



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 16 janvier 2024

1. Examen — Demande d’inscription (LPP) — OMNIPOD 5 : Système d’administration automatisée d’insuline (7278)

M. le Président.- Je propose que nous commençons tout de suite par OMNIPOD avec les chefs de projet.

Le chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Il s’agit de la première demande d’inscription pour le système OMNIPOD 5, qui est un système de boucle semi-fermée pour la gestion automatisée du diabète de type 1.

Je donne quelques éléments de contexte pour commencer. Pour rappel, un système de boucle semi-fermée se compose de deux ou trois éléments connectés entre eux, donc une pompe à insuline, un système de mesure en continu du glucose interstitiel composé d’un capteur plus ou moins d’un transmetteur, selon les systèmes un terminal mobile, et un algorithme d’ajustement automatique de l’insuline basale qui est intégré soit dans la pompe à insuline soit dans un terminal mobile.

Ce système est semi-autonome et va permettre notamment de modifier automatiquement le débit d’insuline à partir des données qu’il reçoit d’autres dispositifs médicaux connectés.

Avant l’évaluation d’OMNIPOD 5, il y a eu cinq systèmes qui ont déjà été évalués par la commission. Le premier était DBLG1, qui était composé de la pompe à insuline avec tubulure externe KALEIDO, du système de mesure en continu du glucose DEXCOM G6 et d’un terminal mobile qui contenait l’algorithme DBLG1.

Ils avaient obtenu un SA suffisant chez les patients diabétiques de type 1 adultes avec un équilibre glycémique insuffisant, donc qui avaient un taux de HbA1c supérieur ou égal à 8 %, en dépit d’une insulinothérapie intensive bien conduite par perfusion sous-cutanée d’insuline pendant plus de six mois et d’une autosurveillance glycémique pluriquotidienne supérieure ou égale à 4 fois par jour. Ils avaient obtenu une ASA de niveau III par rapport aux systèmes en boucle ouverte composés d’une pompe à insuline externe et d’un capteur de mesure du glucose interstitiel qui fonctionnait de manière indépendante.

Pour ce système, nous avons eu deux études cliniques spécifiques et il avait été demandé par la commission la réalisation d’une étude post-inscription qui demandait de documenter après au moins 1 an d’utilisation l’intérêt sur l’équilibre glycémique et la qualité de vie des boucles semi-fermées, les complications, et le taux d’utilisation du système en boucle semi-fermée. C’est un système qui est inscrit au Journal officiel depuis septembre 2021.

Le deuxième système évalué était MINIMED 780G, composé de la pompe à insuline MINIMED 780G qui intégrait l’algorithme et du système de mesure en continu du glucose GUARDIAN 3 et 4. Ils avaient obtenu un SA suffisant pour les patients diabétiques de type 1 adultes et enfants âgés d’au moins 7 ans dont l’objectif glycémique n’était pas atteint en dépit d’une insulinothérapie bien conduite. Ils avaient également obtenu une ASA de niveau III par rapport aux systèmes en boucle ouverte. Pour ces systèmes, nous disposions uniquement de données non spécifiques. Il avait été fait la même demande d’EPI pour le système MINIMED 780G.

Par la suite, nous avons eu le système CONTROL IQ, composé de la pompe à insuline t:slim X2 qui intégrait l'algorithme CONTROL IQ, et le système de mesure DEXCOM G6. Ils avaient obtenu un SA suffisant pour les patients diabétiques de type 1 adultes et enfants âgés d'au moins 6 ans dont l'équilibre glycémique préalable était insuffisant et qui avaient un taux de HbA1c supérieur ou égal à 8 % en dépit d'une insulinothérapie intensive et bien conduite par pompe externe depuis plus de 6 mois et d'une autosurveillance glycémique pluriquotidienne supérieure ou égale à 4 par jour.

La même ASA avait été octroyée, donc une ASA de niveau III versus les systèmes en boucle ouverte. Nous avons 8 études spécifiques pour ce système et la même demande de réalisation d'EPI. Il est inscrit au Journal officiel depuis juillet 2023.

Ensuite, nous avons eu un premier système MYLIFE CAMAPS FX qui était composé de la pompe à insuline externe avec tubulure YpsoPump, de l'application Android CamAPS FX et du système de mesure en continu du glucose DEXCOM G6.

Il avait été octroyé un SA suffisant pour les patients diabétiques de type 1 adultes et enfants à partir de 2 ans dont l'équilibre glycémique préalable était insuffisant avec un taux de HbA1c supérieur ou égal à 8 % en dépit d'une insulinothérapie bien conduite, et une ASA de niveau III par rapport aux systèmes en boucle ouverte. Nous disposions uniquement de données non spécifiques, donc 12 études non spécifiques. Il avait été demandé encore une fois la réalisation d'une EPI pour ce système.

Le système le plus récent qui ait été évalué par la commission était également le système MYLIFE CAMAPS, mais qui était composé cette fois de la pompe à insuline externe YpsoPump avec tubulure, de l'application Android CamAPS FX et du système de mesure en continu du glucose FREESTYLE LIBRE 3.

Il avait été octroyé un SA suffisant pour les patients diabétiques de type 1 adultes et enfants âgés d'au moins 4 ans, dont l'objectif glycémique n'était pas atteint en dépit d'une insulinothérapie intensive bien conduite et une ASA de niveau III par rapport aux systèmes en boucle ouverte. Nous disposions uniquement de données non spécifiques pour ce système. Il avait été demandé la réalisation de l'EPI.

J'en viens maintenant au dispositif OMNIPOD 5 qui fait l'objet de la demande aujourd'hui. Il est constitué d'un pod OMNIPOD 5 composé d'une pompe à insuline sans tubulure qui intègre le logiciel SmartAdjust version 1.0. Il est associé à un contrôleur verrouillé intégrant l'application OMNIPOD 5. Il est également associé au système de mesure en continu du glucose DEXCOM G6 associé à son application qui devrait être téléchargée sur le smartphone du patient. Il n'y a pas de communication directe entre l'application OMNIPOD 5 et l'application ou le système de mesure du glucose DEXCOM G6.

OMNIPOD 5 n'a jamais été évalué par la commission. Néanmoins, il y a deux pods de gamme antérieure qui ont déjà été évalués par la commission, OMNIPOD et OMNIPOD DASH. OMNIPOD a été évalué pour la première fois en 2015 et renouvelé en 2020. OMNIPOD DASH a été évalué pour la première fois en 2020. Il avait été octroyé un SA suffisant pour les patients diabétiques de

type 1 ou de type 2 qui ne pouvaient pas être équilibrés par une insulinothérapie par multi-injections sous-cutanées d'insuline.

Il était précisé que la prescription d'OMNIPOD ou OMNIPOD DASH ne s'adressait qu'à des patients dont la consommation était inférieure ou égale à 60 unités par jour et que les pompes OMNIPOD n'étaient pas adaptées aux enfants pour lesquels un débit de base inférieur à 0,05 unité par heure était nécessaire. Il avait été octroyé une ASA/ASR de niveau V par rapport aux pompes à insuline avec tubulure extérieure pour OMNIPOD et une ASA de niveau V par rapport au dispositif antérieur dans la gamme OMNIPOD pour OMNIPOD DASH.

En termes de données, nous disposons de données spécifiques pour OMNIPOD : une évaluation technique, une étude comparative monocentrique et trois études non comparatives monocentriques pour la demande d'inscription, et cinq études spécifiques, soit une étude prospective observationnelle et quatre études avec collecte rétrospective des données pour le renouvellement. Pour OMNIPOD DASH, nous ne disposons d'aucune donnée spécifique.

Concernant le système de mesure en continu du glucose interstitiel DEXCOM G6, il a été déjà évalué par la commission. Il est inscrit sur la LPPR depuis novembre 2020. Il est précisé dans l'indication que c'est un dispositif qui s'adresse aux patients adultes et enfants âgés d'au moins 2 ans et dont le taux de HbA1c est supérieur ou égal à 8 %.

Concernant la technologie SmartAdjust, elle est intégrée dans le pod OMNIPOD 5 et il s'agit d'un algorithme de commande prédictive de type model predictive control qui permet un ajustement automatique de l'insuline basale à administrer à partir des données générées par le patient. L'ensemble de ces modules algorithmiques ont une structure et des équations définies. Il n'y a pas de système d'apprentissage automatique.

Enfin, l'application OMNIPOD 5 est hébergée sur un contrôleur verrouillé et est uniquement compatible avec le pod OMNIPOD 5. Elle va permettre certains réglages dont la sélection d'un profil basal, certains réglages du glucose et la sélection du mode d'administration de l'insuline. Comme pour tous les systèmes de boucle semi-fermée, il y aura tout de même la nécessité de l'intervention du patient pour certaines activités, pour entrer par exemple l'ensemble des informations nécessaires au fonctionnement du système, pour la réalisation de la glycémie capillaire et pour valider l'administration d'un bolus.

Concernant les revendications du demandeur, l'indication revendiquée était les patients diabétiques de type 1 adultes et enfants âgés d'au moins 2 ans dont l'objectif glycémique n'est pas atteint en dépit d'une insulinothérapie intensive bien conduite par perfusion sous-cutanée continue d'insuline par pompe externe depuis au moins 6 mois et d'une autosurveillance glycémique pluriquotidienne supérieure ou égale à 4 par jour.

Il revendique une ASA de niveau III par rapport aux systèmes en boucle ouverte.

Les modalités de prescription et d'utilisation sont issues de celles retenues par la commission pour les dispositifs de même type. Dans les grandes lignes, la prescription doit être réalisée dans un centre initiateur de pompes au sein duquel les équipes devront avoir reçu une formation. Les patients devront avoir reçu une éducation spécifique pour notamment le comptage des glucides

lors des repas, l'utilisation du système OMNIPOD 5 et l'apprentissage du fonctionnement de la pompe.

La pompe sera mise à disposition après une période initiale de trois mois, donc avec une période d'essai d'un mois maximum. Les critères de poursuite et d'arrêt du traitement sont prédéfinis. Il y aura une évaluation des patients au regard d'objectifs fixés a priori ou d'objectifs biologiques. Pour la poursuite du traitement, cela nécessitera une réévaluation selon les mêmes critères à 3 mois et au moins annuellement.

En termes de données disponibles, nous n'avons pas retenu une recommandation de consensus. Nous avons retenu trois recommandations : une recommandation de l'IPSAD, une recommandation de la Société américaine du diabète et une recommandation de la Société francophone de diabétologie. En termes de données spécifiques, nous disposons de deux études cliniques prospectives non comparatives et de leurs phases d'extension.

Les recommandations de la Société internationale du diabète pédiatrique et adolescent indiquaient en 2018 que les systèmes en boucle semi-fermée permettaient d'améliorer le temps dans la cible y compris en diminuant les hypoglycémies et les hyperglycémies et qu'ils s'étaient révélés particulièrement utiles pour atteindre la cible glycémique pendant la nuit. En 2022, ils recommandaient que soient mises à disposition des patients jeunes les technologies les plus avancées pour la délivrance de l'insuline, qui soient disponibles, abordables et appropriées aux patients. Ils précisaient également que les systèmes de boucle semi-fermée étaient fortement recommandés pour les patients diabétiques jeunes.

Les recommandations de la Société américaine du diabète indiquaient en 2023 que les données issues des études réalisées chez les adultes et les enfants suggéraient que ces systèmes de boucle semi-fermée permettaient de réduire le taux de HbA1c, d'améliorer le temps dans la cible ou de réduire le risque d'hypoglycémie lié à l'exercice.

L'ADA recommandait que ces systèmes soient proposés pour la gestion du diabète aux patients jeunes et aux adultes ayant un diabète de type 1 en capacité d'utiliser le dispositif de façon sécurisée.

La dernière recommandation était la position d'expert de la SFD sur la mise en place de l'insulinothérapie automatisée en boucle fermée, qui établissait notamment des critères de suivi métabolique et des objectifs d'amélioration pour les patients traités par boucle semi-fermée. Concernant les études cliniques spécifiques, nous disposons d'abord de l'étude de Brown et collaborateurs, qui est une étude non comparative, non randomisée, multicentrique, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'administration d'insuline par le système OMNIPOD 5 pendant 3 mois dans une population pédiatrique et adulte.

Le système évalué correspond à celui qui fait l'objet de la demande aujourd'hui. Les critères d'inclusion étaient les patients diabétiques de type 1 diagnostiqués depuis au moins 6 mois qui avaient une HbA1c inférieure à 10 %, et âgés de 6 à 70 ans. Les patients qui avaient des antécédents d'hypoglycémie sévère et d'acidocétose diabétique au cours des 6 derniers mois n'étaient pas inclus dans cette étude.

Il y a eu une distinction faite entre les enfants âgés de 6 à 13,9 ans et les adultes et adolescents de 14 à 78 ans dans cette étude, mais le même protocole et le même système de boucle semi-fermée étaient utilisés. Après inclusion des patients, il y a eu une phase de traitement standard de 2 semaines où les patients continuaient à utiliser leur traitement habituel.

Ils ont ensuite été formés à l'utilisation du système OMNIPOD 5 et ce système a donc été utilisé pendant 3 mois. Il y a eu 9 visites de suivi au cours de cette étude. Les critères de jugement principaux étaient multiples. Concernant la tolérance, il s'agissait de l'incidence de l'hypoglycémie sévère et de l'acidocétose diabétique par rapport aux incidences rapportées dans un registre américain de suivi du diabète de type 1.

En termes d'efficacité, il s'agissait du changement de la HbA1c par rapport à la valeur à l'inclusion et du pourcentage de temps passé dans la cible par rapport à la période de 2 semaines de traitement standard.

Les principaux critères de jugement secondaires non hiérarchisés étaient le temps passé en hypoglycémie, le temps passé en hyperglycémie, les mesures glycémiques additionnelles, les mesures cliniques additionnelles et les mesures liées au système, notamment le temps passé en boucle semi-fermée et le nombre et le type de défaillances du dispositif observées.

Il y a eu 241 patients inclus dans cette étude et 240 inclus dans l'analyse en intention de traiter modifiée. Il y a eu 112 enfants et 128 adultes inclus dans l'étude. Concernant le critère de jugement principal d'efficacité, il a été rapporté, que ce soit chez les enfants ou les adultes, une diminution de la HbA1c moyenne et une amélioration du temps passé dans la cible par rapport à la valeur à l'inclusion lors du traitement par boucle semi-fermée par rapport au traitement à l'inclusion.

En termes de tolérance, il a été rapporté des incidences très faibles d'hypoglycémie sévère et d'acidocétose, que ce soit chez les adultes ou les enfants, donc des incidences inférieures aux taux rapportés dans le registre choisi comme référence.

Pour les critères de jugement secondaires, il a été rapporté, chez les enfants et les adultes, une diminution du temps passé en hypoglycémie et en hyperglycémie lors du traitement par boucle semi-fermée par rapport à l'inclusion.

Le temps médian passé en mode automatique était de 96,4 % chez les enfants et de 96,7 % chez les adultes.

Je poursuis avec l'étude de Criego et collaborateurs, qui était en fait la phase d'extension de l'étude pivot précédente, qui a permis un suivi jusqu'à 24 mois des patients. La durée médiane de la phase d'extension était de 19,2 mois, avec 10 visites de suivi, donc tous les 30 jours pour les 6 premières visites puis tous les 45 jours pour les 4 visites suivantes. Les critères de jugement principaux et secondaires étaient identiques à la phase pivot. Il y a eu 224 patients de l'étude pivot (93 %) qui ont participé à la phase d'extension.

En termes de résultats relatifs au critère de jugement principal d'efficacité, ils ont confirmé les résultats de l'étude pivot. Il a été rapporté une amélioration de la HbA1c moyenne et une

amélioration du temps moyen passé dans la cible sous boucle semi-fermée par rapport à l'inclusion.

Les incidences d'hypoglycémie sévère et d'acidocétose diabétique étaient encore une fois inférieures aux taux rapportés dans le registre de suivi américain. Les résultats relatifs aux critères de jugement secondaires ont encore une fois confirmé les résultats de la phase pivot avec une diminution du temps passé en hypoglycémie ou en hyperglycémie chez les enfants et les adultes sous boucle semi-fermée. Le temps médian passé en mode automatique était de 96,1 % chez les enfants et 96,3 % chez les adultes.

On note quand même certaines limites à ces études. La phase pivot était de courte durée de suivi. Elles étaient non comparatives, en ouvert, avec une absence de groupe contrôle et une multiplicité des critères de jugement principaux et secondaires sans contrôle du risque alpha. Les conditions de réalisation ne sont pas superposables à celles qui sont revendiquées par le demandeur. Il y a notamment un accompagnement soutenu des patients. Il a également été choisi de comparer le critère de jugement principal de tolérance par rapport aux données de registre américain de suivi du diabète sans argumentation et sans que nous ne disposions de données sur le contenu de ce registre.

Au cours de l'étude de Brown, il y a eu également une période de pause de 3 mois liée à une anomalie du dispositif.

Par ailleurs, avant leur participation à l'étude, les patients avaient un taux de HbA1c de 7,2 % à 7,7 %. 88 % à 90 % des patients utilisaient des pompes à insuline. 96 % à 98 % des patients utilisaient des systèmes de mesure du glucose interstitiel.

L'étude suivante était l'étude de Sherr et collaborateurs, une étude non comparative, non randomisée, multicentrique, en ouvert qui évaluait l'efficacité et la tolérance de l'administration d'insuline par le système OMNIPOD 5 pendant 13 semaines, cette fois uniquement chez des enfants atteints d'un diabète de type 1. Les critères d'inclusion étaient des patients diabétiques de type 1 avec une HbA1c inférieure à 10 % et des patients âgés de 2 à 5,9 ans. Les patients ayant des antécédents d'hypoglycémie sévère et d'acidocétose diabétique au cours des 6 derniers mois n'étaient pas inclus.

Encore une fois, il y a eu une phase de traitement standard de 2 semaines, ensuite une formation des patients à l'utilisation du système OMNIPOD 5, et le système a ensuite été utilisé pendant 13 semaines avec 9 visites de suivi.

Les critères de jugement principaux étaient multiples. Concernant la tolérance, le critère était identique aux précédentes études. Il s'agissait de l'incidence de l'hypoglycémie sévère et de l'acidocétose diabétique par rapport à celle rapportée dans le registre américain de suivi du diabète. En termes d'efficacité, il s'agissait du changement de la HbA1c par rapport à la valeur à l'inclusion et du pourcentage de temps passé dans la cible par rapport à la période de 2 semaines de traitement standard. Les critères de jugement secondaires non hiérarchisés étaient le temps passé en hypoglycémie et en hyperglycémie.

80 patients ont été inclus dans l'étude et dans l'analyse en intention de traiter modifiée.

Concernant le critère de jugement principal de tolérance, il a été rapporté des incidences inférieures au taux rapporté dans le registre de suivi du diabète américain.

Concernant le critère de jugement principal d'efficacité, il était rapporté une diminution de la HbA1c moyenne et une augmentation du temps passé dans la cible lors d'un traitement par boucle semi-fermée par rapport à l'inclusion. Les critères de jugement secondaires ont rapporté une diminution du temps passé en hypoglycémie et du temps passé en hyperglycémie.

La dernière étude était la phase d'extension de l'étude de Sherr et collaborateurs. La durée médiane de la phase d'extension était de 15,2 mois avec 10 visites de suivi. Les critères de jugement principaux et secondaires étaient identiques à la phase pivot. Cette fois-ci, 80 patients de l'étude pivot, soit 100 %, ont participé à la phase d'extension. En termes de tolérance, cela a confirmé les résultats de la phase pivot. Il y a eu une incidence rapportée en termes d'hypoglycémie et d'acidocétose diabétique inférieure à celle rapportée dans le registre.

Pour les critères d'efficacité, il a été rapporté une diminution de la HbA1c moyenne et une augmentation du temps passé dans la cible pour le critère de jugement principal ainsi qu'une diminution du temps passé en hypoglycémie et une diminution du temps passé en hyperglycémie.

Encore une fois, on note des limites déjà méthodologiques pour ces études, avec encore une fois une durée courte de suivi, le fait qu'elle soit non comparative, en ouvert, avec une absence de groupe contrôle et une multiplicité des critères de jugement, des conditions de réalisation non superposables à celles revendiquées par le demandeur, et une comparaison non justifiée à un registre américain de suivi du diabète. Dans ces études, avant leur participation, les patients avaient un taux de HbA1c à l'inclusion de 7,4 %. 68 % des patients utilisaient des pompes à insuline et 78 % des patients utilisaient des systèmes de mesure du glucose interstitiel.

Pour résumer les données issues de ces études, si on met les résultats en regard de la position de la SFD, on peut constater qu'en ce qui concerne le temps passé en normoglycémie, les résultats pour les adultes sont conformes à la position de la SFD, mais ils ne le sont pas pour les enfants. En termes de temps passé en hypoglycémie, les résultats, que ce soit chez les enfants ou chez les adultes, sont conformes à la position de la SFD. Ils ne le sont pas en revanche pour le temps passé en hyperglycémie hormis pour la phase pivot chez les adultes.

Concernant le pourcentage d'amélioration par rapport aux deux semaines de traitement standard, les résultats sont conformes chez les adultes par rapport à la position de la SFD en ce qui concerne le temps passé en hypoglycémie sous 70 milligrammes par décilitre. Ils sont conformes lors de la phase pivot pour le temps passé dans la cible, mais ils ne le sont pas lors de la phase d'extension.

Chez les enfants, on constate des résultats discordants, avec un temps passé dans la cible conforme à la position de la SFD lors d'une étude et de sa phase d'extension, mais qui ne le sont pas dans la deuxième. Pour le temps passé en hypoglycémie, on peut constater l'inverse, avec une étude et sa phase d'extension qui sont conformes à la position de la SFD, mais qui ne le sont pas dans la deuxième étude et sa phase d'extension.

En termes de matériovigilance, il a été rapporté plus de 6 000 événements de matériovigilance relatifs au pod OMNIPOD 5 et 361 relatifs au contrôleur OMNIPOD 5 entre 2022 et 2023 avec 142 cas d'hypoglycémie non expliquée et 381 cas d'hyperglycémie non expliquée.

Par ailleurs, il y a une information de sécurité qui a été transmise à l'ANSM par la société INSULET, qui concerne le calculateur de bolus du contrôleur OMNIPOD 5, qui pouvait amener à l'administration d'une dose d'insuline trop importante. C'est un dysfonctionnement qui était limité au contrôleur et qui n'impacte pas l'algorithme ni le pod du système OMNIPOD 5. Il y a donc une mise à jour corrective du logiciel qui ne modifiera ni cet algorithme ni le pod du système.

Pour conclure, il s'agit de la première demande d'inscription pour le système OMNIPOD 5. L'indication revendiquée est celle des patients diabétiques de type 1 adultes et enfants âgés d'au moins 2 ans dont l'objectif glycémique n'est pas atteint en dépit d'une insulinothérapie intensive bien conduite par perfusion sous-cutanée continue d'insuline par pompe externe depuis au moins 6 mois et d'une autosurveillance glycémique pluriquotidienne supérieure ou égale à 4 fois par jour.

Je fais quelques rappels pour introduire l'indication que nous allons proposer au vote. Pour les boucles semi-fermées qui intégraient le système DEXCOM G6, il était précisé que le taux de HbA1c de ces patients devait être supérieur ou égal à 8 %. Pour rappel de l'indication votée pour OMNIPOD et OMNIPOD DASH, il était précisé que ces dispositifs ne s'adressaient qu'à des patients dont la consommation était inférieure ou égale à 60 unités par jour et qu'ils n'étaient pas adaptés aux enfants pour lesquels un débit de base inférieur à 0,05 unité par heure était nécessaire.

Il revendique une ASA de niveau III par rapport aux systèmes en boucle ouverte. En termes de données, nous disposons donc de trois recommandations, de deux études spécifiques et leur phase d'extension. Nous avons reçu une contribution de l'Association d'Aide aux jeunes diabétiques. J'ai terminé.

M. le Président.- Merci beaucoup. J'ouvre la discussion.

Mme le Pr DULY-BOUHANICK.- Merci pour cette très belle présentation, Madame. Finalement, les membres de la commission ont compris que le diabète de type 1 était compliqué à gérer, que depuis quelques années on voit émerger les boucles semi-fermées dont on vous a rappelé les caractéristiques, et que c'est une autre boucle semi-fermée qui est proposée. À la différence des autres, la pompe est une pompe patch qui est petite et qui n'a pas de tubulure contrairement aux autres.

C'est le premier point et je crois que dans la contribution patients, c'est quelque chose que l'on estime bien et qui est très attendu des patients puisqu'aujourd'hui, il est vrai que quand on regarde la mise sous pompe, la grande majorité des mises sous pompe se fait avec des pompes patch même si ce n'est pas l'OMNIPOD 5 puisque nous ne l'avons pas ici, mais nous avons les autres.

Le deuxième, c'est que vous avez des données spécifiques. On pourra critiquer ces données, et je dis cela pour Sarah et Dominique, mais on a deux études pivots avec leurs deux études d'extension, ce qui n'a pas été le cas pour d'autres boucles semi-fermées que nous avons pu voir

et auxquelles d'ailleurs on a octroyé un SA suffisant. C'est important et ces études nous rappellent que ces patients qu'on traite sont des patients qui ont une hémoglobine glyquée en général à moins de 8 % initialement.

Ce sont des gens qui ont déjà une pompe à insuline externe, au moins dans les essais que nous avons vus. Ce sont des gens qui savent manipuler les capteurs de glucose. Ce sont des gens qui, malgré tout cela, n'arrivent pas à équilibrer leur glycémie d'une façon plus correcte et grâce à ces systèmes et à cette boucle semi-fermée, on améliore le temps passé dans la cible, et le temps passé dans la cible est un critère intermédiaire de jugement au même titre que l'hémoglobine glyquée qui est considérée dans beaucoup d'essais, mais pour tout ce qui est pompe, le time in range est quelque chose qui est pris en compte.

Là, dans l'amélioration qu'on voit, cette amélioration se traduit par deux à trois heures par jour d'amélioration de temps dans la cible, entre 0,70 et 1,80. En plus, en corollaire, bien sûr, on a une amélioration de l'hémoglobine glyquée qui est un critère phare de jugement.

Tout cela est évidemment à mettre en perspective avec la bonne tolérance. Là où on est rassuré, même si ce sont des effectifs de 240 patients et de 80 patients — et il y a des enfants dans le paquet —, c'est qu'il n'y a pas eu plus de temps en hypoglycémie sévère ou en hypoglycémie importante. C'est un élément crucial pour évaluer les choses.

Voilà ce que je voulais dire.

Nous sommes contraints par le libellé de l'indication comme nous l'avons été avec d'autres boucles semi-fermées, et je ne peux que déplorer aujourd'hui d'imaginer que ce système ne concerne que les patients qui ont une hémoglobine glyquée à plus de 8 %, ce d'autant que cela ne correspond pas aux patients qui sont inclus dans les deux études dont nous venons de parler. Il faudra quand même revoir cela à un moment donné.

Enfin, quant à savoir si c'est 6 mois de pompe ou non, nous avons toujours mis 6 mois de pompe mais ce sera peut-être aussi une notion qu'il faudra réévaluer dans le futur. Pourquoi six mois ?

Pour moi, cette boucle présente un intérêt, elle est attendue des patients. Je déplore qu'il y ait le smartphone d'un côté et le système lié à l'OMNIPOD 5 de l'autre, mais c'est comme cela. Peut-être qu'après il y aura une miniaturisation et je crois que c'est un système de plus que l'on peut proposer au médecin et à son patient en sachant que ce sont des centres experts et qu'ils ne vont pas proposer cela à n'importe qui. Vous l'avez vu, il y a une sélection importante des patients qui est envisagée et elle est tout à fait justifiée pour éviter les hypoglycémies ou les acidocétoses.

M. le Président.- Monsieur François ?

M. le Pr FRANÇOIS.- Je voudrais poser une question. Pourquoi prend-on comme comparaison une boucle ouverte ? Pourquoi ne le compare-t-on pas avec les autres boucles semi-fermées en demandant à ce moment-là une ASA de niveau V par rapport aux autres boucles semi-fermées ? C'est la question que je poserais.

Deuxièmement, là, ce sont des gens qui vont bénéficier d'une surveillance très rapprochée, puisqu'on les voit plus de 10 fois ou je ne sais plus combien de fois pendant le suivi. Si les autres

patients qui ont des boucles ouvertes avaient un suivi aussi régulier, n'auraient-ils pas aussi une amélioration ? C'est une question que je pose à Béatrice.

Mme le Pr DULY-BOUHANICK.- Merci. Ce sont deux questions extrêmement pertinentes. Pour ce qui est du comparateur, tu imagines bien qu'en Bureau, nous nous sommes posé la question, mais très franchement, c'est quand même un système un peu différent des autres boucles parce que c'est une pompe sans tubulure avec un suivi différent.

Il me paraît difficile de les assimiler aux autres pompes qui ont un système de tubulure. C'est pour cette raison que je garderais la boucle ouverte comme comparateur, mais c'est soumis à discussion et bien entendu, chacun peut avoir sa position là-dessus.

C'est vrai que c'est quand même un système qui est à mon sens assez novateur, avec des études spécifiques, et qu'aujourd'hui on ne peut pas comparer aux autres boucles. Nous n'avons pas d'étude comparative avec les autres boucles. Je serais ravie d'en avoir et de guider la décision du praticien et de son patient, mais nous n'en avons pas.

La deuxième chose, tu l'as fort bien soulignée. C'est vrai qu'il y a un suivi important des patients mais dans la vraie vie, quand ces boucles semi-fermées sont mises en place, il y a un suivi rapproché des patients, et c'est un suivi qui la plupart du temps est rapproché à la mise en place pour s'assurer que la technique est bien comprise, mais après il y a un espacement du suivi, d'où l'importance des études d'extension. Lors des études d'extension, il y a eu aussi des visites qui étaient importantes, mais on peut imaginer qu'elles sont peut-être plus importantes au départ que par la suite. Peut-être que là je parle comme dans un livre, mais c'est vrai que tu as un suivi qui va vite se rapprocher du suivi des boucles ouvertes.

Il est évident qu'il y a toujours un effet suivi. Plus on augmente les visites, plus le contrôle s'améliore, d'où l'intérêt de comparer les deux systèmes.

M. le Président.- Madame Hajjaji ?

Mme le Dr HAJJAJI.- Je voulais un éclairage sur la matériovigilance, que ce soit pour Madame Duly ou le chef de projet. Quand je vois les chiffres, il y a 6 058 cas de dysfonctionnement ou de matériovigilance sur l'utilisation aux États-Unis, avec une histoire de mécanisme de l'aiguille pour 1 660 cas. Après, il y a 3 039 problèmes de canule. Je rebondis sur ce que tu disais tout à l'heure, Béatrice. Il faut faire attention. Si les patients manipulent cela, il faut bien sûr bien les former, les former plus, parce que visiblement c'est une expérience où on voit qu'il y a des petites choses qui ne sont pas parfaites, en tout cas dans l'expérience de la matériovigilance américaine.

Mme le Pr DULY-BOUHANICK.- Je vous laisse la parole après, mais il est vrai qu'il faut apprendre à manipuler les pompes patch. Il y a des gens qui ont l'impression que la canule n'est pas rentrée. Moi aussi, j'ai vu tous ces chiffres, ils sont rapportés, d'où l'intérêt de centres experts pour assurer l'encadrement de cela.

Ce qui m'a le plus frappée, c'est le nombre d'éléments rapportés avec le DEXCOM G6. ON parlait de 6 000, mais quand on regarde les tableaux avec le DEXCOM G6, c'est un chiffre bien supérieur. L'objectif est de rapporter tous ces éléments pour que les centres experts en aient conscience et

sachent qu'il est important d'éduquer les patients. Maintenant, je suis à votre écoute pour les données américaines.

Le chef de projet, pour la HAS.- Je n'ai pas plus de commentaire à apporter à votre intervention.

Mme le Pr DULY-BOUHANICK.- Ceci étant dit, vous avez vu que cela concernait plus de 50 % des poses de pompe à insuline externe maintenant. Cela veut dire que les centres ont dépassé ce cap, savent prévenir les patients et les revoir quand il faut.

Mme CHEKROUN, pour la DSS.- Pour revenir sur la notion de comparateur et apporter une nuance, il me semble que le comparateur n'est pas forcément technique. Il peut être de nature très différente. Cela peut être un médicament, un acte. Le comparateur, il me semble, doit plutôt être choisi en fonction de la stratégie de référence. En l'occurrence, il y a déjà d'autres boucles semi-fermées.

Le chef de projet, pour la HAS.- Oui, après, c'est vrai que pour l'instant on n'a pas encore décidé de les comparer entre elles compte tenu du fait qu'on n'a pas du tout de données comparatives entre les systèmes de boucle semi-fermée. Après, c'est peut-être quelque chose qui va arriver pour des renouvellements.

Le chef de projet, pour la HAS.- Voilà. Je voulais préciser qu'il y a une réévaluation en cours de l'ensemble des boucles semi-fermées et qu'actuellement, il n'y a pas d'étude comparative, raison pour laquelle il était revendiqué comme comparateur la boucle ouverte, c'est-à-dire la pompe avec le capteur utilisée de façon indépendante. Effectivement, en 2024, il est prévu de présenter à la commission une réévaluation de l'ensemble des systèmes.

Mme CHEKROUN, pour la DSS.- Du coup, est-ce qu'on aura des données ?

Le chef de projet, pour la HAS.- Il y a une revue de la littérature qui sera faite avec une actualisation des recommandations professionnelles de l'ensemble des boucles semi-fermées, oui.

Mme le Dr COSTAGLIOLA.- Cela ne veut pas dire que nous aurons des données comparatives.

Le chef de projet, pour la HAS.- Exactement. Nous vous présenterons une revue de la littérature sur l'ensemble des recommandations, de l'ensemble des systèmes, et également une revue des revues systématiques et méta-analyses.

Mme le Dr HIDDEN LUCET.- Je voulais revenir sur les études qui ont été présentées, même si je trouve que les résultats sont très bons. Je voulais revenir sur le comparateur de l'étude, qui est un registre. Je me suis demandé d'une part pourquoi le registre, et surtout, de quand datent les données du registre. Sont-elles actualisées ? J'ai essayé de regarder sur internet. Sont-elles actualisées en permanence ou est-ce un vieux truc ?

Le chef de projet, pour la HAS.- Nous disposons de très peu de données sur ce registre. A priori, c'est un registre qui est quand même actualisé. C'est aussi pour cela que nous l'avons précisé dans les limites. La raison pour laquelle ils ont choisi ce registre en particulier n'est pas du tout justifiée. On ne sait pas vraiment comment les patients sont recrutés dans ce registre. Cela a l'air d'être un peu sur la base du volontariat des patients.

Mme le Dr HIDDEN LUCET.- J'ai regardé sur internet, on me demande si je veux m'inscrire.

Le chef de projet, pour la HAS.- En tout cas, cela a l'air d'être un registre plutôt en continu. Ce ne sont pas de vieilles données, mais on ne sait pas comment sont recrutés les patients et quelles données sont recueillies.

M. GALMICHE, pour la HAS.- J'arrive un peu à contretemps pour aller un peu plus loin sur ce que disait le chef de projet sur le choix du comparateur. Pourquoi propose-t-on de garder le comparateur historique comme pour les autres boucles semi-fermées ? C'est aussi en lien avec les principes d'évaluation de la commission qui veulent qu'en général, on voie les produits les premières fois, et au bout d'un moment, quand on a tout revu depuis un certain temps, on peut envisager le changement du comparateur.

C'est pour cela que nous sommes partis sur cette proposition de rester sur ce comparateur historique mais qui, comme le disait le chef de projet, a vocation à changer assez prochainement, mais encore une fois, en fonction des données que nous pourrions vous présenter dans la réévaluation qui va arriver dans les mois de 6 mois qui viennent.

M. le Président.- Très bien. Y a-t-il d'autres questions ou d'autres demandes de renseignement, en salle ou à distance ? Non. Nous pouvons donc passer à la suite.

Le chef de projet, pour la HAS.- Pour le vote, nous proposons simplement de modifier un peu l'indication en ajoutant le fait que cela s'adresse à des patients qui ont un taux de HbA1c supérieur ou égal à 8 %. C'est réservé également aux patients dont la consommation est inférieure ou égale à 60 unités par jour et elle n'est pas adaptée aux enfants qui ont un débit de base inférieur à 0,05 unité par heure, pour être conformes à ce qui avait été voté pour les pompes OMNIPOD et OMNIPOD DASH.

M. le Président.- Oui, c'est pour se mettre en régularisation avec l'ensemble de ce qui a déjà été fait. Quelqu'un s'oppose-t-il à cette modification ou veut une explication ?

Mme le Dr HAJJAJI.- J'ai juste un commentaire. Vous parliez tout à l'heure de centres experts. Faut-il l'ajouter ?

Le chef de projet, pour la HAS.- Ce sera précisé dans les modalités de prescription. Ce sera bien précisé dans l'avis.

M. le Président.- Cela convient-il à tout le monde ? Y a-t-il des oppositions à ce que nous fassions cette modification qui n'est qu'une simple réadaptation de ce qui était écrit initialement ?

Mme le Dr COSTAGLIOLA.- Puis-je poser une question ? Quand nous allons faire la réévaluation que l'on nous a promise, nous allons aussi nous poser la question du taux de 8 %.

Le chef de projet, pour la HAS.- Oui, effectivement.

Mme le Dr COSTAGLIOLA.- Dans ce qui a été dit tout à l'heure par Béatrice, on voit bien que même là, les données ne sont pas sur cela. Ce qui est important, c'est de ne pas faire d'hypoglycémie et d'être dans la zone, plus que stricto sensu de savoir quel est le niveau dont on part. Ce sera une question à poser lors de la réévaluation. Là, on ne peut pas le changer, mais bon.

Le chef de projet, pour la HAS.- Oui, c'est l'un des objectifs de la réévaluation.

Mme le Pr DULY-BOUHANICK.- Je suis complètement d'accord.

M. le Président.- Je vous propose que nous passions au vote pour le SA.

(Il est procédé au vote.)

Résultat du vote :

Service attendu suffisant : unanimité

Le chef de projet, pour la HAS.- Pour le comparateur, nous proposons de conserver le même que pour les autres boucles semi-fermées, donc ce serait les systèmes dits en boucle ouverte.

M. le Président.- Ok. Nous votons pour l'ASA. Nous avons l'ASA III, IV ou V.

(Il est procédé au vote.)

Résultat du vote :

ASA III : 16 voix

ASA IV : 5 voix

M. le Président.- Merci beaucoup. Nous sommes pile à l'heure.

Le chef de projet, pour la HAS.- Juste pour terminer sur les modalités de prescription et d'utilisation, nous conserverions les mêmes que pour les autres dispositifs, et a priori, serait faite la même demande d'EPI que pour les autres systèmes de boucle semi-fermée, sauf s'il y a une opposition.

M. le Président.- Très bien. Y a-t-il une opposition à ce que vient de dire le chef de projet ?

(La commission n'exprime aucune observation.)

M. le Président.- Merci.