdf)

4.1.1.2 Données non spécifiques

La demande repose sur 16 études non spécifiques. Parmi ces études, 14 n'ont pas été retenues, dont 10 réalisées avec le système FREESTYLE LIBRE qui n'est plus commercialisé (radié de la LPPR le 23/05/2023⁴) :

- Les études de Rose et al.⁹, Lameijer et al.¹⁰, Mustonen et al.¹¹, Riveline et al.¹², Guerci et al.¹³, Pieri et al.¹⁴ compte tenu du fait que l'objectif était d'évaluer l'intérêt de FREESTYLE LIBRE, et de la faible qualité méthodologique (étude observationnelle, absence de calcul du nombre de sujets nécessaires, absence de randomisation, critères de jugement non définis et/ou non hiérarchisés, absence de contrôle du risque alpha, nombreux patients perdus de vue en cours d'étude) ;
- L'étude de Jeyam et al.¹⁵ compte tenu du fait que l'objectif principal était d'évaluer la prévalence d'utilisation du système FREESTYLE LIBRE chez des patients diabétiques de type 1 en Ecosse ;
- L'étude de Bergenstal et al.¹⁶ compte tenu du fait que l'objectif était d'évaluer l'intérêt du système FREESTYLE LIBRE chez des patients diabétiques de type 2 insulinotraités, naïfs de tout système de mesure en continu du glucose interstitiel ;
- Les études de Oriot et al.¹⁷ et Conti et al.¹⁸ dont l'objectif était respectivement d'évaluer l'intérêt du passage de FREESTYLE LIBRE à FREESTYLE LIBRE 2 chez des adultes diabétiques de type 1, et d'évaluer l'efficacité et la sécurité du système FREESTYLE LIBRE 2 chez des patients diabétiques de type 2 sous insuline basale ou antidiabétiques oraux, compte tenu de la faible qualité méthodologie de l'étude (monocentrique/bicentrique, observationnelle, multiplicité des critères de jugement et absence de contrôle du risque alpha, absence de calcul du nombre de sujets nécessaires) ;
- L'étude de Deshmukh et al.¹⁹ compte tenu du fait que l'objectif de l'étude était de comparer l'intérêt du système FREESTYLE LIBRE selon l'âge des patients ;

⁹ Rose L, Klausmann G, Seibold A. Improving HbA1c control in type 1 or type 2 diabetes using flash glucose monitoring : a retrospective observational analysis in two german centres. *Diabetes Ther.* 2021 ; 363-372

¹⁰ Lameijer A, Fokkert M, Edens M, Gans R, Bilo H, van Dijk P. Two-year use of flash glucose monitoring is associated with sustained improvement of glycemic control and quality of life (FLARE NL 6). *BMJ Open Diab Res Care.* 2021

¹¹ Mustonen J, Rautiainen P, Lamidi M, Lavikainen P, Martikainen J, Laatikainen T. Marked improvement in A1C levels after initiation of intermittently scanned continuous glucose monitoring is maintained over 4 years in patients with type 1 diabetes. *Diabetes journals.* 2022

¹² Riveline J, Roussel R, Vlcaut E, de Pouvourville G, Detournay B, Emery C et al. Reduced rate of acute diabetes events with flash glucose monitoring is sustained for 2 years after initiation extended outcomes from the RELIEF study. *Diabetes technology & therapeutics.* 2022 ; 9.

¹³ Guerci B, Levrat-Guillen F, Vlcaut E, De Pouvourville G, Detournay B, Emery C et al. Reduced acuted diabetes events after Freestyle Libre System Initiation in people 65 years or older with type 2 diabetes on Intensive Insuline Therapy in France. *Diabetes technology & Therapeutics.* 2023 ; 5

¹⁴ Pieri B, Deshmukh H, Wilmot E, Choudhary P, Shah N, Gregory R et al. Impaired awareness of hypoglycaemia : prevalence and associated factors before and after Freestyle Libre use in the Association of British Clinical Diabetologists audit. *Diabetes obes metab.* 2022 ; 1-4

¹⁵ Jeyam A, Gibb F, McKnight J, O'Reilly J, Caparotta T et Höhn A. Flash monitor initiation is associated with improvements in HbA1c levels and DKA rates among people with type 1 diabetes in Scotland : a retrospective nationwide observational study. *Diabetologia.* 2022 ; 65 : 159-172

¹⁶ Bergenstal R, Kerr M, Roberts G, Souto D, Nabutovsky Y, Hirsch I. Flash CG Mis associated with reduced diabetes events and hospitalizations in insulin-treated type 2 diabetes. *Journal of the endocrine society.* 2021 ; 5 :1-9

¹⁷ Oriot P et Hermans M. Intermittent-scanned continuous glucose monitoring with low glucose alarms decreases hypoglycemia incidence in middle-aged adults with type 1 diabetes in real-life setting. *Journal of diabetes and its complications.* 2023

¹⁸ Conti M, Massari G, Meneghini E, Pasquino B, Agosti B, Chinotti F et al. Effectiveness and safety of the intermittently scanned continuous glucose monitoring system Freestyle Libre 2 in patients with type 2 diabetes treated with basal insulin or oral antidiabetic drugs : an observational, retrospective real-world study. *J Clin Med.* 2024 ; 23 : 642

¹⁹ Deshmukh H, Adeleke K, Wilmot E, Folwell A, Barnes D, Walker N et al. Clinical features of type 1 diabetes in older adults and the impact of intermittently scanned continuous glucose monitoring : An association of British clinical diabetologists study. *Diabetes Obes Metab.* 2024 ; 1-7

- L'étude de Bakker et al.²⁰ compte tenu du fait qu'il s'agit d'une analyse *ad hoc*, dont l'objectif était d'évaluer l'impact du système FREESTYLE LIBRE sur la dépression chez les personnes diabétiques ;
- L'étude de Leelarathna et al.²¹, dont l'objectif était de détailler les résultats par sous groupe (dont l'âge, l'HbA1c initiale, modalités de traitement) de l'étude de Leelarathna et al.²², évaluant l'effet du système FREESTYLE LIBRE 2 sur la glycémie chez des patients diabétiques de type 1 ;
- L'étude de Stimson et al.²³, dont l'objectif était d'évaluer l'impact sur les paramètres glycémiqques du changement d'un système FREESTYLE à FREESTYLE LIBRE 2 et compte tenu de la faible qualité méthodologique (étude non randomisée, critères de jugement multiples non hiérarchisés, absence de contrôle du risque alpha, absence de calcul du nombre de sujets nécessaires).

Avis de la HAS du 23/07/2024²⁴

| | |
|---|--|
| Indications | <p>Mesure du glucose interstitiel, en complément d'une autosurveillance glycémique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chez les patients atteints d'un diabète de type 1 ou de type 2 (adultes et enfants – âge selon les spécifications du marquage CE) traités par insulinothérapie intensifiée (par pompe externe ou ≥ 3 injections par jour) ; - Chez les patients diabétiques de type 2 (adultes et enfants – âge selon les spécifications du marquage CE) traités par insulinothérapie non intensifiée (< 3 injections par jour) dont l'objectif glycémique n'est pas atteint. <p>La 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)</p> |
| Stratégie de prise en charge et comparateurs | <p>Systèmes de mesure en continu du glucose interstitiel et le système <i>flash</i> d'autosurveillance du glucose, inscrits sur la LPPR</p> <p>Aucune amélioration du service attendu / rendu entre les systèmes en <i>stand alone</i></p> |
| Modalités de prescription et d'utilisation | <p>Prescription :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chez les patients diabétiques de type 1 ou de type 2, adultes et enfants (- âge selon les spécifications du marquage CE), traités par insulinothérapie intensifiée (par pompe externe ou ≥ 3 injections par jour) : la prescription initiale du système, ainsi que la prescription suivant la période d'essai, doivent être assurées par un diabétologue ou par un pédiatre expérimenté en diabétologie ; - Chez les patients diabétiques de type 2, adultes et enfants (- âge selon les spécifications du marquage CE), traités par insulinothérapie non intensifiée (< 3 injections par jour) dont l'équilibre glycémique n'est pas atteint : la prescription initiale du système, ainsi que la prescription suivant la période d'essai doivent être assurés par un médecin généraliste ou un diabétologue ou par un pédiatre expérimenté en diabétologie. <p>Phase d'initiation :</p> |

²⁰ Bakker J, Lameijer A, Guerrero J, Bilo H, van Dijk P. Commencement of flash glucose monitoring is associated with a decreased rate of depressive disorders among persons with diabetes (FLARE-NL7). *BMJ Open Diab Res Care*. 2022

²¹ Leelarathna L, Sutton C, Evans M, Neupane S, Rayman G, Lumley S. Intermittently scanned continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes : A subgroup analysis from the FLASH-UK study. *Diabetic medicine*. 2023

²² Leelarathna L, Evans M, Neupane S, Rayman G, Lumley S, Cranston I. Intermittently scanned continuous glucose monitoring for type 1 diabetes. *NEJM*. 2022

²³ Stimson R, Dover A, Strachan M, Wright R, Forbes S, Gibb. Changes in continuous glucose monitoring metrics and predictors of improvement 12 months after conversion from Freestyle Libre to Freestyle Libre 2. *Diabetic Medicine*. 2023

²⁴ Révision de catégories homogènes de dispositifs médicaux. Systèmes de mesure du glucose interstitiel, couplés ou non à une pompe à insuline, et systèmes de boucle semi-fermée pour la gestion automatisée du diabète. HAS ; 2024 <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-09/avis.pdf>

Avant prescription à long terme, une période d'essai d'une durée d'un mois à 3 mois pour tout patient candidat au système doit permettre de sélectionner les patients capables d'utiliser le système et de porter le capteur.

Pour les patients non autonomes quelle qu'en soit la raison (âge, état cognitif, etc), le système peut être utilisé par l'entourage proche (parents ou aidants) ou professionnels infirmiers.

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

À l'issue de cette période d'essai, une évaluation par le médecin prescripteur doit être effectuée afin d'envisager ou non la poursuite d'utilisation du système.

Cette évaluation est fondée 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) ou biologique (HbA1c).

Renouvellement après la phase d'initiation

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

Education spécifique du patient ou de son entourage

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

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

Modalités de prise en charge :

Lors de la période d'essai, les modalités de prise en charge du système devront permettre la mise à disposition, dans le cadre d'une prescription de courte durée, des éléments du système : capteur, transmetteur (durée de port selon les spécifications du marquage CE), récepteur (optionnel).

Après la période d'essai, les modalités de prise en charge du système devront permettre la mise à disposition, dans le cadre d'une prescription de longue durée, des éléments du système.

Le nombre total de capteurs à prendre en charge par an et par patient est limité à 36 capteurs (pour un capteur d'une durée de 10 jours) et 26 capteurs (pour un capteur d'une durée de 14 jours).

Si le patient ne possède pas de smartphone permettant l'installation de l'application du système, le distributeur devra mettre à disposition du patient un terminal bloqué, c'est-à-dire ne permettant pas de passer d'appel, et sur lequel l'application aura été installée. La prise en charge est assurée pour une attribution tous les 4 ans.

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

Modalités d'utilisation

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

- Lorsque les symptômes ne correspondent pas au résultat du système,
- Ou lorsque le système n'est pas en mesure de fournir des lectures de glucose interstitiel.

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

Aucune maintenance préventive n'est nécessaire pour le système.

Modalités de délivrance :

Pour être pris en charge, les dispositifs (récepteur (optionnel), et capteurs, +/- transmetteurs) ne peuvent être distribués que par le réseau des pharmaciens d'officine. Il ne peut y avoir de prise en charge des dispositifs achetés sur internet.

Conditions d'élimination / recyclage :

Les conditions de recyclage dépendent des systèmes et doivent être précisées pour chaque composant du système (applicateur du capteur permettant son insertion, capteur, transmetteur, récepteur). Le patient doit avoir à sa disposition lors de la délivrance du système, un nombre suffisant de boîte de recyclage (- ou d'enveloppes à bulles préaffranchies, selon les systèmes) mises à disposition gratuitement aux patients (- nombre de boîtes de recyclage à préciser, selon les recommandations du distributeur). L'organisme DASTRI est chargé de la collecte des boîtes de recyclage auprès des pharmacies d'officine et assure le recyclage.

IRM compatibilité

Le capteur du système doit être retiré avant une IRM.

Prestation

Aucune prestation associée à l'utilisation de ces systèmes en *stand alone*.

Etude de Leelarathna et al.²²

Il s'agit d'une étude avec collecte prospective des données, multicentrique (7 centres au Royaume Uni), en ouvert, contrôlée, randomisée dont l'objectif était d'évaluer l'effet du système FREESTYLE LIBRE 2 sur la glycémie chez des patients diabétiques de type 1, par rapport à l'autosurveillance glycémique capillaire seule, après 24 semaines de suivi.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patients âgés d'au moins 16 ans ;
- Diabétiques de type 1 depuis au moins 1 an ;
- HbA1c de 7,5 à 11% ;
- Traités par insulinothérapie intensifiée, par injection sous cutanée continue ou multi-injections.

Les patients ayant utilisés un système de mesure en continu du glucose interstitiel pendant plus de 4 semaines au cours des 12 semaines avant le début de l'étude étaient exclus.

Les patients étaient randomisés (ratio 1:1) dans le groupe utilisant le système FREESTYLE LIBRE 2 ou dans le groupe réalisant uniquement des glycémies capillaires (ASG).

Le critère de jugement principal était le taux d'HbA1c à 24 semaines après randomisation.

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

- Pourcentage de temps passé dans la cible (TIR : 70 - 180mg/dL)
- Pourcentage de temps passé en hypoglycémie (TBR) <70mg/dL
- Pourcentage de temps passé en hyperglycémie (TAR) >180mg/dL
- Pourcentage de temps passé en hyperglycémie (TAR) >250mg/dL

Le nombre de sujets nécessaires étaient de 128 participants.

Au total, 185 participants ont été inclus dans l'étude, et 156 ont été randomisés (78 dans le groupe FREESTYLE LIBRE 2, 78 dans le groupe ASG).

Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont indiqués dans le tableau ci-dessous :

| | Groupe FREESTYLE LIBRE 2 (n=78) | Groupe ASG (n=78) |
|-------------------------------------|---------------------------------|-------------------|
| Âge, moyenne±SD | 44±14 ans | 44±15 ans |
| Durée du diabète, moyenne±SD | 20±12 | 23±13 |
| HbA1c %, moyenne±SD | 8,7±0,9 | 8,5±0,8 |
| - 7,5 à 9,0%, n(%) | - 58 (74%) | - 59 (76%) |
| - >9,0 à 11%, n(%) | - 20 (26%) | - 19 (24%) |

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

Résultats

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

| | Groupe FREESTYLE LIBRE 2 (n=78) | | Groupe ASG (n=78) | | Différence moyenne ajustée ou OR entre les groupes (IC _{95%}) |
|---|---------------------------------|-----------------------------------|-------------------|-----------------------------------|---|
| | Initial (N=78) | 24 semaines (N=72 ²⁵) | Initial (N=78) | 24 semaines (N=69 ²⁶) | |
| Critère de jugement principal | | | | | |
| HbA1c %, moyenne±SD | 8,7±0,9 | 7,9±0,8 | 8,5±0,8 | 8,3±0,9 | -0,5 (-0,7 ; -0,3), p<0,001 |
| Critères de jugement secondaires | | | | | |
| Changement de l'HbA1c // baseline, moyenne±SD | NA | - 0,8±0,8 | NA | -0,2±0,6 | -0,5 (-0,7 ; 0,3) |
| TIR (70-180mg/dL) %, moyenne±SD | 42,8±13,3 | 52,1±15,9 | 45,5±14,2 | 45,2±16,7 | -9,0 (4,7 ; 13,3) |
| TBR < 70mg/dL %, moyenne±SD | 7,0±6,2 | 3,5±3,6 | 6,6±5,4 | 6,5±5,9 | -3,0 (-4,5 ; -1,4) |
| TAR > 180 mg/dL %, moyenne±SD | 50,2±16,8 | 44,5±17,3 | 48,0±16,5 | 48,3±19,9 | -6,0 (-11,0 ; -0,9) |
| TAR >250 mg/dL %, moyenne±SD | 23,7±14,9 | 15,8±12,3 | 21,8±14,9 | 21,0±15,5 | -6,5 (-10,5 ; -2,6) |

Concernant les événements indésirables, 87% des participants du groupe FREESTYLE LIBRE 2 et 85% du groupe ASG n'ont présenté aucun événement indésirable. 2 participants du groupe ASG ont présenté une hypoglycémie sévère, 2 participants ont développé une cétose et 1 patient du groupe FREESTYLE LIBRE 2 a présenté une acidocétose diabétique.

Cette étude présente des limites, notamment méthodologiques, dont la multiplicité des critères de jugement secondaires, l'absence de contrôle du risque alpha et la courte durée de suivi, qui limitent l'interprétation des résultats. Par ailleurs, certains groupes de patients n'ont pas été inclus dans l'étude (patients présentant des épisodes récurrents d'hypoglycémie et/ou ne se rendant pas compte des hypoglycémies).

Etude de Lameijer et al.²⁷

Il s'agit d'une étude observationnelle, avec collecte rétrospective des données, multicentrique dont l'objectif était d'évaluer l'impact de l'utilisation des systèmes flash d'autosurveillance du glucose FREESTYLE LIBRE et FREESTYLE LIBRE 2 sur les paramètres glycémiques, chez des patients diabétiques de type 1 et 2.

Les données ont été collectées d'après une base de données répertoriant les patients utilisateurs des systèmes en Europe, sur la période de 2014 à 2021²⁸. Les systèmes flash utilisés étaient les systèmes FREESTYLE LIBRE et FREESTYLE LIBRE 2.

²⁵ 2 participants ont cessé d'utiliser le système FREESTYLE LIBRE 2,

²⁶ 8 participants ont acheté un système flash d'autosurveillance du glucose interstitiel

²⁷ Lameijer A, Bakker J, Kao K, Xu Y, Gans R, Bilo H et al. Real-life 24-weeks changes in glycemic parameters among European users of flash glucose monitoring with type 1 and 2 diabetes and different levels of glycemic control. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2023

²⁸ Les données prises en compte étaient uniquement collectées par le biais de l'appareil de lecture spécifique au capteur, et non par le biais de l'application smartphone. Lorsqu'un lecteur était connecté à un logiciel informatique personnel, la mémoire de 90 jours du lecteur a été dépersonnalisée et téléchargée dans la base de données. Le logiciel comprend un accord selon lequel des données dépersonnalisées seront collectées à chaque connexion du lecteur au logiciel. Dans la base de données, des informations anonymisées sur l'utilisation des dispositifs de balayage, des capteurs connectés et l'adresse IP du pays ont été collectées. En 2019, des informations supplémentaires sur la catégorie d'âge (n'incluant que les sujets âgés de 18 ans ou plus), le sexe, le

Les critères d'inclusion dans l'étude étaient les suivants :

- Patients de plus de 18 ans ;
- Patients ayant complété un questionnaire d'information²⁹ ;
- Patients ne répondant pas aux objectifs glycémiques ;
- Patients diabétiques de type 1 traités par insulinothérapie basale-bolus (multi-injections ou injection sous cutanée continue), ayant utilisé consécutivement 12 capteurs de glucose interstitiel ;
- Patients diabétiques de type 2, traités par insulinothérapie basale-bolus (multi-injections ou injection sous cutanée continue), insuline basale ou non-insulinotraités ayant utilisé consécutivement 12 capteurs.

Aucun critère de non inclusion n'était défini.

Le critère de jugement principal était la différence de temps passé dans la cible (TIR) entre le 1er et le 12ème capteur, soit après 24 semaines d'utilisation du système.

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

- Changement de l'HbA1c ;
- Temps passé en hyperglycémie (TAR) >180mg/dL ;
- Temps passé en hyperglycémie sévère >250mg/dL ;
- Temps passé en hypoglycémie (TBR) <70mg/dL ;
- Temps passé en hypoglycémie sévère <54mg/dL.

Les critères de jugement étaient analysés selon 4 sous-groupes prédéfinis :

- Groupe T1DM : Patients diabétiques de type 1 traités par insulinothérapie basale-bolus (multi-injections ou injection sous cutanée continue) ;
- Groupe T2DM basale-bolus : Patients diabétiques de type 2 traités insulinothérapie basale-bolus (multi-injections ou injection sous cutanée continue) ;
- Groupe T2DM basale : Patients diabétiques de type 2 traités par insulinothérapie basale ;
- Groupe T2DM non insulinotraités : Patients diabétiques de type 2 non insulinotraités.

Puis, au sein de ces 4 groupes de traitement, des analyses de sous-groupes selon le contrôle glycémique des patients à l'inclusion :

- Temps passé dans la cible (TIR 70-180mg/dL) < 70%
- Temps passé en hypoglycémie (TBR <70mg/dL) > 4%
- Temps passé en hyperglycémie (TAR >180mg/dL) > 25%

Au total, 3 722 patients ont été inclus dans l'étude, dont 1 909 diabétiques de type 1 et 1 813 diabétiques de type 2.

Résultats

Les résultats relatifs aux critères de jugement par sous groupe sont rapportés ci-dessous.

| | TIR à l'inclusion < 70% | | TAR à l'inclusion >180mg/dL > 25% | | TBR à l'inclusion <70mg/dL > 4% | |
|-------------|-------------------------|-------------|-----------------------------------|-------------|---------------------------------|-------------|
| | Inclusion | 24 semaines | Inclusion | 24 semaines | Inclusion | 24 semaines |
| T1DM | | | | | | |

type de diabète, la durée du diabète, le traitement du diabète et les complications micro et macro vasculaires ont été obtenues par le biais d'un questionnaire en ligne facultatif.

²⁹ Questionnaire transmis en 2019 aux patients de la base de données, afin d'obtenir des informations complémentaires sur la catégorie d'âge, le genre, le type de diabète, la durée du diabète, les traitements, et les complications micro et macrovasculaires.

| | TIR à l'inclusion < 70% | | TAR à l'inclusion >180mg/dL > 25% | | TBR à l'inclusion <70mg/dL > 4% | |
|----------------------------------|-------------------------|-------|-----------------------------------|-------|---------------------------------|------|
| | | | | | | |
| Nombre de patients | 1 195 | 1 195 | 1 122 | 1 122 | 880 | 880 |
| TIR (%) | 53,5 | 57,3 | 53,3 | 57,1 | 64,7 | 65,7 |
| HbA1c (%) | 7,6 | 7,4 | 7,7 | 7,5 | 6,6 | 6,7 |
| TBR <54mg/dL (%) | 1,2 | 0,7 | 0,9 | 0,5 | 2,6 | 1,8 |
| TBR <70mg/dL (%) | 4,1 | 3,7 | 3,2 | 2,9 | 8,5 | 6,6 |
| TAR >180mg/dL (%) | 40,6 | 37,1 | 42,6 | 38,5 | 25,4 | 25,8 |
| TAR >250mg/dL (%) | 13,8 | 11,6 | 14,5 | 12,0 | 7,5 | 6,8 |
| T2DM basale-bolus | | | | | | |
| Nombre de patients | 588 | 588 | 667 | 667 | NR | NR |
| TIR (%) | 51,7 | 61,0 | 54,4 | 62,6 | NR | NR |
| HbA1c (%) | 7,9 | 7,5 | 7,9 | 7,5 | NR | NR |
| TBR <54mg/dL (%) | 0,2 | 0,0 | 0,1 | 0,0 | NR | NR |
| TBR <70mg/dL (%) | 0,9 | 0,7 | 0,8 | 0,5 | NR | NR |
| TAR >180mg/dL (%) | 46,3 | 37,2 | 44,4 | 35,9 | NR | NR |
| TAR >250mg/dL (%) | 13,6 | 9,4 | 12,4 | 8,8 | NR | NR |
| T2DM Basale | | | | | | |
| Nombre de patients | 70 | 70 | 82 | 82 | NR | NR |
| TIR (%) | 48,6 | 60,7 | 52,2 | 62,2 | NR | NR |
| HbA1c (%) | 8,2 | 7,6 | 8,0 | 7,6 | NR | NR |
| TBR <54mg/dL (%) | 0,2 | 0,0 | 0,1 | 0,0 | NR | NR |
| TBR <70mg/dL (%) | 0,8 | 0,4 | 0,2 | 0,2 | NR | NR |
| TAR >180mg/dL (%) | 49,7 | 37,6 | 46,5 | 36,4 | NR | NR |
| TAR >250mg/dL (%) | 16,0 | 10,1 | 14,1 | 9,5 | NR | NR |
| T2DM non insulino-traités | | | | | | |
| Nombre de patients | 21 | 21 | 31 | 31 | NR | NR |
| TIR (%) | 52,7 | 72,2 | 59,1 | 70,6 | NR | NR |
| HbA1c (%) | 7,9 | 7,1 | 7,7 | 7,2 | NR | NR |
| TBR <54mg/dL (%) | 0,1 | 0,0 | 0,1 | 0,0 | NR | NR |
| TBR <70mg/dL (%) | 0,7 | 0,0 | 0,5 | 0,0 | NR | NR |
| TAR >180mg/dL (%) | 45,3 | 27,0 | 40,0 | 28,8 | NR | NR |
| TAR >250mg/dL (%) | 10,7 | 4,5 | 8,0 | 5,9 | NR | NR |

Les limites méthodologiques de cette étude sont les suivantes : critères de jugement secondaires non hiérarchisés, analyses en sous-groupe sans contrôle du risque alpha, données manquantes pour les patients diabétiques de type 2 non insulino-traités avec un TBR <70mg/dL >4%. Par ailleurs, les résultats ne sont pas distingués entre les patients utilisant les systèmes FREESTYLE LIBRE et FREESTYLE LIBRE 2.

4.1.1.3 Données spécifiques

Aucune étude clinique spécifique au système FREESTYLE LIBRE 2 PLUS n'est fournie.

Les éléments de preuve s'appuient sur :

- Une comparaison des spécifications techniques du système FREESTYLE LIBRE 2 PLUS avec le système FREESTYLE LIBRE 2 ;
- Une étude de performance portant sur FREESTYLE LIBRE 2 PLUS, ayant évalué notamment la précision de ce système.

Comparaison technique des systèmes FREESTYLE LIBRE 2 PLUS et FREESTYLE LIBRE 2

FREESTYLE LIBRE 2 PLUS est une évolution du système FREESTYLE LIBRE 2 qu'il viendra, à terme, remplacer. Cette évolution par rapport au système FREESTYLE LIBRE 2 repose sur **le capteur** :

- La durée de port maximale du capteur FREESTYLE LIBRE 2 PLUS est de 15 jours après application et activation du capteur ;
- La précision du capteur FREESTYLE LIBRE 2 PLUS est améliorée par rapport à FREESTYLE LIBRE 2 ;
- Le capteur FREESTYLE LIBRE 2 PLUS est indiqué chez des enfants à partir de 2 ans ;
- L'absence d'interaction avec la vitamine C du capteur FREESTYLE LIBRE 2 PLUS.

Le tableau ci-dessous compare les spécificités techniques entre FREESTYLE LIBRE 2 et FREESTYLE LIBRE 2 PLUS.

| | FREESTYLE LIBRE 2 PLUS | FREESTYLE LIBRE 2 |
|--|---|---|
| Capteur | | |
| Indication du marquage CE | Mesure du glucose dans le liquide interstitiel chez les personnes (âgées de 2 ans et plus) atteintes de diabète sucré, y compris les femmes enceintes. | Mesure du glucose dans le liquide interstitiel chez les personnes (âgées de 4 ans et plus) atteintes de diabète sucré, y compris les femmes enceintes. |
| Durée de port du capteur | 15 jours | 14 jours |
| Résistance à l'eau du capteur | 30 minutes jusqu'à 1 mètre de profondeur | |
| Taille du capteur | 35 mm x 5 mm | |
| Poids du capteur | 5 grammes | |
| Mémoire tampon | 8 heures | |
| Précision du système (MARD³⁰) par rapport au test de référence YSI | 94,2% (8,2%) | 93,2% (9,2%) |
| Calibration | Pas de calibration nécessaire | |
| Alarmes | Alarmes optionnelles et déconnectables | |
| Interaction vitamine C | Non | Possible à des doses supérieures aux apports journaliers recommandés |
| Récepteurs compatibles | Lecteur FREESTYLE LIBRE 2 Application Freestyle LibreLink | |

³⁰ Différence absolue relative moyenne. Mesure la différence moyenne entre un dispositif de mesure et la méthode de référence à des niveaux de glucose normaux à élevés. Plus la valeur est faible, meilleure est la concordance entre le dispositif de mesure et la mesure de référence.

Etude de performance³¹

Il s'agit d'une étude non randomisée, simple bras, multicentrique (7 centres aux Etats-Unis), avec collecte prospective des données dont l'objectif était de caractériser les performances du capteur FREESTYLE LIBRE 2 PLUS par rapport aux mesures réalisées avec des tests de référence.

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patients âgés ≥ 2 ans ;
- Diabétiques de type 1 ou 2 ;
- Patients insulino-traités, par pompe à insuline ou multi-injections d'insuline quotidienne (au moins 3 injections/j) ;
- Acceptant de réaliser au moins 4 glycémies capillaires par jour lors du port du capteur au cours de l'étude.

Les principaux critères de non inclusion étaient les suivants :

- Patients de ≥ 11 ans ayant un historique d'ignorance d'hypoglycémie ;
- Patients de ≥ 11 ans ayant eu un épisode sévère d'hypoglycémie sévère nécessitant l'intervention d'un professionnel de santé au cours des 6 derniers mois ;
- Patients de ≥ 11 ans ayant eu un épisode d'acidocétose diabétique au cours des 3 derniers mois.

Une fois inclus, les patients se sont vus assigner entre 1 et 3 dates de visite en clinique. Au cours de la visite après l'inclusion (visite 2), les patients ont appliqué le capteur FREESTYLE LIBRE 2 PLUS. Lors des visites suivantes en clinique, des tests de référence étaient effectués³². Au cours de la dernière visite, le capteur FREESTYLE LIBRE 2 PLUS était retiré.

Les critères évalués au cours de cette étude étaient les suivants :

- La précision du capteur, indiquée par la similitude entre les résultats du système de mesure du glucose interstitiel rapportés par le lecteur et la glycémie plasmatique évaluée à l'aide des tests de référence YSI et par glycémie capillaire (BG)³³ ; la précision a été évaluée comme la proportion des lectures du système qui se situaient à $\pm 20\%$ de la valeur de référence pour les taux de glucose ≥ 80 mg/dL et à ± 20 mg/dL pour les taux de glucose < 80 mg/dL ;
- La sécurité du système : tous les événements indésirables des patients au cours de leur utilisation du capteur ont été enregistrés.

Le nombre de sujets nécessaire calculé était de 100 patients adultes et 100 patients pédiatriques.

Au total, 332 patients ont été inclus dans l'étude (dont 179 adultes et 153 enfants). Parmi ces patients, les données de 292 patients ayant effectué les deux tests de référence ont été analysées³⁴, et les données de 273 patients ayant effectué uniquement le test de référence YSI ont été analysées³⁵.

Les caractéristiques des patients inclus sont détaillées dans le tableau 2.

³¹ Rapport final d'étude. Clinical report for study protocol ADC-US-VAL-21206 : FREESTYLE LIBRE 2 Flash Glucose Monitoring System Accuracy Study. Abbott Diabetes Care. 12/02/2024

³² Glycémie capillaire (BG) réalisée approximativement toutes les 15 minutes pendant 4 heures ; prélèvement par cathéter veineux pendant environ 10 heures afin d'obtenir du sang veineux pour les mesures de référence YSI.

³³ Selon le demandeur, chez les enfants de 2 à 5 ans, seul le test de référence par glycémie capillaire était réalisé, le test de référence YSI nécessitant la pose d'un cathéter veineux, difficilement réalisable chez des enfants très jeunes.

³⁴ 33 patients n'ont pas rempli les critères d'inclusion, 6 patients ont été exclus avant l'application du capteur, 1 patient perdu de vue

³⁵ Parmi ces patients, 12 étaient des enfants de 2 à 5 ans, 6 patients de 6 à 17 ans ont manqué des visites à la clinique ou ont perdu leur capteur, et 1 patient a été perdu de vue

Tableau 2 Caractéristiques des patients

| | Adultes ≥18 ans (N=150) | Enfants 2 -17 ans (N=142) |
|--|-------------------------|---------------------------|
| Âge, moyenne±SD | 28,4±19,6 ans | |
| Durée du diabète, moyenne±SD | 13,9±12,7 ans | |
| Type de diabète | | |
| – DT1 | 128 | 109 |
| – DT2 | 22 | 33 |
| Utilisation d'une pompe à insuline, n(%) | 97 (64,7%) | 109 (76,8%) |
| HbA1c (%), moyenne±SD | 7,5±1,6 | 8,4±1,6 |
| Nombre d'injection d'insuline quotidiennes, moyenne±SD | 4,6±1,1 | 4,6±0,8 |
| Durée de l'insulinothérapie, moyenne±SD | 19,8±13,6 ans | 5,4±3,2 ans |

Résultats

Les résultats relatifs à la précision du système sont détaillés dans le tableau 3.

Tableau 3 Pourcentage de résultats dans l'intervalle ±20mg/dL / 20% par rapport au test de référence

| | Test de référence | % de résultats dans l'intervalle ±20mg/dL / 20% par rapport au test de référence (IC _{95%}) |
|-------------------------------|-------------------|---|
| Tous patients (N=292) | YSI | 94,2% (92,7 ; 95,3) |
| | BG | 87,7% (86,6 ; 88,8) |
| Adultes (N=150) | YSI | 94,2% (92,0 ; 95,5) |
| | BG | 89,1 (87,6 ; 90,9) |
| Enfants de 6 à 17 ans (N=130) | YSI | 94,0% (92,4 ; 96,2) |
| | BG | 86,3% (84,6) |
| Enfants de 2 à 5 ans (N=12) | BG | 86,6% (78,4 ; 90,6) |

Par ailleurs, la MARD³⁰ était de 8,2% et de 10,9% pour le FREESTYLE LIBRE 2 PLUS respectivement par rapport aux systèmes de référence YSI et BG, pour tous les sujets à la fin de la période de port (15 jours).

Concernant les résultats relatifs à la sécurité, 14 patients ayant porté un capteur ont déclaré avoir ressenti un effet indésirable lié au site d'application du capteur (soit 4,8% du total des patients). Au total, 22 effets indésirables au site d'application ont été signalés au cours de l'étude, tous d'intensité légère. Il s'agissait d'érythème (3,8%), d'ecchymoses (1,0%) et de rash (0,7%).

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

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

Matériorigilance

Le capteur FREESTYLE LIBRE 2 PLUS n'étant pas commercialisé, aucune donnée de matériorigilance n'est pas disponible en France.

Les données issues de la matériorigilance transmises par le demandeur concernent le capteur et le lecteur FREESTYLE LIBRE 2, et portent sur la période comprise entre 2020 et 2023.

| Année | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 |
|---|----------|---------------|---------------|----------------------------|
| Capteur FREESTYLE LIBRE 2 | | | | |
| Nombre total d'événements enregistrés (France/Europe/Monde) | 0/479/94 | 100/2159/2275 | 441/4648/5658 | 569/8701 |
| Typologie des événements | | | | |
| Lectures inférieures aux prévisions du capteur | 0/77/41 | 8/252/1090 | 49/330/2820 | 76/437/3817 |
| Lectures supérieures aux prévisions du capteur | 0/89/26 | 11/286/605 | 47/426/1223 | 97/716/2104 |
| Affichage d'un message | 0/0/0 | 46/0/0 | 200/0/0 | 220/0/0 |
| Alarmes | 0/90/0 | 3/314/27 | 18/556/80 | 25/633/147 |
| Décollement du capteur | 0/29/5 | 9/194/78 | 55/702/251 | 42/612/434 |
| Irritation au niveau du site d'insertion | 0/32/3 | 7/119/38 | 32/142/49 | 42/131/135 |
| Irritation liée à l'adhésif | 0/14/0 | 10/58/17 | 28/67/33 | 56/52/52 |
| Non déclenchement de l'inserteur | 0/0/0 | 2/0/0 | 8/0/0 | 3/0/0 |
| Problème d'insertion non spécifié | 0/0/0 | 3/0/0 | 2/0/0 | 8/0/0 |
| Lectures inférieures aux prévisions du capteur avec le lecteur | 0/0/0 | 1/0/0 | 2/0/0 | 0/0/0 |
| Erreur de capteur | 0/129 | 0/813 | 0/2253 | 0/2725 |
| Saignement après application du capteur | 0/4/0 | 0/19/0 | 0/28/0 | 0/16/0 |
| Lectures inconnues/non spécifiées du capteur | 0/2/0 | 0/9/6 | 0/21/11 | 0/29/36 |
| Feu, fumée, choc électrique, explosion | 0/0/2 | 0/0/10 | 0/0/22 | 0/0/45 |
| Résultats de lecture inattendus | 0/1/1 | 0/13/19 | 0/19/49 | 0/22/48 |
| Décès | 0/0/0 | 0/0/0 | 0/1/1 | 0/5/3 |
| Lecteur FREESTYLE LIBRE 2 | | | | |
| Nombre total d'événements enregistrés (France/Europe/Monde) | 0/55/1 | 16/206/110 | 96/335/243 | 188/361/3279 ³⁶ |
| Typologie des événements | | | | |
| Pas de puissance | 0/13/0 | 2/43/33 | 21/107/106 | 47/115/132 |
| Résultats de lecture inattendus | 0/1/0 | 6/21/7 | 15/13/7 | 18/6/15 |
| Erreur de capteur | 0/0/0 | 0/4/5 | 7/17/7 | 13/32/35 |
| Feu, fumée, choc électrique, explosion | 0/8/0 | 0/11/6 | 8/12/30 | 11/18/2927 |
| Décharge rapide de la batterie | 0/2/0 | 0/16/7 | 4/32/12 | 14/32/42 |

³⁶ Selon le demandeur, cette forte augmentation du nombre d'événements est liée à une erreur de manipulation/stockage par les patients, où les patients utilisaient le lecteur dans des conditions extrêmes de température. Une modification de la notice d'utilisation a été effectuée pour prévenir ce type d'incident, afin de préciser que la température de fonctionnement de l'adaptateur électrique est comprise entre 10 et 40°. Une mise en garde est également ajoutée dans la notice, précisant que « la température maximale de la surface du lecteur peut atteindre 47°. La température maximale de la surface de l'adaptateur électrique en charge peut atteindre 54°. Dans ces conditions, vous ne devez pas tenir le lecteur ou l'adaptateur électrique au-delà de 5 minutes ».

| Année | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 |
|--|--------|---------|---------|----------|
| Alarmes | 0/20/0 | 2/37/10 | 5/41/16 | 11/31/18 |
| Non démarrage du test après application de l'échantillon | 0/0/0 | 0/0/0 | 6/0/0 | 9/0/0 |
| Problème de batterie inconnue/non identifié | 0/1/0 | 1/5/1 | 6/11/14 | 6/14/16 |
| Non démarrage du lecteur après insertion de la bandelette | 0/0/0 | 1/0/0 | 0/0/0 | 7/0/0 |
| Pas de réponse après pression sur le bouton de démarrage | 0/1/0 | 0/8/0 | 0/16/0 | 0/16/0 |
| Lectures inférieures aux prévisions du système de mesure de la glycémie capillaire | 0/0/0 | 0/0/4 | 0/0/2 | 0/0/9 |
| Décès | 0/0/0 | 0/0/0 | 0/0/0 | 0/0/0 |

4.1.1.5 Bilan des données

Au total, aucune donnée clinique spécifique du système **FREESTYLE LIBRE 2 PLUS** dans les indications revendiquées n'est disponible. **FREESTYLE LIBRE 2 PLUS** est une évolution du système **FREESTYLE LIBRE 2** et est amené à le remplacer à terme. La comparaison des caractéristiques techniques montre plusieurs modifications ou améliorations substantielles par rapport à **FREESTYLE LIBRE 2**, parmi lesquelles : l'indication chez les enfants à partir de 2 ans, l'augmentation de la durée de port du capteur, l'amélioration de la précision du capteur.

Par ailleurs, malgré les limites des études retenues, les données non spécifiques fournies rapportent l'intérêt du système de génération antérieure **FREESTYLE LIBRE 2** par rapport à l'auto-surveillance glycémique capillaire seule chez les patients diabétiques de type 1 ou 2.

Aucune donnée comparant le système **FREESTYLE LIBRE 2 PLUS** aux autres systèmes de mesure du glucose interstitiel (systèmes flash et systèmes de mesure en continu) n'est disponible.

4.1.2 Place dans la stratégie diagnostique

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

L'équilibre glycémique représente le principal objectif de la prise en charge des patients diabétiques insulinorequérants, pour prévenir les complications vasculaires à long terme et éviter les complications métaboliques aiguës. Il repose sur le traitement pharmacologique et la surveillance de l'équilibre glycémique.

Le traitement pharmacologique du contrôle glycémique des patients diabétiques de type 1 et de type 2 insulinorequérants repose sur une insulinothérapie mimant la sécrétion physiologique du pancréas grâce à un schéma basal/bolus, obtenu soit par multi-injections, soit par pompe.

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

Chez ces patients, l'auto-surveillance 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 de glucose interstitiel à partir du capteur par scan (balayage du lecteur au-dessus du capteur)) tels que FREESTYLE LIBRE 2 PLUS.

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 ressenties³⁷.

En plus de cette autosurveillance quotidienne, un suivi systématique de l'équilibre glycémique par la mesure de l'HbA1c 2 à 4 fois par an est recommandé³⁸. L'objectif thérapeutique, concrétisé par une HbA1c cible, est adapté à la situation clinique de chaque patient (sujet âgé de 75 ans et plus, insuffisant rénal...)³⁹. La HAS recommande comme objectif glycémique une HbA1c < 7 ou 7,5% chez la plupart des patients diabétiques de type 2, tout en limitant les risques d'hypoglycémie et en respectant la qualité de vie des patients. Néanmoins, pour les personnes âgées dont l'état de santé est fragile, les patients avec une comorbidité grave avérée, une espérance de vie limitée (< 5 ans), des complications macrovasculaires évoluées ou avec insuffisance rénale chronique sévère ou terminale, l'objectif glycémique recommandé peut atteindre une HbA1c ≤ 8 voire 9%⁴⁰

La mesure en continu du glucose interstitiel permet le recueil de différents paramètres de suivi instantané de l'équilibre glycémique, notamment le temps passé dans l'intervalle thérapeutique ou time in range (TIR). Ce paramètre est un outil complémentaire à la mesure de l'HbA1c^{41,42,43} permettant l'optimisation du suivi glycémique du patient.

³⁷ Éducation à l'utilisation pratique et à l'interprétation de la Mesure Continue du Glucose : position d'experts français. Société Francophone du Diabète, 2017. https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/ressources/mmm_referentielmcg_ep11.pdf

³⁸ ALD n°8. Diabète de type 1 chez l'adulte. Actualisation 2014. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_419399/fr/ald-n8-diabete-de-type-1-chez-l-adulte

³⁹ 8 Référentiels bonnes pratiques actualisés. SFD paramédical, 2017. https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/ressources/reco_sfd_surveillance_glycemique_mars2017.pdf

⁴⁰ Fiche mémo. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Janvier 2013 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_synth_diabete_type_2_objectif_glycemique_messages_cles.pdf

⁴¹ 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.

⁴² 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.

⁴³ 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

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

FREESTYLE LIBRE 2 PLUS ne permet pas une substitution totale aux mesures de glycémies capillaires, le patient devant disposer d'un lecteur de glycémie capillaire dans certaines situations, en particulier en cas de discordance entre les symptômes et les résultats du système.

Conclusion sur l'intérêt du produit

La Commission constate l'absence de données cliniques spécifiques au système FREESTYLE LIBRE 2 PLUS.

Néanmoins, au vu des éléments disponibles relatifs à FREESTYLE LIBRE 2, la Commission estime que FREESTYLE LIBRE 2 PLUS a un intérêt diagnostique pour la mesure du glucose interstitiel, en complément d'une autosurveillance glycémique capillaire :

- Chez les patients diabétiques de type 1 ou de type 2, adultes et enfants ≥ 2 ans, traités par insulinothérapie intensifiée (par pompe externe ou ≥ 3 injections par jour) ;
- Chez les patients diabétiques de type 2, adultes et enfants ≥ 2 ans, traités par insulinothérapie non intensifiée (< 3 injections par jour) dont l'objectif glycémique n'est pas atteint.

Ce système n'est pas destiné à se substituer totalement à la mesure de la glycémie capillaire qui demeure recommandée, en complément à l'utilisation de FREESTYLE LIBRE 2 PLUS, notamment en cas d'indisponibilité ou de défaillance de l'un des composants (capteur ou lecteur) ou en cas de discordance entre les valeurs affichées et les symptômes.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

Le diabète est une pathologie grave de par les complications associées. Le traitement du diabète de type 1 et du diabète de type 2 insulino-requérant repose sur une insulinothérapie mimant la sécrétion physiologique du pancréas grâce à un schéma basal/bolus, obtenu soit par multi-injection, soit par pompe. L'objectif de ce traitement est d'approcher la normoglycémie afin de prévenir, à long terme, les complications dégénératives du diabète qui sont sources de handicaps, d'incapacités, d'altération de la qualité de vie et d'augmentation de la mortalité chez les personnes atteintes. À court terme, les complications aiguës du diabète sont des urgences métaboliques (malaises voire coma) par hyperglycémie et acidocétose ou par hypoglycémie. Un contrôle métabolique durablement obtenu est nécessaire pour prévenir ces complications. La HAS recommande comme objectif thérapeutique une HbA1c < 7 ou 7,5% dans le diabète de type 1⁴⁴ et la plupart des patients diabétiques de type 2⁴⁵, tout en limitant les risques d'hypoglycémie et en respectant la qualité de vie des patients.

Le diabète est une maladie grave en raison des complications qui peuvent survenir. Le contrôle métabolique de la glycémie est donc essentiel.

⁴⁴ 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

⁴⁵ Fiche mémo. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Janvier 2013 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_synth_diabete_type_2_objectif_glycemique_messages_cles.pdf

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

En 2023, la prévalence du diabète, estimée à partir de la base de données THIN⁴⁶, était de plus de 4,5 millions de patients (4 529 164 patients). Parmi ces patients, les patients de moins de 18 ans représentaient 32 740 enfants diabétiques, soit 0,7% de la population diabétique suivie par des médecins généralistes libéraux⁴⁷.

Les patients ayant un diabète de type 2 (DT2) représentaient plus de 4,2 millions de patients (4 208 221 patients), soit 93% des patients diabétiques. Parmi ces patients, les enfants de moins de 18 ans représentaient moins de 0,3% des patients DT2, soit 11 395 enfants diabétiques de type 2⁴⁸. Parmi l'ensemble des patients diabétiques de type 2, 39,8% avaient un taux d'HbA1c au-dessus de 7% et 17% au-dessus de 8%. Les patients diabétiques de type 2 traités par insulinothérapie représenteraient 15,6% des patients diabétiques de type 2, soit 656 546 patients insulino-traités.

La prévalence du diabète de type 1 (DT1) était de 320 943 patients soit 7% des patients diabétiques. Parmi ces patients, les patients de moins de 18 ans représentaient 6,7% de la population DT1, soit 21 345 enfants diabétiques de type 1. Les patients entre 0 et 7 ans représentaient 1,2% des DT1, soit 3 900 patients. Parmi l'ensemble des patients diabétiques de type 1, 64,8% avaient une HbA1c au-dessus de 7% et 35,3% au-dessus de 8%.

4.2.3 Impact

FREESTYLE LIBRE 2 PLUS répond à un besoin déjà couvert. Cinq autres dispositifs de mesure en continu du glucose interstitiel et systèmes flash utilisés en *stand alone* sont inscrits sur la LPPR^{2,49,50,51,52}.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de la fréquence et de la gravité du diabète et de l'intérêt de diminuer les complications associées, la Commission considère que le système FREESTYLE LIBRE 2 PLUS a un intérêt de santé publique.

⁴⁶ La base de données THIN de la société GERS DATA est un observatoire de médecins libéraux (généralistes et spécialistes) sur le suivi longitudinal de la prise en charge des patients en ville. Elle repose sur un recueil, en temps réel, de l'ensemble des consultations effectuées par les médecins généralistes. Seul le panel des médecins généralistes (2 000 médecins) a été utilisé dans l'analyse. Les données relatives aux patients sélectionnés ont été extrapolées en utilisant la population standardisée par âge et sexe de l'INSEE. Il est à noter que ce chiffre est sous-estimé car il ne prend pas en compte les patients diabétiques suivis par un médecin endocrinologue de ville ou suivis en milieu hospitalier.

⁴⁷ Assurance maladie. Diabète [En ligne]. Paris: CNAM; 2024. https://data.ameli.fr/pages/pathologies/?refine.patheo_niv1=Diab%C3%A8te

⁴⁸ Ces résultats peuvent inclure le diabète néonatal et le diabète de type MODY.

⁴⁹ Arrêté du 17 novembre 2020 portant inscription du système de mesure en continu du glucose DEXCOM G6 de la société Dexcom International Limited 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 20/11/2020 https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/texte_jo/JORFTEXT000042539214

⁵⁰ Arrêté du 27 juillet 2023 portant inscription du système de mesure en continu du glucose interstitiel DEXCOM ONE de la société DEXCOM International Limited 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 <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000047911730>

⁵¹ Arrêté du 17 octobre 2022 portant inscription du 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 <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000046442145>

⁵² Arrêté du 11 septembre 2024 portant inscription du système de mesure en continu du glucose interstitiel DEXCOM ONE + de la société DEXCOM 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 13/09/2024 <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000050212675>

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 l'inscription de FREESTYLE LIBRE 2 PLUS 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 :

Mesure du glucose interstitiel, en complément d'une autosurveillance glycémique :

- Chez les patients atteints d'un diabète de type 1 ou de type 2 (adultes et enfants ≥ 2 ans) traités par insulinothérapie intensifiée (par pompe externe ou ≥ 3 injections par jour) ;
- Chez les patients diabétiques de type 2 (adultes et enfant ≥ 2 ans) traités par insulinothérapie non intensifiée (< 3 injections par jour) dont l'objectif glycémique n'est pas atteint.

La 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).

5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

5.1 Spécifications techniques minimales

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

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

Prescription

- Chez les patients diabétiques de type 1 ou de type 2, adultes et enfants ≥ 2 ans, traités par insulinothérapie intensifiée (par pompe externe ou ≥ 3 injections par jour) : la prescription initiale du système, ainsi que la prescription suivant la période d'essai, doivent être assurées par un diabétologue ou par un pédiatre expérimenté en diabétologie ;
- Chez les patients diabétique de type 2, adultes et enfants ≥ 2 ans, traités par insulinothérapie non intensifiée (< 3 injections par jour) dont l'équilibre glycémique n'est pas atteint : la prescription initiale du système, ainsi que la prescription suivant la période d'essai doivent être assurées par un médecin généraliste ou un diabétologue ou par un pédiatre expérimenté en diabétologie.

Phase d'initiation

Avant prescription à long terme, une période d'essai d'une durée d'un mois à 3 mois pour tout patient candidat au système doit permettre de sélectionner les patients capables d'utiliser le système et de Reporter le capteur.

Pour les patients non autonomes quelle qu'en soit la raison (âge, état cognitif, etc.), le système peut être utilisé par l'entourage proche (parents ou aidants) ou professionnels infirmiers.

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

A l'issue de cette période d'essai, une évaluation par le médecin prescripteur doit être effectuée afin d'envisager ou non la poursuite d'utilisation du système.

Cette évaluation est fondée 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) ou biologiques (HbA1c).

Renouvellement après la phase d'initiation

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

Education spécifique du patient ou de son entourage

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

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

Modalités de prise en charge

Le système FREESTYLE LIBRE 2 PLUS comprend le lecteur de glycémie capillaire FREESTYLE LIBRE 2. Sa prise en charge exclut celle d'un autre lecteur de glycémie capillaire.

Lors de la période d'essai, les modalités de prise en charge du système FREESTYLE LIBRE 2 PLUS devront permettre la mise à disposition, dans le cadre d'une prescription du courte durée, des éléments du système : capteur (durée de port : 15 jours), lecteur (optionnel).

Après la période d'essai, les modalités de prise en charge du système FREESTYLE LIBRE 2 PLUS devront permettre la mise à disposition, dans le cadre d'une prescription de longue durée, des éléments du système.

Le nombre total de capteurs à prendre en charge par an et par patient est déterminé selon la longévité prévisionnelle des capteurs prise en charge. Elle est limitée à 24 capteurs (pour un capteur d'une durée de 15 jours).

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

Modalités d'utilisation

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

- lorsque les symptômes ne correspondent pas au résultat du système FREESTYLE LIBRE 2 PLUS,
- ou lorsque le patient suspecte que le résultat pourrait être inexact,
- ou lorsque le système n'est pas en mesure de fournir des lectures de glucose interstitiel.

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

Modalités de délivrance

Pour être pris en charge, le dispositif FREESTYLE LIBRE 2 PLUS (lecteur optionnel et capteurs) ne peut être distribué que par le réseau des pharmaciens d'officine. Il ne peut y avoir de prise en charge des dispositifs achetés sur internet.

Conditions d'élimination / Recyclage

Les patients peuvent recycler leurs capteurs en les insérant dans une enveloppe à bulles préaffranchie, mise à disposition gratuitement. Cette enveloppe peut contenir la consommation annuelle en capteurs du patient (24 capteurs) et est envoyée par la poste une fois par an. La demande d'enveloppe s'effectue depuis le site <https://www.freestyle.abbott/fr-fr/> ou via le service client (numéro vert gratuit).

L'appliqueur du capteur est éliminé dans des boîtes de recyclage mises à disposition gratuitement des patients. L'organisme DASTRI est chargé de la collecte des boîtes et assure le recyclage des appliqueurs de capteurs.

IRM compatibilité

Le capteur du système doit être retiré avant une IRM.

6. Amélioration du Service attendu (ASA)

6.1 Comparateurs retenus

Systèmes de mesure en continu du glucose interstitiel et le système flash d'autosurveillance du glucose, inscrits sur la LPPR.

6.2 Niveau d'ASA

Aucune donnée comparative ne permet de démontrer une amélioration clinique de FREESTYLE LIBRE 2 PLUS dans l'indication retenue, par rapport à d'autres dispositifs de mesure en continu du glucose interstitiel et système flash d'autosurveillance du glucose.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service attendu (ASA V) de FREESTYLE LIBRE 2 PLUS par rapport aux systèmes de mesure en continu du glucose interstitiel et le système flash d'autosurveillance du glucose, inscrits sur la LPPR.

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

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

8. Population cible

La population cible est celle :

- Des patients diabétiques de type 1 ou de type 2 (adultes et enfants \geq 2ans) traités par insulinothérapie intensifiée (par pompe externe ou \geq 3 injections par jour), en complément d'une autosurveillance glycémique ;
- Des patients diabétiques de type 2 (adultes et enfants \geq 2ans) traités par insulinothérapie non intensifiée ($<$ 3 injections par jour) dont l'équilibre glycémique n'est pas atteint, en complément d'une autosurveillance glycémique.

Son estimation est habituellement réalisée en prenant en compte, d'une part, les données épidémiologiques relatives aux pathologies visées par l'emploi de ces dispositifs et, d'autre part, leur place dans la stratégie diagnostique.

En l'absence de données épidémiologique spécifiques aux indications retenues, la population cible ne peut être estimée.

La population cible des patients diabétiques de type 1 ou de type 2 traités par insulinothérapie intensifiée (par pompe externe ou \geq 3 injections par jour) peut être approchée à partir des données de la population rejointe des patients traités par pompe à insuline ou traités par multi-injections selon un schéma thérapeutique associant une insuline basale à au moins un type d'insuline rapide ou prémix. Celle-ci avait été estimée en 2020 à 500 000 patients dans l'avis de la CNEDiMTS relatif à FREESTYLE LIBRE 2¹. L'analyse de la base de données THIN estime cette population à 414 205 en 2023²⁴.

La population cible des patients diabétiques de type 2 traités par insulinothérapie avec une HbA1c au dessus de 8% a été estimée à 102 000 patients dans l'avis de la CNEDiMTS relatif à FREESTYLE LIBRE 2¹. Ces données avaient été estimées à partir du nombre de patients diabétiques de type 2 traités par insulinothérapie (678 000 patients) et les données françaises disponibles qui avaient estimé à 15% les patients de type 2 avec une HbA1c au-dessus de 8%⁵³. L'analyse de la base de données THIN estime en 2023 le nombre de patients diabétiques de type 2 traités par insulinothérapie à 656 546. Le nombre de patients diabétiques de type 2 traités par insuline avec une taux d'HbA1c $>$ 7% est estimé 64,5% de ces patients, soit 424 472 patients. Parmi ces patients, l'analyse de la base de données THIN n'a pas permis d'identifier le nombre de patients diabétiques de type 2 traités par insulinothérapie non intensifiée ($<$ 3 injections par jour)²⁴.

En l'absence de données épidémiologique françaises spécifiques aux indications retenues, la population cible ne peut être estimée. Au vu des données disponibles, la population :

- **de patients diabétiques de type 1 ou de type 2 traités par insuline basale associée à au moins une insuline rapide ou prémix est estimée en 2023 à 415 000 patients ;**
- **de patients diabétiques de type 2 traités par insulinothérapie avec une HbA1c au-dessus de 7% est estimée à 424 000 patients.**

⁵³ Druet C, Bourdel-Marchasson I, Weill A, Eschwege E, Penfornis A, Fosse S, et al. Le diabète de type 2 en France : épidémiologie, évolution de la qualité de la prise en charge, poids social et économique. Entred 2007. La Presse Médicale 2013;42(5):830-8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2013.02.312>