



TRANSCRIPTION DES DÉBATS

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire.

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du code de la sécurité sociale.

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

CNEDiMTS

Mardi 5 décembre 2023

1. Examen - Demande de modification des conditions d'inscription (LPP) DEXCOM ONE, Système de mesure en continu du glucose interstitiel (7321) DEXCOM INTERNATIONAL LIMITED

M. LE GRALL, Président.- Bonjour tout le monde, je reprends la présidence après l'excellente transition de Philippe ce matin pour cette deuxième partie de la CNEDiMTS cet après-midi. Si vous le voulez bien, on peut commencer tout de suite puisqu'on a le quorum par le DEXCOM ONE, demande de modification des conditions d'inscription système de mesure en continu du glucose interstitiel.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour. Il s'agit d'une demande d'extension des indications du système DEXCOM ONE de la société DEXCOM. Je vais vous rappeler brièvement le contexte. Il existe différentes (coupure son) avec le lecteur de glycémie et en parallèle de cette autosurveillance glycémique, ont été développés des systèmes de mesure du glucose interstitiel, les systèmes flash et les systèmes de mesure en continu. Ces systèmes ne remplacent pas totalement l'autosurveillance glycémique capillaire, notamment en cas de discordance entre les symptômes et les résultats, raison pour laquelle le patient doit toujours avoir à disposition un lecteur de glycémie et des bandelettes.

La CNEDiMTS a déjà évalué cinq systèmes flash et un kit GLUCOMEN DAY qui n'est pas inscrit sur la LPPR.

Concernant DEXCOM ONE, la CNEDiMTS a déjà évalué ce dispositif chez les patients diabétiques de type 1 ou de type 2 traités par insulinothérapie intensive. Elle a accordé à ce dispositif un service attendu suffisant. Ce dispositif est déjà inscrit sur la LPPR dans cette indication. Ils viennent aujourd'hui pour une demande d'extension des indications. Ils demandent la même indication que celle octroyée pour FREESTYLE LIBRE 2 : « Patients diabétiques de type 2 traités par insulinothérapie non intensive dont l'équilibre glycémique est insuffisant avec un taux HbA1c $\geq 8\%$. Actuellement, seul FREESTYLE LIBRE 2 a cette indication, il est inscrit également dans cette indication.

Il existe d'autres systèmes de mesure en continu qui ont des indications plus restreintes : le GUARDIAN 4 et le DEXCOM G6. À l'origine, ces systèmes avaient eu leurs indications restreintes car les études qui avaient été déposées étaient réalisées dans ces indications.

Concernant l'amélioration du service attendu, le premier dispositif inscrit sur la LPPR était le système FREESTYLE LIBRE 2 en 2016. La commission avait octroyé à ce système une ASA III par rapport à l'autosurveillance glycémique capillaire.

Par la suite, le premier système de mesure en continu évalué par la CNEDiMTS était le système DEXCOM G6. Il avait également obtenu une ASA III par rapport à l'autosurveillance glycémique par lecteur de glycémie capillaire seule en 2020.

Par la suite, d'autres dispositifs ont été commercialisés, notamment le GUARDIAN 4. Le DEXCOM ONE et le FREESTYLE LIBRE 3 sont les derniers dispositifs évalués par la commission. La commission a comparé les systèmes car il n'y a pas de différence entre les systèmes de mesure en continu. DEXCOM ONE a eu une ASA V en 2022 par rapport au FREESTYLE LIBRE 2 et FREESTYLE LIBRE 3 a eu une ASA V par rapport aux autres systèmes de mesure en continu.

Concernant la seule indication chez les patients diabétiques de type 2 traités par insulinothérapie non intensive, je rappelle que seul le FREESTYLE LIBRE 2 a cette indication. La commission avait octroyé une ASA V de ce système par rapport à l'autosurveillance glycémique par lecteur de glycémie capillaire seul en 2022.

La mise à disposition des données du glucose interstitiel est différente car le DEXCOM ONE est un système de mesure en continu, alors que le FREESTYLE LIBRE 2 est un système flash, c'est-à-dire qu'il est nécessaire de scanner le récepteur sur le capteur pour obtenir les valeurs chiffrées du glucose interstitiel.

Comparaison DEXCOM ONE vs FREESTYLE LIBRE 2 :

- La durée de vie du capteur est également différente, 10 jours pour DEXCOM ONE et 14 jours pour FREESTYLE LIBRE 2.
- DEXCOM ONE a plusieurs localisations possibles de port du capteur, alors que FREESTYLE LIBRE 2 se pose uniquement au niveau de l'arrière du bras.
- Les alertes sont sensiblement différentes.
- Il n'y a pas de suivi à distance pour le DEXCOM ONE.
- L'âge minimum du patient est de deux ans pour DEXCOM ONE et quatre ans pour

FREESTYLE LIBRE 2. Ce sont des indications mentionnées dans la notice marquée CE des systèmes.

- Les interfaces sont également différentes.

Concernant la description :

- DEXCOM ONE est composé d'un capteur à usage unique d'une durée de 10 jours et d'un transmetteur qui se fixe sur le capteur d'une durée d'utilisation de trois mois.
- Le capteur et le transmetteur sont les mêmes dans le DEXCOM ONE et le DEXCOM G6.
- DEXCOM ONE transmet par récepteur les valeurs de glucose interstitiel :
 - o Le patient a un smartphone compatible, il télécharge l'application DEXCOM ONE afin d'obtenir les valeurs chiffrées du glucose interstitiel.
 - o Le patient n'a pas de smartphone compatible, il reçoit un récepteur DEXCOM ONE.

Les différences entre le DEXCOM ONE et le DEXCOM G6 :

- L'alarme d'hypoglycémie est obligatoire pour le DEXCOM G6 et est paramétrable sur le DEXCOM ONE.
- Le DEXCOM ONE a une alerte hyperglycémique sur un critère de temps passé en hyperglycémie, ce que n'a pas le GUARDIAN 4.
- DEXCOM ONE n'a pas de connectivité avec les pompes à insuline pour une utilisation en boucle semi-fermée, alors que le DEXCOM G6 peut être utilisé dans le cadre de boucles semi-fermées.
- Il n'y a pas de partage en continu de données pour DEXCOM ONE.
- L'interface utilisateur est différente.

Il s'agit d'une demande d'extension des indications chez les patients diabétiques de type 2 traités par insulinothérapie non intensive (moins de trois injections par jour d'insuline) dont l'équilibre glycémique est insuffisant avec un taux HbA1c $\geq 8\%$.

Il est revendiqué une ASA III par rapport à l'autosurveillance glycémique par lecteur de glycémie capillaire seul. Les modalités de prescription et d'utilisation proposées par le demandeur sont

issues de celles définies à la LPPR pour le FREESTYLE LIBRE 2 dans cette indication.

Dans les éléments de preuves, (coupure micro) dont deux publications différentes et l'actualisation des recommandations de l'ADA, les recommandations américaines.

Dans le dossier, il n'y avait aucune donnée clinique spécifique de DEXCOM ONE.

Actualisation des recommandations de l'*American Association of Diabetes (ADA) 2023*

Les recommandations d'Américaines précisent que la mesure en continu du glucose interstitiel, l'objet de l'utilisation du système DEXCOM ONE ou des systèmes flash, peut être utilisée dans la gestion de leur diabète chez les patients adultes traités par insuline basale et capable d'utiliser ces systèmes. Le choix devrait être notamment fondé sur les préférences et les besoins des patients.

Étude Mobile Martens et al. 2021

C'est une étude non spécifique car elle a été réalisée avec le DEXCOM G6. Il s'agit d'une étude multicentrique contrôlée randomisée en groupes parallèles réalisée aux États-Unis. L'objectif était de comparer l'efficacité en termes de taux HbA1c du système DEXCOM G6 par rapport à l'autosurveillance glycémique capillaire.

Les patients inclus étaient des patients diabétiques de type 2 adultes traités par une ou deux injections quotidiennes d'insuline basale depuis au moins 6 mois et les patients avaient un taux de HbA1c moyen de 9,1 % dans cette étude. 175 patients ont été randomisés et le suivi était de huit mois.

Les résultats concernant le taux HbA1c moyen ont montré une amélioration significative entre les patients qui utilisaient le DEXCOM G6 et les patients qui utilisaient l'autosurveillance glycémique capillaire. Il y a une diminution dans les deux bras. À l'inclusion, DEXCOM G6 avait un taux de 9,1 et 8 % à 8 mois. Dans le groupe autosurveillance glycémique, les patients avaient un taux à 9 %, qui a diminué à 8,4 % à 8 mois.

Concernant les critères secondaires, il y a eu également une amélioration significative du temps passé dans l'intervalle cible dans le groupe DEXCOM par rapport au groupe autosurveillance glycémique capillaire.

Cette étude a des limites : la durée de suivi est courte, 8 mois, et les auteurs avaient souligné que les patients avaient contacté de façon plus importante l'équipe médicale par rapport à ce qui était prévu au protocole. L'extrapolation des résultats est difficile dans les conditions de prescription et d'utilisation faisant l'objet de la demande.

Etude MOBILE Aleppo *et al.*, 2021

Concernant la phase d'extension, elle a été publiée dans la publication d'Allepo et al. Cette phase d'extension avait pour objectif d'évaluer l'effet de l'arrêt de l'utilisation du DEXCOM G6 après 8 mois d'utilisation chez les patients diabétiques de type 2 traités par insuline basale.

Le critère de jugement principal dans cette phase d'extension était la durée dans l'intervalle cible mesurée par DEXCOM G6. Cette phase n'avait pas de puissance statistique pour les tests d'hypothèses comparant les groupes de traitement. En conséquence, les résultats chiffrés sont décrits, mais il n'y aura pas significativité statistique.

Les patients préalablement inclus dans le groupe autosurveillance glycémique ont continué à utiliser l'autosurveillance glycémique. Les patients qui étaient préalablement inclus dans le groupe DEXCOM étaient randomisés et réaffectés soit à la poursuite de DEXCOM G6, soit à l'arrêt du DEXCOM. Ces trois bras ont été comparés sur les six mois.

163 patients ont été inclus. Les résultats ont montré que le temps passé dans l'intervalle cible, qui était le critère principal de cette phase d'extension, a diminué dans le groupe de patients qui avaient arrêté le DEXCOM G6. Il est passé de 62 à 50 % dans ce groupe, alors qu'il est resté plus ou moins stable dans le groupe DEXCOM et le groupe autosurveillance glycémique.

Concernant les critères de jugement secondaire, le taux HbA1c moyen était également plus élevé dans le groupe de patients qui avaient arrêté le DEXCOM G6.

Cette étude a également des limites : La durée de suivi est courte, 6 mois. Le nombre de sujets nécessaires n'a pas été défini *a priori* pour l'évaluation du critère de jugement principal. Les critères de jugement secondaires étaient multiples et non hiérarchisés, contrairement à la phase un.

Concernant les effets indésirables : une hypoglycémie sévère dans chaque bras et une acidocétose diabétique dans le groupe de patients qui utilisaient le DEXCOM G6.

En termes de matériovigilance, DEXCOM ONE est commercialisé uniquement depuis septembre 2023. Il n'y a pas de données disponibles en France. Néanmoins, dans le monde, les données ont indiqué un taux cumulé d'évènements de 1,4 % pour le capteur, 0,53 % pour le transmetteur, 0,33 % pour le récepteur et 0,2 % pour l'application. Concernant le capteur, les principaux évènements concernaient des valeurs inexactes, une défaillance du capteur après une surchauffe ou une mauvaise adhérence du capteur car le capteur se colle sur la peau.

Concernant le transmetteur, il y a eu des pertes de signal, expiration précoce du capteur, alerte sur la batterie ou des dommages matériels du transmetteur.

En synthèse :

Il est demandé une extension des indications. L'indication revendiquée est celle qui a déjà été octroyée pour le système FREESTYLE LIBRE 2 à savoir : « *Mesure du glucose interstitiel en complément d'une autosurveillance glycémique chez les patients diabétiques de type 2 traités par insulinothérapie non intensifiée dont l'équilibre glycémique est insuffisant ($HbA1c \geq 8\%$)* ».

Il est revendiqué une ASA III par rapport à l'autosurveillance glycémique par lecteur de glycémie capillaire seul.

Les conditions de prescription et d'utilisation revendiquées sont celles qui ont été définies à la LPPR pour FREESTYLE LIBRE 2 dans cette indication.

Concernant les éléments de preuve, il n'y a pas de données spécifiques relatives à DEXCOM ONE.

L'actualisation des recommandations de l'ASA recommande l'utilisation des systèmes de mesure en continu et des systèmes flash dans cette indication, chez les patients diabétiques de type 2 traités par insuline basale.

Il y a eu étude comparative (MOBILE) comparant DEXCOM G6 à l'autosurveillance glycémique capillaire.

Nous avons reçu, la semaine dernière, une contribution patient de la Fédération française des diabétiques qui vous a été transmise. Pour rappel, FREESTYLE LIBRE 2 est le seul système inscrit à la LPPR dans cette indication. La commission a octroyé une amélioration de niveau V par rapport à l'autosurveillance glycémique par lecteur de glycémie capillaire seul en 2022. Merci.

M. LE GRALL, Président.- Merci beaucoup. Béatrice.

M^{me} le P^r DULY-BOUHANICK.- Merci beaucoup pour cette excellente présentation qui ouvre le débat. Pour ceux qui ne sont pas familiers, il faut savoir que les systèmes flash et les mesures continues du glucose ont révolutionné la prise en charge des patients diabétiques. On s'est d'abord intéressés au diabète de type 1 et maintenant, on arrive au diabète de type 2 avec une indication du DEXCOM ONE dans le diabète de type 2 sous multi-injection, ce qui est logique.

On s'attelle à voir l'indication dans le diabète de type 2 qui n'a pas trois injections. Ce sont des gens qui ne sont pas en insulinothérapie intensifiée. Dans cette indication, le seul qu'on ait, c'est le FREESTYLE LIBRE 2. C'est un système flash. Il faut passer le capteur pour arriver à avoir une mesure de la glycémie, contrairement à ce système qui est une mesure en continu avec un capteur et un transmetteur.

En tant que clinicien, on ne peut être que très favorable à avoir une alternative à un système unique qui a l'indication unique actuellement, le FREESTYLE LIBRE 2, qui se pose à un seul endroit. De temps en temps, on a des allergies et des choses comme ça et on serait bien contents d'avoir un autre appareil que l'on puisse mettre ailleurs d'ailleurs. Le DEXCOM ONE répond à cette préoccupation.

On peut déplorer que dans le dossier, il n'y ait pas d'étude spécifique, mais l'étude MOBILE qui a été déclinée en deux phases montre que cela a été fait avec le DEXCOM G6, le grand frère, qui est quelque chose qui est utilisé et que vous avez vu dans la boucle semi-fermée. La vraie question qu'on peut se poser, c'est pourquoi ils n'ont pas déposé avec le DEXCOM G6 ? Vu qu'il est plus sophistiqué avec une communication, ce n'est pas le profil de patients qui devaient être concernés, mais est-ce qu'on leur a posé la question ?

Une chef de projet, pour la HAS.- J'ai interrogé la société DEXCOM pour savoir s'ils souhaitaient demander une extension des indications du système DEXCOM G6 au regard de cette étude. Les raisons invoquées portent sur le fait que le système DEXCOM ONE semble plus approprié en raison d'une alerte possible sur le temps passé en hyperglycémie, l'absence d'alarme obligatoire sur le seuil d'hypoglycémie, le profil des patients diabétiques de type 2 qui seraient plus sujets à une hyperglycémie et l'interface de l'application qui serait plus simple d'utilisation. D'autre part, la société DEXCOM précise que DEXCOM ONE n'était pas disponible lors de la réalisation de

l'étude MOBILE.

M^{me} le P^r DULY-BOUHANICK.- On a la réponse. Peut-être que le DEXCOM G6 était un peu trop sophistiqué et avoir un système plus simple de maniement dans cette population, c'est le souhait des patients.

Qu'est-ce que nous apprend l'étude ? Elle nous apprend que quand on met un capteur en continu, on baisse l'hémoglobine glyquée. On a un temps passé dans la cible significativement plus élevé que dans l'autosurveillance glycémique. Quand on l'enlève et qu'on repasse à l'autosurveillance glycémique, le temps passé dans la cible est (coupure son).

M. LE GRALL, Président.- Merci beaucoup. Est-ce qu'il y a des remarques des uns et des autres ? Qui veut prendre la parole à distance ou en salle ? Françoise.

M^{me} le D^r HIDDEN-LUCET.- Par analogie avec d'autres dossiers, quand j'ai lu ce dossier, je me suis aussi demandé pourquoi le comparateur n'était pas le FREESTYLE LIBRE 2.

M. LE GRALL, Président.- Madame Vieren.

M^{me} VIEREN.- Je voulais intervenir sur le fait que j'avais eu l'opportunité d'utiliser ces dispositifs à l'étranger. Leur utilisation est très simple.

M. LE GRALL, Président.- Merci. On passe au questionnement et au vote.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} LE FLOCH.- 18 avis suffisants et 1 abstention.

Une chef de projet, pour la HAS.- Concernant le choix du comparateur, je rappelle que le comparateur revendiqué est l'autosurveillance glycémique par lecteur de glycémie capillaire seul. Il est revendiqué une ASA III. La commission peut se questionner sur le choix du comparateur.

M. LE GRALL, Président.- Madame Chekroun.

M^{me} CHEKROUN.- DEXCOM ONE, dans sa première indication, avait eu une ASA V versus FREESTYLE LIBRE 2 et FREESTYLE LIBRE 2 dans cette indication avait eu une ASA V versus l'ASG. cinq VS. Donc là, ils demandent une amélioration par rapport à FREESTYLE LIBRE 2.

Une chef de projet, pour la HAS.- Ils souhaitent uniquement l'autosurveillance glycémique par

lecteur de glycémie capillaire seul. Effectivement, la commission a octroyé une ASA V à FREESTYLE LIBRE 2 par rapport à l'ASG dans cette indication.

M^{me} CHEKROUN.- Et là, ils n'ont pas de données spécifiques par rapport à FREESTYLE LIBRE 2.

Une chef de projet, pour la HAS.- Non, il n'y a pas de données comparatives entre DEXCOM ONE et FREESTYLE LIBRE 2.

M^{me} LE FLOCH.- Vous pouvez voter pour une ASA III, IV, V, par rapport au système flash FREESTYLE LIBRE 2.

M. LE GRALL, Président.- Est-ce quelqu'un s'oppose à ce que l'on change de comparateur en mettant le système flash FREESTYLE LIBRE 2 ? Tout le monde est d'accord ? On prend ce comparateur et on vote sur l'ASA par rapport à ce comparateur.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} LE FLOCH.- 1 ASA III, 3 ASA IV, 14 ASA V et 1 abstention. C'est donc une ASA V.