

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****INSUJET****Systeme d'injection d'insuline sans aiguille**

Inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 6 mai 2025

Faisant suite à l'examen du 8 avril 2025, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 6 mai 2025.

Demandeur : SOL MILLENIUM France (France)

Fabricant : European Pharma Group B.V (Pays-Bas)

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

L'essentiel

Indications revendiquées	<p>« L'insulinothérapie peut être utilisée chez les patients, adultes et enfants ≥ 6 ans suivants :</p> <ul style="list-style-type: none">– Patients diabétiques de type 1 ;– Patients diabétiques de type 2 traités sous insuline pour optimiser le contrôle glycémique ou en cas de déséquilibre glycémique ;– Patients ayant un diabète gestationnel traité par insuline. »
Service Attendu (SA)	Insuffisant
Données analysées	<p>Données non spécifiques</p> <ul style="list-style-type: none">– Une étude monocentrique avec recueil prospectif des données, en ouvert, randomisée, en cross over ayant évalué l'excursion glycémique de l'administration préprandiale d'insuline par le système INSUJET V3 et par stylo à un insuline conventionnel, chez 10 patients diabétiques de type 1, sur une période de 2 jours ;– Une étude monocentrique, avec recueil prospectif des données, en double aveugle, randomisée, en cross-over, ayant évalué la pharmacologie de l'insuline injectée par le système INSUJET V3 chez 20 patients diabétiques de type 1 et de type 2 insulino-réquerants, sur une période de 2 jours ;– Une étude avec recueil prospectif des données, monocentrique, en ouvert, randomisée, en cross-over, ayant évalué si l'injection d'insuline par le système INSUJET V3 permet de corriger plus rapidement une

hyperglycémie par rapport à l'injection d'insuline par stylo conventionnel chez 24 patients diabétiques de type 1 ou de type 2, en surpoids ou obèses, sur une période de 2 jours.

Avis 1 définitif

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	5
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 Actes et prestations associés	7
4. Service Attendu (SA)	7
4.1 Intérêt du produit	7
4.2 Intérêt de santé publique	16
4.3 Conclusion sur le Service Attendu (SA)	17

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
Injecteur portatif sans aiguille INSUJET V5 – Modèle S	Boite unitaire	SIN002E2
Injecteur portatif sans aiguille INSUJET V5 – Modèle M	Boite unitaire	SIN001E2
Buse et anneau de confort	Boite de 5 buses et 5 anneaux de confort	SIN005E2
Adaptateur de 3mL et porte cartouche	Boite de 5 adaptateurs de 3mL et 5 porte-cartouches	SIN006E2
Adaptateur de 10mL	Boite de 5 adaptateurs de 10mL	SIN007E2
Kit de démarrage complet – modèle S	Boite unitaire d'InsuJet V5 modèle S Boite de 5 buses et de 5 anneaux de confort Boite de 5 adaptateurs de 3mL et 5 porte-cartouches Etui de transport	SIN004E2
Kit de démarrage complet – Modèle M	Boite unitaire d'InsuJet Modèle M Boite de 5 buses et de 5 anneaux de confort Boite de 5 adaptateurs de 3mL et 5 porte-cartouche Boite de 5 adaptateurs de 10mL Etui de transport	SIN003E2

1.3 Conditionnement

Kits de démarrage

- Boite unitaire du dispositif d'administration INSUJET V5
- Boite de 5 buses et de 5 anneaux de confort
- Boite de 5 adaptateurs de 3mL et de 5 porte-cartouches
- Boite de 5 adaptateurs de 10mL
- Etui de transport
- Notice d'utilisation

Dispositif d'administration INSUJET V5

Boite unitaire

Buse et anneau de confort

Boite de 5 buses et de 5 anneaux de confort

Adaptateurs de 3mL et porte-cartouche

Boite de 5 adaptateurs et de 5 porte-cartouches

Adaptateur de 10mL

Boite de 5 adaptateurs

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquées

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

« L'insulinothérapie peut être utilisée chez les patients, adultes et enfants ≥ 6 ans suivants :

- Patients diabétiques de type 1 ;
- Patients diabétiques de type 2 traités sous insuline pour optimiser le contrôle glycémique ou en cas de déséquilibre glycémique ;
- Patientes ayant un diabète gestationnel traité par insuline. »

1.4.2 Comparateur revendiqué

Les seringues à insuline et les stylos injecteurs avec aiguille.

1.4.3 ASA revendiquée

ASA de niveau IV.

2. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du système INSUJET.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe IIb, notification par GMED (n°0459), France.

3.2 Description

Le dispositif INSUJET est un système d'administration sous-cutanée d'insuline chez les patients adultes et enfants diabétiques.

Ce système se compose de 3 éléments :

- Un injecteur portatif INSUJET sans aiguille V5 ;
- Une buse (réceptacle pour l'insuline) munie d'un orifice permettant une injection par jet sans aiguille et un anneau de confort ;
- Des adaptateurs (de 3 ou 10mL) qui relie la buse au récipient d'insuline.

Injecteur INSUJET V5

L'injecteur existe en deux modèles :

- Modèle M, avec une plage de pression de 30 à 40 MPa

- Modèle S, avec une plage de pression de 20 à 25 MPa

Il permet une administration d'insuline, d'une dose de 4 à 50 UI, par incrément d'une unité. Les zones d'administration sont similaires à celles des stylos injecteurs, à savoir l'avant des cuisses, l'abdomen et les fesses. Selon le demandeur, l'injecteur INSUJET V5 est compatible avec toutes les marques et types d'insuline U-100.

Les caractéristiques de l'injecteur INSUJET V5 sont décrites ci-dessous :

	Caractéristiques
Poids	Environ 115g
Dimension (longueur)	146 – 160mm (selon le réglage du dosage)
Gamme de doses	4 à 50 UI par administration
Concentration d'insuline	Insuline U-100 (100UI/mL)
Type d'insuline	Humaine et animale Insulines à action rapide (bolus) : - Analogues d'insuline à action rapide - Insuline humaine ordinaire Insulines basales : - A action intermédiaire, généralement NPH/Isophane - Action prolongée, généralement : glargine, détémir, dégludec prémélanges
Graduation de l'échelle de dosage	Par incréments de 1 unité
Durée d'administration	< 0,03 secondes
Conservation	Entre 5 et 40°
Durée de vie technique	5000 injections
Durée de garantie	2 ans

Adaptateur

L'adaptateur permet d'assurer la compatibilité de l'injecteur INSUJET V5 avec les différents conditionnements primaires de l'insuline (cartouches, flacons, et stylos à insuline prérempli).

Deux types d'adaptateurs sont disponibles :

- Un adaptateur de 3mL : pour les cartouches d'insuline de 3mL et les stylos à insuline préremplis
- Un adaptateur de 10mL : pour les flacons d'insuline de 10mL

Ces adaptateurs permettent de transporter l'insuline dans la buse, avant l'injection.

L'adaptateur doit être remplacé à chaque nouvelle cartouche/flacon d'insuline ou nouveau stylo à insuline prérempli.

Buse et anneau de confort

La buse constitue le réceptacle pour l'insuline, permettant l'injection par jet sans aiguille. L'orifice de la buse est de 0,15mm.

L'insuline doit être chargée manuellement dans la buse, à l'aide d'un adaptateur. Un anneau de confort peut être utilisé pour réduire la pression de la buse sur les zones d'administration relativement molles ou sensibles.

Cette buse ne doit pas être utilisée pour plus de 56 injections ou pendant plus de 14 jours.

3.3 Fonctions assurées

Le système INSUJET permet une administration d'insuline par voie sous-cutanée, basée sur la pression. Un système de ressort force l'insuline à passer à travers l'orifice de la buse, créant un jet d'insuline à haute pression pénétrant dans les plans superficiels du tissu sous-cutané sous forme de cône.

3.4 Actes et prestations associés

Sans objet.

Le système INSUJET est garanti 2 ans.

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 Données non spécifiques

La demande repose sur 7 études non spécifiques, dont 4 n'ont pas été retenues.

Les études d'Engwarda et al.¹, De Galan et al.², Engwarda et al.³, et Engwarda et al.⁴, sont des études ayant évalué la pharmacocinétique et pharmacodynamie de l'insuline injectée à l'aide du système INSUJET, menées chez **des sujets non diabétiques**. Ces études ne sont pas retenues compte tenu du fait qu'elles ne permettent pas de documenter l'intérêt clinique du système INSUJET chez le sujet diabétique.

Les 3 études non spécifiques retenues évaluent le système INSUJET incluant l'injecteur INSUJET V3 (mentionné ci-dessous par « système INSUJET V3 »), une version antérieure à l'injecteur INSUJET V5 faisant l'objet de la demande.

Les modifications entre les injecteurs INSUJET V3 et INSUJET V5 ont porté sur :

- La réduction de la survenue des injections humides⁵ ;
- La réduction du couple d'enroulement nécessaire pour charger l'injecteur ;
- L'amélioration de la visibilité de l'indication de la dose ;
- L'amélioration de l'interface utilisateur de l'injecteur ;
- La réduction du poids de l'injecteur.

Etude de Reutens et al.⁶

¹ Engwarda EEC, Abbink EJ, Tack CJ, de Galan BE. Improved pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rapid-acting insulin using needle-free jet injection technology. *Diabetes Care*. 2011 ;34(8):1804-8.

² De Galan BE, Engwarda EE, Abbink EJ, Tack CJ. Body mass index and the efficacy of needle-free jet injection for the administration of rapid-acting insulin analogs, a post hoc analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2013 ;15(1):84-6.

³ Engwarda EEC, Tack CJ, de Galan BE. A comparison of the pharmacodynamic profiles of jet-injected regular human insulin versus conventionally administered insulin aspart in healthy volunteers. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016 ;121:86-90

⁴ Engwarda EEC, Tack CJ, de Galan BE. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Variability of Insulin When Administered by Jet Injection. *J Diabetes Sci Technol*. 2017 ;11(5):947-952.

⁵ Insuline injectée avant que l'injecteur n'entre correctement en contact avec la peau

⁶ Reutens AT, Balkau B, Cohen N. A pilot study to examine the tolerability and device preference in type 1 diabetes of insulin aspart administered by InsuJet compared with subcutaneous injection. *Diabetes Technol Ther*. 2014 ;16(4):235-40.

Il s'agit d'une étude monocentrique avec recueil prospectif des données, en ouvert, randomisée, en cross over dont l'objectif principal était d'évaluer l'excursion glycémique de l'administration préprandiale d'insuline par le système INSUJET V3 et par stylo à un insuline conventionnel chez des patients diabétiques de type 1, sur une période de 2 jours.

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patients âgés de 18 à 60 ans, diabétiques de type 1 ;
- Traités par insuline depuis au moins 1 an, sous régime d'insuline basal-bolus stable par multiinjections ou par pompe externe ;
- Taux d'HbA1c \leq 10%.

Après une 1ère visite d'inclusion, une 2ème visite était effectuée, au cours de laquelle les patients étaient randomisés dans l'un des groupes suivants :

- Groupe 1 : injection effectuée par le système INSUJET V3, puis par stylo à insuline ;
- Groupe 2 : injection effectuée par stylo à insuline, puis par le système INSUJET V3.

Une période de wash out d'une semaine était effectuée entre les 2 injections. Avant chaque injection, les patients devaient être à jeun depuis au moins 8h. Les participants maintenaient leur injection d'insuline basale ou le débit basal habituel de leur pompe à insuline le soir avant le test.

Des prélèvements sanguins ont été réalisés 10 minutes avant (t-10) et au moment de l'injection d'insuline (t0). L'injection était réalisée par le coordinateur de l'étude, en sous-cutanée dans la région abdominale. Des prélèvements sanguins étaient ensuite effectués après 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180 et 240 minutes.

Après chacun des tests, les participants devaient renseigner sur une échelle visuelle analogique le degré perçu de douleur lors de l'injection (0 : absence de douleur ; 10 : pire douleur). Après la 2ème injection, chaque participant remplissait un questionnaire afin de déterminer sa préférence entre les dispositifs d'injection.

Le critère de jugement principal était l'excursion glycémique moyenne (Glu_{exc}), définie comme la différence entre le taux maximal du glucose plasmatique en post-prandial (entre 15 et 240 min) et la concentration de glucose plasmatique à la baseline (moyenne entre t-10 et t0).

Les principaux critères de jugement secondaires étaient les suivants :

- Temps jusqu'à la concentration maximale d'insuline ($T-INS_{max}$) ;
- Concentration maximale d'insuline ($C-INS_{max}$) ;
- Aire sous la courbe de la concentration plasmatique de glucose 4h ($BG-AUC_{4h}$) après injection d'insuline, reflétant l'évolution de la glycémie post-prandiale ;

Au total, 10 participants ont été inclus dans l'étude, d'âge moyen de 42 ± 13 ans, avec une HbA1c moyenne de $7,8 \pm 0,8\%$. Six participants étaient traités par multiinjections d'insuline, 4 participants par pompe à insuline externe.

Résultats

L'excursion glycémique moyenne était de $9,3 \pm 6,2$ mmol/L lors de l'injection avec le système INSUJET V3, et $7,7 \pm 3,7$ mmol/L lors de l'injection par stylo à insuline.

Les principaux critères de jugement secondaires sont rapportés dans le tableau ci-dessous.

	INSUJET V3	Stylo à insuline
T-INS_{max}, moyenne	30 minutes	60 minutes
C-INS_{max}, médiane (IQR)	51,1 (22,0 ; 64,8) pmol/L	47,9 (36,0 ; 65,2) pmol/L
INS-AUC_{0-4h}, médiane (IQR)	7332 (4564 ; 12 761) pmol/min/L	8902 (5085 ; 13 275) pmol/min/L

BG-AUC_{0-4h}, médiane ±SD	1230 (623 ; 2012) mmol/min/L	1175 (91 ; 1774) mmol/min/L
---	------------------------------	-----------------------------

Aucun événement indésirable n'a été rapporté au cours de cette étude. 4 participants ont rapporté avoir préféré le système INSUJET V3, 2 ont préféré le stylo à insuline, et 4 participants n'ont pas émis de préférence. Le score médian de douleur perçue était de 1,5 avec le système INSUJET V3 et de 1,0 avec le stylo à insuline conventionnel.

Cette étude présente cependant de nombreuses limites méthodologiques qui limitent l'interprétation des résultats : étude monocentrique, en ouvert, nombre de sujets nécessaires non calculé, faible nombre de patients (n=10), durée courte (n=2 jours), critères de jugement non cliniques et non hiérarchisés. Le test d'une interaction période-traitement n'est pas rapporté, ce qui ne permet pas de s'assurer que l'hypothèse de l'absence d'interaction période x traitement, sur laquelle repose le design en cross-over, est vérifiée. L'existence d'un biais lié à un effet carry-over ne peut ainsi être écarté. Il est à noter que c'est le coordinateur de l'étude qui a réalisé l'injection au patient et que l'étude repose sur l'évaluation d'une seule injection à l'aide du système INSUJET V3.

Etude de Engwerda et al.⁷

Il s'agit d'une étude monocentrique, avec recueil prospectif des données, en double aveugle, randomisée, en cross-over, dont l'objectif était d'évaluer la pharmacologie de l'insuline injectée par le système INSUJET V3 chez des patients diabétiques de type 1 et de type 2 insulino-réquerants, sur une période de 2 jours.

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- Âge ≥ 18 ans ;
- HbA1c ≤ 9%.

Lors de chaque test, les patients recevaient de l'insuline par le système INSUJET V3 ou par stylo à insuline conventionnel, ainsi qu'un volume comparable de solution placebo par le dispositif alternatif en double aveugle, par voie sous-cutanée dans la région abdominale, administrée par le coordinateur de l'étude. Une période de wash out de 2 semaines était effectuée entre les 2 injections.

Lors de la visite suivante, les dispositifs contenant l'insuline et la solution placebo étaient inversés. L'ordre d'utilisation des dispositifs pour les injections d'insuline et de solution placebo était randomisé.

Des mesures du glucose plasmatique étaient effectuées toutes les 5 minutes au cours des 3 premières heures de l'étude, puis toutes les 10 minutes pendant 3 heures. Des échantillons de sang pour déterminer le taux d'insuline plasmatique étaient prélevés toutes les 5 minutes pendant 1 heure, puis toutes les 15 minutes pendant 1 heure, puis toutes les 30 minutes.

Après la 2ème journée de test, les patients devaient noter le niveau d'inconfort ou de douleur perçue avec les deux systèmes d'administration sur une échelle visuelle analogique, et indiquer leur préférence entre les deux dispositifs pour l'administration d'insuline.

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

- Temps jusqu'à la concentration maximale d'insuline (T-INS_{max}) ;
- Concentration maximale d'insuline (C-INS_{max}) ;
- Aire sous la courbe de la concentration d'insuline (C-INS_{AUC}), reflétant l'absorption de l'insuline ;
- Aire sous la courbe de la concentration plasmatique de glucose 1h (BG-AUC_{1h}) après injection d'insuline, reflétant l'évolution de la glycémie post-prandiale ;
- Excursion glycémique maximale (BG_{max}) ;

⁷ Engwerda EE, Tack CJ, de Galan BE. Needle-free jet injection of rapid-acting insulin improves early postprandial glucose control in patients with diabetes. Diabetes Care. 2013 ;36(11):3436-41.

- Temps nécessaire pour que le glucose plasmatique revienne à la valeur de base (T-BG_{BL}).

La sécurité était évaluée par le nombre de participants nécessitant une injection exogène de glucose pour prévenir une hypoglycémie post-prandiale.

Au total, 24 patients ont été inclus dans cette étude, dont les caractéristiques à l'inclusion sont détaillées dans le tableau ci-dessous.

	Total (n=24)	Diabétiques de type 1 (n=12)	Diabétiques de type 2 (n=12)
Âge, moyenne±SD	49,9±16,0	39,2±16,2	60,6±7,2
HbA1c(%), moyenne±SD	7,5±0,8	7,3±1,0	7,7±0,6
Durée du diabète, moyenne±SD	18,3±11,9	21,5±15,0	15,2±7,0

Résultats

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

	INSUJET V3	Stylo à insuline
T-INS _{max} , moyenne±SD	51,3±6,4 minutes	91,9±10,2 minutes
C-INS _{max} , moyenne±SD	98,8±8,9 pmol/L	103,3±8,4 pmol/L
INS-AUC _{0-6h} , moyenne±SD	11 282±966,5 pmol/min/L	11 791,4±1063,8 pmol/min/L
BG-AUC _{1h} , moyenne±SD	154,3±20,8 mmol/min/L	196,3±18,4 mmol/min/L
BG _{max} , moyenne±SD	12,6±0,84 mmol/L	13,3±0,82 mmol/L
T-BG _{BL} , moyenne±SD	216,1±17,54 minutes	223,3±17,79 minutes

Concernant la sécurité, 17 participants ont nécessité une injection de glucose pour prévenir une hypoglycémie après injection d'insuline par le système INSUJET V3, et 18 après injection par stylo à insuline conventionnel.

Parmi les 24 participants, 13 ont préféré le stylo à insuline, 4 ont préféré le système INSUJET V3 et 6 n'ont pas indiqué de préférence entre les deux dispositifs. Un patient n'a pas complété le questionnaire.

Cette étude présente de nombreuses limites méthodologiques : étude monocentrique, nombre de sujets nécessaires non calculé, faible nombre de patients (n=24), durée courte (2 jours), critères de jugement non cliniques, multiples et non hiérarchisés, absence de contrôle du risque alpha. Le test d'une interaction période-traitement n'est pas rapporté, ce qui ne permet pas de s'assurer que l'hypothèse de l'absence d'interaction période x traitement, sur laquelle repose le design en cross-over, est vérifiée. L'existence d'un biais lié à un effet carry-over ne peut ainsi être écarté. Il est à noter que c'est le coordinateur de l'étude qui a réalisé l'injection au patient et que l'étude repose sur l'évaluation d'une seule injection à l'aide du système INSUJET V3.

Etude de De Wit et al.⁸

Il s'agit d'une étude avec recueil prospectif des données, monocentrique, en ouvert, randomisée, en cross-over, dont l'objectif principal était d'évaluer si l'injection d'insuline par système INSUJET V3 permet de corriger plus rapidement une hyperglycémie par rapport à l'injection d'insuline par stylo conventionnel chez des patients diabétiques de type 1 ou de type 2, en surpoids ou obèses, sur une période de 2 jours.

Les objectifs secondaires étaient de comparer les paramètres pharmacocinétiques, la sécurité et la facilité d'utilisation des 2 dispositifs d'administration d'insuline.

⁸ de Wit HM, Engwerda EE, Tack CJ, de Galan BE. Insulin administered by needle-free jet injection corrects marked hyperglycaemia faster in overweight or obese patients with diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2015 ;17(11):1093-9.

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patients de 18 à 65 ans ;
- $25 \leq \text{IMC} \leq 40 \text{ kg/m}^2$;
- $6,5\% \leq \text{HbA1c} \leq 10\%$;
- Traités par insuline depuis au moins 12 mois, par multi-injections ou par pompe à insuline externe.

Les tests étaient effectués sur 2 jours distincts espacés de 2 à 4 semaines, dans un ordre randomisé. L'injection était si possible réalisée par le participant, ou par le personnel de l'étude dans le cas contraire.

Après l'injection, le glucose plasmatique était mesuré toutes les 5 minutes pendant 3h, puis toutes les 10 minutes pendant 3h. Des prélèvements sanguins afin de mesurer la concentration plasmatique d'insuline étaient réalisés toutes les 10 minutes pendant 1 heure, puis toutes les 15 minutes pendant 1h, puis toutes les 30 minutes.

Enfin, 30 minutes après l'injection, les participants remplissaient un questionnaire afin de déterminer sur une échelle visuelle analogique le degré d'inconfort ou de douleur (de 0 à 10), la facilité d'utilisation des dispositifs d'administration et leur préférence entre les dispositifs pour l'administration.

Le critère de jugement principal était le temps nécessaire pour atteindre une diminution de la concentration plasmatique de glucose $\geq 10 \text{ mmol/L}$ ($\text{T-BG}_{\geq 10}$).

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

- Temps nécessaire pour que le taux plasmatique de glucose soit $< 10 \text{ mmol/L}$ (T-BG_{10}) ;
- Temps nécessaire pour que le taux plasmatique de glucose soit $< 5 \text{ mmol/L}$ (T-BG_5) ;
- Aire sous la courbe de la concentration plasmatique de glucose, reflétant l'hyperglycémie, au cours des 2 premières heures (BG-AUC_{0-2h}) après l'injection, reflétant l'évolution de la glycémie post-prandiale ;
- Temps jusqu'à la concentration maximale d'insuline ($\text{T-INS}_{\text{max}}$) ;
- Concentration maximale d'insuline ($\text{C-INS}_{\text{max}}$) ;
- Aire sous la courbe de la concentration d'insuline ($\text{C-INS}_{\text{AUC}}$), reflétant l'absorption de l'insuline ;

Par ailleurs, la douleur ou l'inconfort ressenti lors de l'injection, ainsi que la facilité d'utilisation et la préférence entre les dispositifs ont été évalués.

La sécurité des dispositifs a été évaluée par le nombre de participants nécessitant une injection exogène de glucose pour prévenir une hypoglycémie après injection d'insuline.

Le nombre de sujet nécessaire calculé était de 17 participants.

Au total, 26 participants ont été évalués, et 20 participants ont été inclus dans l'étude⁹. Après l'inclusion, 3 patients ont été exclus puis remplacés¹⁰.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont détaillées dans le tableau ci-dessous.

	Diabétiques de type 1 (n=10)	Diabétiques de type 2 (n=10)
Âge, moyenne±SD	48±12	59±7
Poids, moyenne±SD	93,8±12,0 kg	106,2±15,8 kg
IMC, moyenne±SD	29,7±3,7 kg/m ²	34,7±4,3 kg/m ²
HbA1c, moyenne±SD	8,4±1,1%	8,7±1,1%

⁹ 2 patients n'étaient pas éligibles car ils ne répondaient pas critères d'HbA1c, 1 patient a été exclu car il présentait une anémie.

¹⁰ 1 patient n'a pas atteint l'hyperglycémie après avoir interrompu l'administration d'insuline pendant 72h ; 2 patients ont retiré leur consentement.

	Diabétiques de type 1 (n=10)	Diabétiques de type 2 (n=10)
Insulinothérapie		
– Multi-injections	4	8
– Pompe à insuline	6	2

La moitié des injections ont été effectuées par le patient.

Résultats

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

	INSUJET V3	Stylo à insuline
Critère de jugement principal		
T-BG_{≥10}, moyenne±SD	147,9±14,4 minutes (n=17)	192,5±13,6 minutes (n=20)
Critères de jugement secondaires		
T-BG₁₀, moyenne±SD	163,2±17,3 minutes (n=14)	214,1±16,0 minutes (n=17)
T-BG₅, moyenne±SD	220,8±21,5 minutes (n=6)	270,0±17,3 minutes (n=3)
BG-AUC_{0-2h}, moyenne±SD	2042±37,2 mmol/min/L	2168±26,1 mmol/min/L
C-INS_{max}, moyenne±SD	140,6±24,4 mU/L	101,7±14,7 mU/L
T-INS_{max} moyenne±SD	40,5±3,2 minutes	76,8±7,7 minutes
INS-AUC_{0-6h}, moyenne±SD	14 363±2498 mU/min/L	12 390±1858 mU/min/L

Concernant les résultats relatifs à la sécurité, une injection de glucose exogène a été nécessaire chez 7 participants, 3 après injection par l'INSUJET V3 et 4 après injection par stylo à insuline. Les événements indésirables rapportés étaient considérés comme modérés, en lien avec une hyperglycémie (soif, polyurie, nausée).

La douleur ressentie avec le système INSUJET V3 et le stylo à insuline était notée en moyenne 1,8±0,4 et 1,2±0,1, respectivement. La facilité d'utilisation du système INSUJET V3 et du stylo à insuline étaient notées en moyenne 2,7±0,4 et 1,6±0,2 respectivement.

Parmi les participants, 6 ont préféré le système INSUJET V3, 7 le stylo à insuline et 7 n'ont pas émis de préférence.

Cette étude présente de nombreuses limites méthodologiques : étude monocentrique, en ouvert, nombre de sujets nécessaires non calculé, faible nombre de patients (n=20), critères de jugement non cliniques, multiples et non hiérarchisés, absence de contrôle du risque alpha, durée d'étude courte (2 jours de tests). Le test d'une interaction période-traitement n'est pas rapporté, ce qui ne permet pas de s'assurer que l'hypothèse de l'absence d'interaction période x traitement, sur laquelle repose le design en cross-over, est vérifiée. L'existence d'un biais lié à un effet carry-over ne peut ainsi être écarté. Il est à noter qu'une seule injection par dispositif a été effectuée, limitant les données disponibles, et que seule la moitié des patients ont réalisé eux-même les injections.

4.1.1.2 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

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

Matérovigilance

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur sur la période de 2019 à 2023 sont rapportées dans le tableau ci-dessous.

	2020	2021	2022	2023	2024	Total
Données monde						
Nombre total d'événements rapportés	20	11	9	4	7	51
Cumul des événements rapporté au cumul d'unités vendues	-	2,5%	2,3%	1,2%	0,6%	-
Type d'événements rapportés						
Problème de mécanisme	13	11	6	1	5	36
Mauvaise utilisation	5	0	0	0	0	5
Problème qualité	2	0	1	0	0	3
Effets secondaires	0	0	2	0	1	2
Ne répond pas aux attentes	0	0	0	0	0	0
Problème de performance	0	0	0	3	1	4

Aucun incident n'a été rapporté en Europe sur la période concernée.

4.1.1.3 Bilan des données

Au total, la demande repose sur **3 études non spécifiques**, portant sur le système INSUJET V3, une version antérieure du système INSUJET V5.

Ces études ont évalué le profil pharmacologique de l'injection d'insuline par le système INSUJET V3 et par stylo à insuline conventionnel :

- Une étude (Reutens et al.⁶) a porté sur des patients adultes diabétiques de type 1. Les résultats relatifs au critère de jugement principal ont rapporté une excursion glycémique plus importante avec le système INSUJET V3.
- Une étude (Engwarda et al.⁷) a porté sur des patients adultes diabétiques de type 1 ou 2 insulino-requérants. Les résultats relatifs aux critères de jugement, non hiérarchisés, ont notamment rapporté des résultats en faveur système INSUJET V3 en termes de temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale d'insuline (T-INSmax) et d'absorption d'insuline (INS-AUC).
- Une étude (De Witt et al.⁸) a porté sur des patients adultes diabétiques de type 1 ou 2, en surpoids ou obèses. Les résultats relatifs au critère de jugement principal ont rapporté que le temps nécessaire pour obtenir une baisse de la glycémie ≥ 10 mmol/L est inférieur avec le système INSUJET V3.

Les études ont rapporté des résultats similaires en termes de sécurité, évaluée par le nombre nécessaire d'injection de glucose exogène.

Enfin, les études d'Engwarda et al.⁷ et De Witt et al.⁸ ont rapporté que davantage de patients avaient préféré les stylos à insuline conventionnels (respectivement $n=13/23$ et $n=7/20$) ou n'avaient pas émis de préférence entre les dispositifs ($n=6/23$ et $n=7/20$) ; l'étude de Reutens et al. a rapporté que davantage de patients avaient préféré le système INSUJET V3 ($n=4/10$) ou n'avaient pas émis de préférence entre les dispositifs ($n=4/10$).

Ces études présentent de nombreuses limites méthodologiques : études monocentriques, absence de calcul du nombre de sujets nécessaires, faible nombre de patients, critères de jugement multiples, non hiérarchisés, absence de contrôle du risque alpha, courte durée d'étude, absence de test d'une interaction période x traitement permettant le cas échéant d'écarter l'existence d'un biais lié à un effet carry-over.

Ces limites rendent l'interprétation des résultats difficiles.

Il est à noter qu'aucune donnée portant sur les patients de moins de 18 ans ou des patientes atteintes de diabète gestationnel n'a été fournie.

Par ailleurs, l'injection du traitement a été réalisée par le coordinateur de l'étude pour la majorité des patients inclus, ce qui ne permet pas d'évaluer l'intérêt de l'utilisation d'INSUJET dans le cadre de son autotraitement.

D'autre part, aucune donnée ne permet d'évaluer l'intérêt d'INSUJET à long terme, notamment en terme d'efficacité clinique, de tolérance, d'observance et de durée d'utilisation du dispositif.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Le dispositif INSUJET est un dispositif médical destiné aux patients dans le cadre de leur autotraitement.

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-injection, soit par pompe.

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

Diabète de type 1¹¹

Plusieurs schémas d'insulinothérapie sont possibles dans le diabète de type 1 :

- Traitement à 2 injections/jour : injection d'un mélange d'insuline d'action rapide (ou analogue d'action rapide) et d'insuline d'action intermédiaire (avant le petit déjeuner et le repas du soir),
- Traitement à 3, 4 ou 5 injections/jour : un mélange d'insuline d'action rapide (ou analogue d'action rapide) et d'insuline d'action intermédiaire (2 fois/j : avant le petit déjeuner et le repas du soir) est associé à une insuline d'action rapide (ou analogue d'action rapide) avant le repas de midi (1 fois/j). Dans ce schéma, l'insuline d'action intermédiaire du soir peut être décalée au moment du coucher pour mieux couvrir les besoins insuliniques de la nuit ;
- Traitement « basal-bolus » à 3, 4 ou 5 injections/jour : une « insuline basale » d'action intermédiaire (2 fois/j) ou un analogue lent de l'insuline (1 à 2 fois/j) est associée à une « insuline prandiale » d'action rapide (ou analogue d'action rapide) injectée en bolus avant chacun des principaux repas (3 fois/j) ;
- Traitement par pompe à insuline externe (perfusion continue avec débit de base fixe ou variable selon les horaires de la journée ou de la nuit et bolus au moment des repas). L'administration par pompe permet le plus de s'approcher de la physiologie normale d'insulinosécrétion, mais nécessite une autosurveillance glycémique et des ajustements insuliniques réguliers et répétés.

Diabète de type 2 insulinorequérant¹²

L'instauration d'une insulinothérapie nécessite la définition d'objectifs glycémiques clairs, la réalisation d'une autosurveillance glycémique, l'adaptation des doses d'insuline afin d'atteindre les objectifs glycémiques, la connaissance des moyens de prévenir et de corriger les hypoglycémies et la

¹¹ Avis de la Commission de la Transparence du 10/06/2020 relatif à TOUJEO, solution injectable d'insuline glargine. HAS ; 2020 https://www.has-sante.fr/jcms/p_3194972/fr/toujeo-insuline-glargine

¹² Stratégie thérapeutique du patient vivant avec un diabète de type 2. Recommandations et rapport d'élaboration. HAS ; 2024 https://www.has-sante.fr/jcms/p_3191108/fr/strategie-therapeutique-du-patient-vivant-avec-un-diabete-de-type-2

réalisation adéquate de l'injection d'insuline. L'intérêt de maintenir les antidiabétiques non insuliniques doit être évalué en fonction des bénéfices attendus pour chacune des molécules, des associations médicamenteuses et des préférences du patient. L'utilisation d'un dispositif de mesure en continu du glucose est encouragée afin d'éviter les complications associées au traitement, en particulier les hypoglycémies sévères, et doit faire l'objet d'un accompagnement.

Lors de la mise en place en ambulatoire de l'insulinothérapie, il est recommandé, en adjonction à une monothérapie ou à une bithérapie, de débiter par une injection quotidienne basale (analogues lents de l'insuline, insuline intermédiaire) selon la situation du patient (en particulier, risque d'hypoglycémies nocturnes).

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré la mise en place de l'insulinothérapie, celle-ci sera intensifiée. Les différents schémas possibles sont :

- Préférentiellement, un schéma basal-bolus : insuline ou analogue d'action lente et insuline ou analogue d'action rapide ou ultrarapide avant un ou plusieurs repas de la journée ;
- Schéma de 1 à 2 injections par jour d'insuline (mélange d'insuline à action rapide ou ultrarapide et d'insuline à action intermédiaire ou lente).

Diabète gestationnel¹³

Selon le référentiel élaboré par le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) et par la Société francophone du diabète (SFD) sur le diabète gestationnel : « le traitement spécifique du diabète gestationnel (diététique, autosurveillance glycémique, insulinothérapie si indiquée), réduit les complications périnatales sévères, la macrosomie fœtale, et la prééclampsie par rapport à l'abstention thérapeutique, sans majoration des risques de césarienne (grade A).

L'autosurveillance glycémique (ASG) permet de surveiller les patientes et d'indiquer l'insulinothérapie (grade C). Lorsque les femmes sont traitées par insuline, l'ASG est indispensable pour adapter les doses d'insuline. L'ASG est recommandée entre 4 et 6 fois par jour (au moins une fois à jeun et deux heures après les repas selon le traitement – diététique ou insuline – et l'équilibre obtenu (accord professionnel)). L'ASG doit être poursuivie jusque dans le post-partum immédiat. Les appareils doivent être étalonnés selon les procédures en vigueur. [...]

La prise en charge diététique est la pierre angulaire du traitement du diabète gestationnel. L'apport calorique doit être déterminé individuellement selon l'IMC pré-conceptionnel, la prise de poids gestationnelle, et les habitudes alimentaires. L'apport recommandé est entre 25 et 35 kcal/kg/j. Une restriction calorique est indiquée en cas d'obésité ; elle ne doit pas être inférieure à 1600 kcal/j (accord professionnel). L'apport en hydrates de carbone doit représenter 40 à 50% de l'apport calorique total (grade C). L'apport glucidique doit être réparti en trois repas et deux à trois collations (accord professionnel). Les hydrates de carbone à index glycémique faible et les fibres pourraient avoir un intérêt pour le contrôle du DG (accord professionnel). Une activité physique régulière, en l'absence de contre-indication obstétricale, environ 30 minutes trois à cinq fois par semaine est recommandée (grade C).

L'insuline doit être envisagée si les objectifs glycémiques ne sont pas atteints après 7 à 10 jours de règles hygiéno-diététiques (grade A). Le schéma d'insulinothérapie sera adapté en fonction des profils glycémiques ».

Les données analysées ne permettent pas d'établir la place d'INSUJET dans la stratégie thérapeutique.

¹³ Le diabète gestationnel Référentiel élaboré par le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) et par la Société francophone du diabète (SFD) – 2010]. https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/ressources/mmm_2011_diab_gestationnel.pdf

Conclusion sur l'intérêt du produit

Compte tenu des données fournies et de leur faible niveau de preuve, la Commission considère que l'intérêt du système INSUJET ne peut être déterminé dans l'indication revendiquée.

La Commission souligne notamment l'absence de données à long terme permettant d'apprécier l'intérêt du système INSUJET, en termes d'efficacité clinique, de tolérance, d'observance et de durée d'utilisation du dispositif.

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 insulinorequérant repose sur une insulinothérapie mimant la sécrétion physiologique du pancréas grâce à un schéma basal/bolus, obtenu soit par multi-injection, soit par pompe. L'objectif de ce traitement est d'approcher la normoglycémie afin de prévenir, à long terme, les complications dégénératives du diabète qui sont sources de handicaps, d'incapacités, d'altération de la qualité de vie et d'augmentation de la mortalité chez les personnes atteintes. A 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 1¹⁴ et ≤ 7% pour la plupart des patients diabétiques de type 2¹⁵.

Le diabète gestationnel est associé à un risque accru de prééclampsie et de césarienne¹⁶¹⁷. La macrosomie est la principale conséquence néonatale. Elle est le facteur principal associé aux complications rapportées en cas de diabète gestationnel. Un contrôle métabolique durablement obtenu est nécessaire pour prévenir ces complications.

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

En 2023, la prévalence du diabète, estimée à partir de la base de données THIN¹⁸, 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 libéraux¹⁹.

¹⁴ Indications et prescription d'une autosurveillance glycémique chez un patient diabétique. Fiche de bon usage des dispositifs médicaux. HAS ; 2007 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/autoanalyse_glycemie_2007_2007_11_13_10_25_9_463.pdf

¹⁵ Stratégie thérapeutique du patient vivant avec un diabète de type. Recommandation. HAS ; 2024 https://www.has-sante.fr/jcms/p_3191108/fr/strategie-therapeutique-du-patient-vivant-avec-un-diabete-de-type-2

¹⁶ Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) Paramédical. Nutrition et diabète gestationnel. 2022. https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/ressources/reco_nutrition_diabete_gestationnel_2022_v2.pdf

¹⁷ Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Extrait des mises à jour en Gynécologie et Obstétrique. 2010 <https://www.biopoleantilles.fr/wp-content/uploads/2020/01/DIABETE-GESTATIONNEL-CNGOF-DEC-2010.pdf>

¹⁸ 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 panélistes. 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.

¹⁹ Assurance maladie. Diabète [En ligne]. Paris: CNAM; 2024. https://data.ameli.fr/pages/pathologies/?refine.pa_tho_niv1=Diab%C3%A8te

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 2²⁰.

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%.

En France métropolitaine, la prévalence du diabète gestationnel est passée de 10,8% en 2016 à 16,4% en 2021²¹. Parmi ces patients, 26,9% étaient traitées par insuline²². En 2023, 678 000 naissances en France ont été recensées par l'INSEE²³.

Le nombre de patients ayant un diabète gestationnel est donc estimé à 111 000 cas chaque année, parmi lesquelles 30 000 patientes nécessitant un traitement par insuline impliquant une autosurveillance glycémique systématique et pluriquotidienne et 81 000 patientes ne sont pas traitées par insuline au cours de leur grossesse.

4.2.3 Impact

Le système d'administration INSUJET répond à un besoin déjà couvert par les dispositifs d'autotraitements par multi-injections sous-cutanées d'insuline, tels que les seringues à insuline et les stylos à insuline avec ou sans aiguille.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de la fréquence et de la gravité du diabète, il existe un intérêt de santé publique des systèmes d'injection d'insuline avec ou sans aiguille.

Cependant, l'intérêt thérapeutique du système INSUJET ne pouvant être établi, son intérêt de santé publique ne peut être déterminé.

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 insuffisant pour l'inscription de INSUJET sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

²⁰ Ces résultats peuvent inclure le diabète néonatal et le diabète de type MODY.

²¹ Cinelli H, Lelong N, Le Ray C et ENP2021 Study group. Rapport de l'Enquête Nationale Périnatale 2021 en France métropolitaine : Les naissances, le suivi à 2 mois et les établissements – Situation et évolution depuis 2016. Inserm, Octobre 2022. <https://enp.inserm.fr/wp-content/uploads/2022/10/rapport-2022-v5.pdf>

²² Regnault N, Salanave B, Castetbon K, Cosson E, Vambergue A, Barry Y et al. Diabète gestationnel en France en 2012 : dépistage, prévalence, et modalités de prise en charge pendant la grossesse. Bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH) n°9 du 22 mars 2016 https://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2016/9/2016_9_2.html

²³ INSEE. Bilan démographique 2023 <https://www.insee.fr/fr/statistiques/7750004?sommaire=7746197>