



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 30 janvier 2024

1. Audition - 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.- On est dans les temps pour procéder à l'audition de DEXCOM ONE. Bonjour. Bienvenue. Merci d'être venu en présentiel nous voir à la suite de votre demande d'audition, à la suite de la demande de modification des conditions d'inscription LPP du DEXCOM ONE, système de mesure en continu du glucose interstitiel. Je vous laisse vous présenter. Ensuite, on vous passera la parole après à une présentation initiale par notre chef de projet.

M. ZAMMIT.- Je vous remercie. Bonjour à toutes et à tous. Je suis Gérald Zammit, le directeur de la filiale de DEXCOM en France et je suis accompagné de Sophie Durand et de Marina Grifi, si vous voulez vous présenter.

M^{me} DURAND.- Bonjour à tous. Sophie Durand, responsable du *market access* pour la France.

M^{me} GRIFI.- Bonjour. Marina Grifi, responsable *market access* côté européen.

M. LE GRALL, Président.- Merci beaucoup. Je vous propose qu'on rappelle les éléments de l'avis que nous avons pris, puis je vous passerai la parole pour 15 minutes.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour. Je vais rappeler brièvement le dossier. DEXCOM ONE est un système de mesure en continu du glucose interstitiel composé d'un capteur d'une durée d'utilisation de 10 jours et d'un transmetteur, ainsi que d'une application portable qui permet de visualiser notamment les données de glucose interstitiel.

Concernant les modalités de surveillance de l'équilibre glycémique, je rappelle qu'il y a le sujet biologique avec le dosage de la HbA1c et la glycémie veineuse à jeun, ainsi qu'une autosurveillance pluriquotidienne. Il existe deux grandes catégories de systèmes, les lecteurs de glycémie capillaire qui permettent une autosurveillance de la glycémie, et en parallèle, ont été développés des systèmes de mesure du glucose interstitiel avec deux grandes catégories, les systèmes flash et les systèmes de mesure en continu, sachant que ces systèmes ne remplacent pas l'autosurveillance glycémique capillaire, notamment en cas de discordance entre les symptômes et les résultats.

Il s'agit d'une demande de modification des indications chez les patients diabétiques de type 2 de

plus de 2 ans traités par insulinothérapie non intensive, moins de trois injections par jour dont l'équilibre glycémique est insuffisant, avec un taux $HbA1c \geq 8\%$. Il est revendiqué une amélioration du service attendu de niveau III par rapport à l'autosurveillance glycémique par le lecteur de glycémie capillaire seul et les modalités de prescription et d'utilisation proposées par le demandeur sont issues de celles définies pour le système FREESTYLE LIBRE 2, le seul système actuellement inscrit sur la LPPR dans cette indication.

Concernant les avis de la commission, trois systèmes FREESTYLE LIBRE 2, FREESTYLE LIBRE 3 et DEXCOM ONE utilisés *stand alone* ont obtenu une indication chez les patients diabétiques de type 1 ou de type 2 traités par insulinothérapie intensive. Seul le système FREESTYLE LIBRE 2 a obtenu l'indication chez les patients diabétiques de type 2 traités par insulinothérapie non-intensive.

Pour rappel, les avis de la commission dans l'indication diabète de type 1 ou de type 2 traité par insulinothérapie intensive, le système FREESTYLE LIBRE avait obtenu en 2016 une amélioration de niveau III par rapport à l'autosurveillance glycémique car c'était le premier dossier qui avait été déposé à la Commission. Les systèmes suivants, le FREESTYLE LIBRE 3 et le DEXCOM ONE avaient obtenu une amélioration de niveau V par rapport soit au FREESTYLE LIBRE 2, soit aux autres systèmes de mesure en continu du glucose interstitiel. Plus récemment, le système FREESTYLE LIBRE 2 a obtenu l'indication chez les patients diabétiques de type 2 et la commission a octroyé une amélioration de niveau V par rapport à l'autosurveillance glycémique capillaire par lecteur de glycémique capillaire seul en 2022.

Je rappelle l'avis de la Haute Autorité de Santé concernant DEXCOM ONE. La commission a octroyé un service attendu suffisant dans l'indication revendiquée et le comparateur qui a été retenu est le système flash d'autosurveillance du glucose FREESTYLE LIBRE 2 et la commission a octroyé une amélioration de niveau V par rapport à ce système.

Concernant les données disponibles, il y avait les recommandations de l'ADA, donc données non spécifiques, et l'étude MOBILE non spécifique, multicentrique, contrôlée et randomisée en groupe parallèle. Il n'y avait pas de données spécifiques au système DEXCOM ONE dans l'indication retenue.

Concernant le bilan des données, l'avis précise qu'aucune donnée clinique spécifique de DEXCOM ONE dans l'indication revendiquée n'est disponible. Une étude non spécifique réalisée avec le

système DEXCOM G6 a été retenue par la commission. Celle-ci avait pour objectif de comparer l'efficacité du système DEXCOM G6 par rapport à l'autosurveillance glycémique capillaire chez 175 patients adultes diabétiques de type 2 traités par une ou deux injections quotidiennes d'insuline basale depuis au moins six mois. Les résultats relatifs au critère de jugement principal ont indiqué une diminution significative du taux HbA1c entre les groupes de traitement à 8 mois.

Je laisse la parole à l'audition.

M. LE GRALL, Président.- Merci beaucoup. Je vous passe la parole pour 15 minutes.

M. ZAMMIT.- Merci, Madame la chef de projet, pour le résumé et merci pour cette audition. Nous sommes ravis de venir défendre et exposer notre point de vue concernant cette extension d'indication du DEXCOM ONE.

Un petit mot sur DEXCOM avant de commencer parce que sur le marché des capteurs, nous sommes une société un peu spécifique puisque cela fait 20 ans que nous existons et DEXCOM ne fait que des capteurs de mesures en continu du glucose. C'est notre spécificité dans ce domaine. Nous sommes dédiés à l'innovation, à la recherche et au développement dans la mesure en continu du glucose depuis maintenant 20 ans. Notre ADN, c'est l'innovation. Comme vous le voyez, nous avons innové en lançant des nouvelles versions de nos capteurs tous les ans ou tous les deux ans. Nous avons déjà plusieurs générations. Notre ADN, c'est aussi la fiabilité et la qualité de production, puisqu'encore une fois, nous ne faisons que cela, mais aussi l'interopérabilité, c'est-à-dire le partage, la connexion de données avec des partenaires de pompe à insuline, des algorithmes, mais aussi des plateformes de télésurveillance, comme myDiabby ou Glooko. Notre philosophie et notre approche du domaine des capteurs, c'est de développer des capteurs adaptés à des besoins spécifiques. C'est pour cela qu'aujourd'hui, en France, nous avons deux capteurs, le DEXCOM G6 et le DEXCOM ONE, que nous considérons adaptés à des profils de patients, ainsi que des conditions spécifiques de prescription, de délivrance et de formation des patients. Je pourrai y revenir si vous le souhaitez.

On va rentrer dans l'objet de cette audition qui est cette extension d'indication pour le DEXCOM ONE pour lequel vous avez rendu un avis d'absence d'amélioration du service attendu par rapport au FREESTYLE 2. Aujourd'hui, ce qui nous amène, c'est défendre notre demande initiale, de retenir l'autosurveillance glycémique comme le comparateur pertinent et de justifier un ASA

modéré. L'avis que vous avez rendu pourrait sembler extrêmement logique puisque c'est exactement cet avis que vous aviez rendu sur la première indication du DEXCOM ONE. Cependant, nous considérons que le contexte spécifique de cette nouvelle indication est réellement différent, à la fois sur le contexte du comparateur, mais aussi sur le contexte de la justification de l'ASA. C'est ce que nous allons développer en deux parties. Nous allons vous démontrer comment et pourquoi nous considérons que l'ASG reste un comparateur tout à fait pertinent dans cette indication et nous reviendrons sur la robustesse de la preuve que nous avons apportée avec l'étude MOBILE.

Je laisse la parole à Madame Durand pour cette première partie.

M^{me} DURAND.- On voulait revenir sur notre choix de comparateur, vous expliquer notre rationnel, pourquoi nous avons pensé que l'ASG était le comparateur pertinent lors du dépôt initial et pourquoi nous en sommes toujours convaincus à l'heure actuelle. Nous sommes partis de deux recommandations éditées par la HAS, bien que non opposables. La première recommandation porte sur les principes d'évaluation de la CNEDiMTS, la deuxième est le guide à destination des fabricants. En lisant la définition du comparateur, nous constatons que la commission privilégiera le comparateur issu de la stratégie de référence selon les données actuelles de la science ou ayant fait ses preuves scientifiques, et le cas échéant, l'utilisation en routine peut être regardée. Nous sommes partis sur ces deux aspects.

Sur les données actuelles de la science, nous nous sommes référés à la prise de position de la SFD. Au moment du dépôt du dossier en juillet 2023, les recommandations de 2021 n'abordaient pas le FREESTYLE 2, ce qui est normal puisqu'il n'était pas évalué dans cette population, seule l'ASG était cité. Cette prise de position a été mise à jour en décembre 2023. La SFD fait référence au FREESTYLE 2. Pour autant, elle ne le hiérarchise pas dans la stratégie thérapeutique et continue à associer ce terme de recommander à l'ASG et non pas au FREESTYLE 2 qui reste une option au sein de l'arsenal thérapeutique.

Passée cette prise de position et les données de la science, nous avons également regardé l'utilisation en routine. Pourquoi cela nous a semblé important ? Comme l'a dit Gérald Zammit en introduction, nous avons reçu une ASA V versus FREESTYLE 2 pour la première indication au sein de la population insulino-traités à plus de trois injections par jour. Nous n'étions pas revenus en

audition pour cette décision puisqu'au moment du dépôt, la première fois, le FREESTYLE était sur le marché depuis quatre, cinq ans et était utilisé par des centaines de milliers de patients, ce qui en faisait réellement un gold standard dans la prise en charge de ces patients pour le suivi de la glycémie. Aujourd'hui, dans cette population des patients insulino-traités non intensifiés, le FREESTYLE 2 n'est remboursé en France que depuis quelques mois, que ce soit au moment où nous avons déposé le dossier ou à l'heure de l'évaluation de la CNEDiMTS, ce qui nous paraît assez peu pour justifier d'un recul et en faire une référence dans la prise en charge de cette population.

C'est à ce titre que nous vous renouvelons notre conviction que l'ASG reste pour nous un comparateur pertinent, que ce soit d'un point de vue scientifique des recommandations nationales ou en pratique médicale courante, le FREESTYLE 2 n'étant remboursé que depuis peu de temps en France.

Je laisse la parole à Marina Grifi qui va apporter un éclairage sur notre demande d'ASA.

M^{me} GRIFI.- Pour déterminer les niveaux d'ASA revendiqués, on a fait référence au même cadre méthodologique que l'on a considéré pour le choix du comparateur, que Madame Durand vient de nous présenter. Sur la base de ce cadre, en principe, le niveau d'ASA est déterminé sur la base de données cliniques de supériorités et la technologie en examen par rapport au comparateur pertinent et sur le critère de jugement principal aussi pertinent. Dans l'idéal, ces ASA devraient être déterminées sur la base des données cliniques issues des études cliniques randomisées. Nous pensons avoir répondu à ces demandes en présentant l'étude MOBILE qui est actuellement la seule étude randomisée disponible sur la population cible.

L'étude MOBILE, répond aux plus hauts standards méthodologiques à plusieurs niveaux. Au niveau du design, c'est une étude contrôlée, randomisée, multicentrique qui a vu la participation de grands centres aux États-Unis. Elle utilise comme comparateur l'autosurveillance glycémique que nous voudrions bien retenir comme comparateur pertinent. De côté du critère de jugement principal, l'étude MOBILE utilise le taux HbA1c qui, depuis des années, est considéré comme la référence dans le domaine du diabète par la communauté internationale.

Les résultats de l'étude MOBILE montrent une supériorité du monitoring en continu de la glycémie envers l'autosurveillance glycémique avec une différence ajustée de 0,4 % à 8 mois. L'étude MOBILE montre à 8 mois que 38 % des utilisateurs du monitoring en continu étaient issus

d'un niveau de HbA1c de 7,5 %. Au même *follow-up*, à 8 mois, seuls 24 % des patients dans le bras autosurveillance glycémique montraient ce niveau de glycémie, avec une différence ajustée de 17,6 %.

L'importance de l'étude MOBILE a été aussi reconnue par l'*American Diabetes Association* au moment de définir leurs recommandations cliniques en 2022. Leurs recommandations cliniques ont été retenues dans le projet d'avis de la Commission. Dans ces recommandations, l'ADA indique le monitoring en continu de la glycémie comme un outil pour les patients dans la gestion de leur diabète et les patients adultes traités par insuline basale. La chose qui appelle dans cette recommandation, c'est le niveau d'évidence qui a été reconnu respectivement au monitoring en continu de la glycémie et au monitoring flash de la glycémie. Le corpus d'évidence, les preuves cliniques en support du monitoring en continu ont été promues avec un niveau A d'évidence contre un niveau C d'évidence pour le monitoring du glucose interstitiel de façon intermittente.

M. ZAMMIT.- On s'est permis, pour conclure, d'aborder un des points que vous avez certainement soulevés, qui était que l'étude MOBILE n'était pas spécifique au DEXCOM ONE. C'est vrai parce qu'elle a été réalisée avec le DEXCOM G6. Le DEXCOM ONE n'était pas disponible au moment de l'étude, donc nous n'aurions pas pu réaliser cette étude avec le DEXCOM ONE. Cependant, il y a deux points que nous souhaitons apporter :

- Les différences techniques entre le G6 et le DEXCOM ONE ne seraient pas pertinentes dans le cadre de la population cible, c'est-à-dire les patients diabétiques de type 2 sous insuline basale puisqu'ils ne sont pas extrêmement exposés à l'hypoglycémie sévère. Ils n'utilisent pas forcément les fonctions de partage en continu avec des proches et il n'y a pas d'utilisation en connexion à des boucles fermées. Les différences techniques ne sont pas pertinentes dans le cadre de cette population cible.
- Nous considérons que le DEXCOM ONE aurait conduit au même résultat clinique puisqu'il a les fonctionnalités les plus attendues ou les plus nécessaires pour cette population de patients. Par ailleurs, c'est un dispositif que nous pensons plus adapté au contexte de prescription, de délivrance et de formation des patients français en ville.

Pour conclure, encore une fois, nous ne serions pas venus si nous n'étions pas intimement persuadés que le contexte était délicat. Nous avons aussi suivi les recommandations de la HAS à

la lettre. Du côté du comparateur, l'autosurveillance glycémique reste, dans l'arsenal thérapeutique, avec un niveau de recommandation très fort de la part de la SFD. Et du fait très récent de l'approbation et du remboursement du FREESTYLE 2, il reste l'outil le plus utilisé en pratique clinique. C'est aussi en lien avec les recommandations méthodologiques de la HAS.

D'autre part, concernant la robustesse de la preuve, nous apportons l'étude MOBILE, randomisée, multicentrique, qui a démontré un bénéfice significatif sur le critère clinique le plus pertinent dans le diabète, ce qui nous a valu d'ailleurs une recommandation très forte de la part des recommandations de l'ADA, un grade A que vous avez retenu dans l'avis. Cette étude répond aussi au point que vous aviez soulevé au moment de l'évaluation du FREESTYLE 2, puisque vous aviez noté l'aspect observationnel de ce dossier, une étude observationnelle, et le fait qu'il n'y avait pas de preuve sur la réduction ou l'amélioration du contrôle glycémique. Ce sont des points sur lesquels nous apportons aujourd'hui une réponse avec cette étude et notre dispositif DEXCOM ONE.

À ce titre, à la fois sur l'aspect toujours pertinent du comparateur et sur la base de la robustesse de la preuve de l'étude MOBILE, nous souhaitons maintenir notre demande d'ASA 3 versus l'autosurveillance glycémique. Je vous remercie.

M. LE GRALL, Président.- Merci beaucoup de vos présentations très claires. Est-ce qu'il y a des questionnements ? Béatrice.

M^{me} le P^r DULY-BOUHANICK.- Merci beaucoup d'être venue. Sachez que nous sommes très heureux d'avoir une alternative au FREESTYLE 2 parce que pour le prescripteur, c'est toujours bien d'avoir deux systèmes. C'est ce que d'ailleurs a reconnu la commission en donnant un service attendu suffisant. Vous l'avez souligné, votre étude est spécifique et port sur le DEXCOM G6. Quand on a regardé votre dossier, on s'est demandé pourquoi vous n'aviez pas déposé un dossier avec le DEXCOM G6 et pas avec le DEXCOM ONE.

M. ZAMMIT.- C'est une question logique. Le DEXCOM ONE, comparé au DEXCOM G6 aujourd'hui, le profil patient type, c'est une majorité de patients diabétiques de type 2, un âge moyen supérieur à 60 ans et des patients qui cherchent un contrôle glycémique, mais surtout quelque chose simple et pratique à utiliser. C'est une prescription par les médecins généralistes. Ce serait une délivrance en pharmacie et la formation, qui est importante puisque pour que le système soit

efficace, il faut que les patients soient formés et qu'ils comprennent l'outil, sera réalisée par le médecin généraliste ou une infirmière libérale. Contrairement au DEXCOM G6 qui, aujourd'hui, est utilisé par des patients diabétiques de type 1 de tout âge avec des attentes très fortes vis-à-vis de la technologie. C'est une prescription par un dialectologue hospitalier, un suivi principalement réalisé par les prestataires de santé et une formation réalisée par les équipes soignantes hospitalières. On a deux contextes à la fois de profil patient, de contexte de prescription et de formation extrêmement différents.

Pour imaginer tout cela, sur la diapositive suivante, j'ai mis l'interface utilisateur. Comme on l'explique, ce n'est pas le dispositif que vous portez sur le port qui diffère, c'est l'interface utilisateur qui diffère entre les deux systèmes. À gauche, on a une interface utilisateur simplifiée qui, en termes de paramétrage des alertes de glycémie, a quatre écrans, alors que de l'autre côté, on a un système qui est fait pour être ultra-personnalisable. Forcément, l'interface utilisateur est beaucoup plus complexe. Encore une fois, il s'adresse à des profils de patients différents. C'est pour cela que nous considérons que le DEXCOM ONE serait bien plus adapté au contexte de prescription, de formation et surtout au profil des patients. Il délivrera l'efficacité que vous avez lue dans l'étude MOBILE.

M^{me} le Pr DULY-BOUHANICK.- Merci pour votre réponse, mais vous comprendrez que vous venez de souligner les différences entre les deux appareils et vous concluez en même temps que l'étude MOBILE est applicable au DEXCOM ONE, alors qu'elle concernait le DEXCOM G6.

M. ZAMMIT.- Tout à fait. Si on revient à la toute première diapositive, les différences majeures en termes de fonctionnalité entre le DEXCOM ONE et le DEXCOM G6, ce sont des alarmes sur l'hypoglycémie sévère à 55 mg, donc des alertes prédictives de l'hypoglycémie, la connexion aux boucles fermées et le suivi à distance. Nous considérons que ces quatre différences majeures ne seraient pas pertinentes pour une population de patients diabétiques type 2 sous insuline basale. Je ne dis pas qu'ils ne font pas d'hypoglycémie, mais les fonctionnalités de prévention de l'hypoglycémie sur le DEXCOM ONE seront largement suffisantes. Les patients diabétiques de type 1 ont beaucoup plus de variabilité glycémique, ils sont beaucoup plus exposés à l'hypoglycémie sévère, donc ces caractéristiques leur sont beaucoup plus utiles. C'est pour cela que nous pensons sincèrement, même si vous avez tout à fait raison, nous n'avons pas de preuve

pour le démontrer, que l'étude MOBILE aurait délivré les mêmes résultats avec le DEXCOM ONE. Vous noterez aussi que nous améliorons l'alerte hyperglycémique avec le DEXCOM ONE puisqu'elle est paramétrable sur un critère de temps passé en hyperglycémie beaucoup plus pertinent qu'une alerte de seuil sur l'hyperglycémie. Nous avons aussi des améliorations spécifiques et qui seraient certainement beaucoup plus pertinentes pour cette population de patients diabétiques de type 1.

M. LE GRALL, Président.- Merci. Philippe Amabile.

M. le P^r AMABILE, Vice-Président.- Bonjour et merci pour ces précisions. J'avais une question de bétotien puisque je ne suis pas du tout endocrinologue. Je me posais la question de savoir en quoi la mesure simple de la glycémie non intégrée à un système de boucle semi-fermée est différente entre un système en continu et un système flash. De toute façon, les adaptations de traitement vont être faites par les malades.

M. ZAMMIT.- Oui, tout à fait. Entre le système flash et un système de mesure en continu, la différence majeure est que la mesure de la glycémie repose d'un côté sur une action du patient puisqu'il doit se scanner au minimum toutes les huit heures pour obtenir sa glycémie, alors que de l'autre côté, c'est-à-dire du côté du DEXCOM ONE ou du DEXCOM G6, les données transitent automatiquement vers un smartphone ou un dispositif qu'on appelle un récepteur, c'est-à-dire une sorte de petit moniteur où les données de glycémie sont mises à jour automatiquement toutes les cinq minutes. C'est fondamental puisque la glycémie ou la visualisation de la glycémie ne repose pas sur une action manuelle, c'est aussi beaucoup plus discret puisque le patient n'a pas à se flasher devant les autres pour voir la glycémie. C'est à la fois efficace, beaucoup plus discret et pratique pour les patients.

M. le P^r AMABILE, Vice-Président.- J'avais bien compris qu'on pouvait avoir sa glycémie de façon automatisée sans scanner, mais en termes d'adaptation posologique de l'insuline, qu'est-ce que ça change ? Finalement, est-ce que les patients regardent de toutes les façons leur glycémie pour savoir quelle est l'adaptation posologique qu'ils doivent faire ? Dans cette circonstance-là, en dehors du caractère plus fonctionnel du DEXCOM ONE par rapport au FREESTYLE LIBRE 2, est-ce que vous pensez que ça change la façon dont les malades se traitent ? Je ne parle pas de vérification de la glycémie, je parle de traitement.

M. ZAMMIT.- Justement, l'étude MOBILE est extrêmement intéressante de ce point de vue puisqu'il a été démontré qu'il y a eu très peu d'ajustements thérapeutiques dans cette étude. Le bénéfice du taux HbA1c, la réduction et l'amélioration du contrôle glycémique étaient directement liées au fait de voir sa glycémie en temps réel. Il n'y avait pas d'ajustement thérapeutique. Il n'y a pas eu plus d'insuline, il n'y a pas eu d'autres médicaments qui ont été rajoutés, ou très peu. C'était inscrit dans l'étude. L'étude MOBILE a clairement montré que le simple fait de voir sa glycémie en temps réel et d'être alerté quand elle dépasse des seuils permet au patient d'avoir des ajustements de son comportement global, peut-être son alimentation, son activité, pour améliorer son contrôle glycémique. Dans le contexte de la population cible, ici, on sera sur une prise de conscience du lien direct entre l'alimentation et la glycémie et le fait de pouvoir le voir en temps réel.

M. LE GRALL, Président.- Merci. Hubert.

M. GALMICHE.- Merci pour votre présentation. J'avais une question concernant le temps de réalisation de cette étude MOBILE dont on parle. J'ai cru comprendre, au vu de ce que l'on voit qu'elle avait commencé en 2018 et achevée en 2021. Pensez-vous qu'en 2023, quand elle a déposé le dossier, vous auriez encore fait cette étude dans ces conditions en 2023 ? Le temps ayant changé, les avis FREESTYLE LIBRE 2 dont on parle et le positionnement de l'autosurveillance glycémique par rapport à cette mesure en continu du glucose ayant changé, auriez-vous fait en 2023 cette même étude MOBILE dans ces mêmes conditions ?

M. ZAMMIT.- Au-delà de la France, l'ASG reste de loin la méthode de mesure du glucose la plus utilisée dans l'ensemble de la population diabétique. Aujourd'hui, cette étude reste extrêmement pertinente. Madame Durand vous l'a montrée, les recommandations ont été mises à jour, mais l'ASG reste extrêmement recommandée. Le mot recommandé est associé uniquement à l'autosurveillance glycémique dans le cadre de cette population-ci. Cela renforce l'idée que l'autosurveillance glycémique reste, chez les patients sous insuline basale, le gold standard. Oui, on considère que cette étude reste tout à fait pertinente. Nous l'avons soumise dès que nous avons finalisé le remboursement de la première indication du DEXCOM ONE en France. Ma réponse est oui, elle reste extrêmement pertinente.

M. GALMICHE.- Je ne vous dis pas que l'étude n'est pas pertinente, mais est-ce que vous pensez

que vous l'auriez faite en 2023 dans ces conditions-là ?

M. ZAMMIT.- Oui. Comme je vous l'ai dit, sur la base des recommandations de la SFD, encore une fois, le mot recommandé n'est associé qu'à l'ASG. Sur la base des recommandations et sur le contexte méthodologique fourni par la CNEDiMTS, sur le caractère très récent du remboursement du FREESTYLE 2. Est-ce qu'on peut dire qu'en six mois, tous les patients de cette indication sont tous passés sous FREESTYLE 2 ? D'une façon générale, de la part d'un industriel, faire une étude randomisée est un engagement fort. Comme je vous l'ai dit, nous sommes dédiés aux capteurs de glucose. 90 % des études randomisées sur les capteurs de glucose ont été faites par DEXCOM. Nous avons systématiquement choisi le taux HbA1c, le contrôle glycémique comme critère principal. Nous nous sommes toujours exposés. Les seules études comparatives d'efficacité des capteurs ont été réalisées par DEXCOM. D'une façon générale, nous sommes extrêmement impliqués, dédiés à démontrer l'efficacité des capteurs. Nous parlons simplement de l'efficacité d'un capteur. Je sais que vous voyez très fréquemment des études et des avis sur les boucles fermées. Nous parlons de l'amélioration du contrôle glycémique uniquement avec un capteur, sans aucun changement thérapeutique autre. C'est pour cela que nous considérons cette preuve à la fois pertinente et surtout très robuste.

M. LE GRALL, Président.- Madame Hajjaji.

M^{me} le D^r HAJJAJI.- Bonjour. J'aimerais savoir si vous considérez que le DEXCOM ONE est une nouvelle version par rapport au DEXCOM G6 ou si c'est une montée en gamme ?

M. LE GRALL, Président.- C'est une très bonne question. Nous considérons que c'est une version simplifiée du DEXCOM G6. Historiquement, DEXCOM est très orienté sur la réalisation de capteurs toujours très fiables, mais principalement associés à des pompes à insuline. L'histoire de DEXCOM, ce sont des capteurs ultra-fiables associés à des pompes à insuline. C'est pour cela qu'aujourd'hui, le G6 est le capteur de référence dans la boucle fermée. On s'est rendu compte que pour des patients de diabétique de type 2 qui ont peut-être une appétence à la technologie moindre, en recherche de simplicité, le DEXCOM G6 était trop compliqué. C'est le retour des patients que nous avons eu. C'est pour cela que nous avons développé le DEXCOM ONE, qui réutilise la technologie de mesure du glucose mais avec une interface conçue pour être simple d'utilisation et simple en termes de formation des patients.

M^{me} le D^r HAJJAJI.- Si je comprends bien, la technologie de base est la même ? C'est une différence d'interface, c'est ça ?

M. ZAMMIT.- Il faudrait considérer l'interface utilisateur et l'application comme une partie prenante forte de la technologie. On ne peut pas dire que les capteurs se résument uniquement au dispositif. Le plus gros du cœur du développement du produit est dans l'interface utilisateur, l'algorithme. La partie logicielle est entièrement partie prenante du dispositif humain.

M^{me} le D^r HAJJAJI.- L'algorithme, excusez-moi d'être aussi précise, pour vous, c'est le même ? C'est exactement le même.

M. ZAMMIT.- Oui, tout à fait. L'algorithme qui permet de calculer les mesures de glycémie, c'est le même, donc le niveau de fiabilité est le même. C'est l'interface utilisateur qui est simplifiée. Elle est conçue pour être plus simple d'utilisation pour les patients.

M^{me} le D^r HAJJAJI.- Je reviens à ma deuxième question. Vous avez des données pour le diabète de type 2 avec le DEXCOM G6.

M. ZAMMIT.- Tout à fait.

M^{me} le D^r HAJJAJI.- Et les données sont significatives ?

M. ZAMMIT.- Les données sont significatives. Le point clé, c'est que dans le contexte de l'étude, les patients étaient pris en charge dans le cadre d'une étude clinique. C'est noté dans le papier. Cela a été retenu dans les limites de cette étude. C'est vrai que les patients sont chouchoutés parce qu'ils sont suivis, ils ont la possibilité d'appeler une hotline à tout moment. Dans le cadre de cette étude, le niveau de suivi des patients est assez fort. On va se projeter maintenant dans la mise en application du DEXCOM ONE en France. Comme je vous le disais, si on veut reproduire les résultats d'efficacité qu'on a vus avec l'étude MOBILE, il faudra quelque chose d'extrêmement simple d'utilisation et pour la formation des patients puisqu'ils ne seront pas pris en charge dans le cadre de l'hôpital, ils seront pris en charge en ville avec des médecins généralistes ou des infirmières libérales qui vont certainement avoir peu de temps à consacrer à la formation des patients.

M^{me} le D^r HAJJAJI.- Je dois comprendre que vous envisagez une étude spécifique DEXCOM ONE ?

M. ZAMMIT.- On a un programme d'études sur le DEXCOM ONE, en effet. On va faire un certain nombre d'études sur le DEXCOM ONE. Depuis son lancement, on a déjà publié des premières données qu'on ne peut pas vous présenter là et qu'on a publiées depuis ce dossier. On a un certain nombre d'études qui sont réalisées et en cours de préparation sur le DEXCOM ONE.

M. LE GRALL, Président.- Merci. Est-ce qu'il y a d'autres demandes d'explication ou de questionnements ? À distance, non. Dans la salle, non. Merci beaucoup d'être venus et de votre présentation.

Je vous propose qu'on commence la discussion suite à cette audition. Monsieur François.

M. le P^r FRANÇOIS.- Je ne suis pas diabétologue, je me pose une question. Ils nous ont beaucoup comparés le ONE et le G6. Et là, on veut bien admettre que le ONE est beaucoup plus facile à utiliser, répondant bien aux questions. Je reste sur ma faim par rapport au FREESTYLE. Pourquoi ils refusent d'avoir comme comparateur le FREESTYLE ? C'est cela qui me gêne un petit peu. Je le dis avec l'humilité qui se doit étant donné que ce n'est pas mon domaine.

Une chef de projet, pour la HAS.- Je voulais rappeler que l'autosurveillance glycémique capillaire reste le standard. Ces systèmes ne remplacent pas les lecteurs de glycémique capillaire. On dit bien que la mesure du glucose interstitiel est une catégorie à part. Les patients ont toujours besoin d'avoir avec eux un lecteur de glycémie capillaire avec des bandelettes. La commission avait choisi l'autre système actuellement inscrit sur la LPPR dans cette indication. Je voulais repositionner les systèmes.

M. le P^r FRANÇOIS.- Justement, les deux doivent avoir la mesure de la glycémie capillaire, d'accord, mais pourquoi on n'a pas le droit de prendre cet autre produit comme comparateur ? Je n'arrive pas bien à comprendre et j'aimerais bien avoir des explications.

M^{me} le D^r HAJJAJI.- J'ai la même question pour rebondir à ce qui vient d'être dit. En regardant votre slide n° 6, je regardais les comparateurs, j'ai vu que pour certains dispositifs, il y a deux comparateurs, soit la surveillance glycémique, soit la surveillance glycémique et le DEXCOM G6 pour les uns ou le FREESTYLE LIBRE 2 pour d'autres. Sur le coup, je me dis pourquoi – puisque c'est en 2022, il n'y a pas très longtemps – certains dispositifs ont pu avoir deux comparateurs ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Parce que ce n'étaient pas les mêmes indications. Là, j'ai juste

mis les votes, mais GUARDIAN 4 et DEXCOM G6 ont la même indication dans une indication de niche chez les patients diabétiques de type 1 sous hypoglycémie sévère. Ces systèmes n'ont pas les mêmes indications. Vous allez me demander pourquoi. Parce qu'en 2020, les études fournies étaient uniquement dans ces indications-là. Vu que c'étaient des nouveaux systèmes, il n'y avait pas encore le recul qu'il y a actuellement. La commission avait octroyé les indications des études fournies.

M^{me} le D^r HAJJAJI.- Merci. J'ai entendu dans leur présentation que c'était plutôt une montée en gamme avec simplification et que la base du dispositif restait plutôt la même. Si on considère que c'est une montée en gamme, je ne suis pas diabétologue, je raisonne de façon générique, si c'est une montée en gamme parce qu'ils arrivent à montrer que plus de 80 % de leurs dispositifs de base, c'est la même chose, ils ont quand même des données pour DEXCOM G6 chez les diabètes de type 2, avec des données significatives.

Une chef de projet, pour la HAS.- Ils ont bien répondu que ce n'est pas une montée en gamme. C'est exactement le même capteur et le transmetteur. C'est une simplification, donc c'est l'inverse. Le DEXCOM G6 est, selon eux, plus adapté aux patients diabétiques de type 1 parce qu'il y a des alarmes d'hypoglycémie obligatoires dans ce système, alors qu'elles sont paramétrables dans le DEXCOM ONE. C'est plutôt l'inverse.

M^{me} le D^r HAJJAJI.- Donc ce n'est pas une montée, mais c'est une amélioration de la gamme.

Une chef de projet, pour la HAS.- C'est une simplification.

M^{me} le P^r DULY-BOUHANICK.- Ils estiment que c'est plus adapté au DT2 qui a plus de problèmes d'hyperglycémie que d'hypoglycémie contre un DT1. Il n'y a pas l'alarme obligatoire à 0,55, ils prennent le temps et la durée de l'hyperglycémie dans leur algorithme. La délivrance et l'utilisation seront facilitées, donc on peut imaginer que le DEXCOM G6 sera peut-être trop complexe pour les DT2 qui ne sont pas optimisés puisque ce sont des gens qui ont moins de trois injections par jour. C'est une population différente qui est ciblée.

M. LE GRALL, Président.- Madame Chekroun de la DSS, puis je passerai la parole à Monsieur Lantelme à distance.

M^{me} CHEKROUN.- FREESTYLE LIBRE 2 avait une ASA V par rapport à l'autosurveillance glycémique.

Ce qui est demandé, au final, ça revient à une amélioration par rapport à FREESTYLE LIBRE 2. Ils ont eu un niveau V par rapport au FREESTYLE LIBRE 2. Revendiquer un niveau III par rapport à l'ASG, ça revient à ça.

M. LE GRALL, Président.- Merci. Monsieur Lantelme.

M. le P^r LANTELME.- Du coup, je ne suis plus sûr que ma question soit pertinente. La question sur laquelle je m'interrogeais est récurrente au sein de la commission. À partir de quel moment, quand on a un dispositif, on se compare à ceux existants par rapport à la population référente ? On a eu régulièrement ce questionnement où un second dispositif gardait un comparateur qui est, pour le cas ici, l'autosurveillance glycémique, et quand un troisième ou un quatrième arrivait, il se comparait aux autres dispositifs LPPR. C'est là où je m'interrogeais. Quelle est notre règle sur le nombre de dispositifs déjà LPPR pour admettre qu'un nouveau se compare non plus au premier comparateur, mais aux autres dispositifs de la gamme ?

M. LE GRALL, Président.- Hubert.

M. GALMICHE.- Il n'y a pas de loi générale là-dessus, malheureusement, pour vous éclairer. Il y a beaucoup de cas particuliers qui ont pu être faits au fur et à mesure. Ce qui est clair, c'est que quand vous voyez le premier renouvellement, vous vous posez la question s'il y en a d'autres. Quand vous voyez un renouvellement pour le produit en question qui était innovant et qu'il y avait d'autres produits au même moment, à ce moment-là, vous êtes plutôt sur une attribution d'une ASR de niveau V. Ce qui fait pencher la balance dans la situation, c'est le fait que vous ayez déjà vu plusieurs fois les capteurs de mesures en continu du glucose, comme les FREESTYLE 2 et FREESTYLE 3 qu'on a vus récemment. Le délai qui est maintenant de plus de deux ans quasiment, le fait qu'on les a vus, c'est ça qui penche et a fait pencher, je pense, au vu de ce qui a été discuté, le fait que vous compariez par rapport à la mesure en continu et non pas à l'autosurveillance glycémique. Le premier, c'était en 2016.

M. le P^r FRANÇOIS.- J'y reviens toujours, si on change de comparateur, ça peut être un peu mieux, mais je ne préjuge pas de ce qu'on va dire. On peut le comparer quand même avec FREESTYLE. FREESTYLE est peut-être un peu compliqué, le produit qu'on analyse aujourd'hui est peut-être un peu mieux, mais c'est peut-être un intermédiaire entre la glycémie capillaire et le système qu'on étudie aujourd'hui. C'est pour ça que je suis toujours un petit peu gêné.

Une chef de projet, pour la HAS.- C'est ce que la commission a voté, un niveau V par rapport à FREESTYLE 2.

M. le P^r FRANÇOIS.- Oui, mais ils nous demandent de revenir sur notre décision. Je ne vois pas pourquoi on changerait et qu'on ne passerait que pour la glycémie. On peut rejuger par rapport à FREESTYLE, je ne juge pas de ce que l'on va décider, mais ça me gêne que l'on change le comparateur, même si c'est le comparateur de base.

M. LE GRALL, Président.- Madame Hajjaji.

M^{me} le D^r HAJJAJI.- Ils ont utilisé un argument, deux fois je pense, qui est qu'ils se sont basés sur les recommandations de la HAS, disant qu'ils sont bons élèves parce qu'ils se sont basés pour leur étude sur ces recommandations-là et que depuis 2016, visiblement, ça n'a pas évolué.

M. GALMICHE.- Attention, parce que les recommandations de la HAS, c'est quelque chose d'indicatif, de très intéressant et explicatif qui permet beaucoup d'orienter la discussion. Ce n'est pas parce qu'il n'y a pas de recommandations de la HAS que vous ne vous faites pas au fil du temps une jurisprudence au vu des avis qui ont été rendus. Dans la plupart des cas, vous n'aurez pas de recommandations HAS sur la situation en question permettant de choisir le comparateur. Tous les jours, quand vous voyez des dispositifs, vous faites ce choix de comparateur sans avoir une recommandation claire émise par le service, des bonnes pratiques de la HAS pour vous dire dans la stratégie, c'est tel ou tel comparateur, parce que vous êtes dans un niveau de finesse et de granularité de la décision beaucoup plus important que celui abordé par les recommandations de bonne pratique qui ne vont pas dans un niveau de granularité, comme vous en discutez aujourd'hui.

M. LE GRALL, Président.- Dominique.

M^{me} COSTAGLIOLA.- Justement, ces recommandations de la HAS datent de quand ? Celles sur lesquelles ils s'appuient, elles datent de quand ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Celles qu'ils ont citées datent de décembre 2023, les recommandations de la SFD. Ce sont les principes d'évaluation de la CNEDiMTS qui ont été revus récemment. Encore une fois, je rappelle que l'autosuffisance glycémique, le comparateur revendiqué reste le gold standard, mais ces dispositifs-là ne remplacent pas l'autosuffisance

glycémique capillaire. Dans tous les cas, l'utilisation du DEXCOM ONE doit être associée à un système qui permet de mesurer la glycémie parce que ces systèmes mesurent uniquement le glucose interstitiel. C'est le gold standard pour la surveillance des patients, mais en général, la commission choisit des systèmes de la même catégorie. Et là, les systèmes de la même catégorie sont les systèmes flash et les autres systèmes de mesure en continu. Ce n'est pas la glycémie capillaire.

M^{me} COSTAGLIOLA.- C'est sûr qu'en plus, ça paraît compliqué de revenir en arrière. Au contraire, on a plutôt dit que ces dispositifs, c'était quelque chose qui révolutionnait la prise en charge. Ça paraît très bizarre de ne pas retenir les dispositifs similaires comme comparateur ou alors c'est qu'on nie ce progrès, quelque part.

M. LE GRALL, Président.- Une petite question pour Béatrice. Le DEXCOM ONE permet de détecter l'hypoglycémie ?

M^{me} le P^r DULY-BOUHANICK.- Oui, mais tu fixes ta barre. Tu définis l'hypoglycémie en fonction du patient.

M. LE GRALL, Président.- Alors que le DEXCOM G6 le fait automatiquement ?

M^{me} le P^r DULY-BOUHANICK.- Je crois que c'est obligatoire à -0,55. C'est impossible de l'enlever. Après, on peut moduler. C'est beaucoup plus sophistiqué.

M. LE GRALL, Président.- D'accord. Ceux qui utilisent le DEXCOM ONE peuvent le régler eux-mêmes, donc ils se mettent en risque ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Ce sont les professionnels de santé qui le paramètrent, ce ne sont pas les patients.

M. le P^r BONNEVIE.- Une précision, le DEXCOM ONE ne peut pas être connecté à une pompe éventuellement ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Non, il n'a pas de connectivité.

M. LE GRALL, Président.- Béatrice.

M^{me} le P^r DULY-BOUHANICK.- Pour souligner ce qui a déjà été dit, c'est compliqué pour nous, membres de la commission, de définir les comparateurs adéquats. C'était juste pour aller dans le

sens des industriels et comprendre notre désarroi, même si, on l'a bien compris dans ce cas-là, on a un recul assez important sur les capteurs qui peuvent nous inciter au choix qu'on avait fait.

M. LE GRALL, Président.- Est-ce qu'il y a d'autres demandes de prise de parole, d'autres remarques ? Lionel.

M. le P^r BONNEVIE.- Les industriels ont précisé que lors du dépôt du dossier, il n'y avait pas encore l'évaluation du FREESTYLE 2 et c'était une des raisons pour lesquelles ils avaient pris l'ASG. C'est vrai ou pas ?

M. GALMICHE.- Non, le produit n'avait pas encore été inscrit à la LPP. C'est noir sur blanc. Dans les principes d'évaluation de la commission, il n'y a pas d'obligation que le produit soit inscrit au remboursement pour qu'il puisse être considéré comme une recommandation. C'est clair, mais ce qu'ils omettent de dire, c'est que cela a mis longtemps. Effectivement, il y a eu des discussions de tarification qui ont pu être longues, mais l'avis de la commission date de 2022 et il a été publié. Ce n'est pas récent. Depuis, ce n'est pas en 2022 qu'on a vu le FREESTYLE LIBRE 3. Deux produits ont été vus avec cette même indication, d'où la logique et la continuité dans la comparaison.

M. LE GRALL, Président.- Pas d'autres remarques ? Je vous propose qu'on passe au vote sur le maintien de l'avis ou non du 19 décembre 2023.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} LE FLOCH.- 20 maintiens et deux abstentions.

M. LE GRALL, Président.- Merci beaucoup.