



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 26 mars 2024

1. Examen - Demande de modification des conditions d'inscription (LPP) - MINIMED 780G associé au système de mesure en continu du glucose interstitiel GUARDIAN 4 : Système de boucle semi-fermée dédié à la gestion automatisée du diabète de type I (7410)

M. le Président.- Nous attaquons cet après-midi avec l'examen de la demande de modification des conditions d'inscription de MINIMED 780G.

Le chef de projet, pour la HAS.- Il s'agit d'une demande de modification des conditions d'inscription pour le système de boucle semi-fermée MINIMED 780G. Pour rappeler quelques éléments de contexte, le système de boucle semi-fermée est un système de deux ou trois éléments connectés entre eux (une pompe à insuline, un système de mesure en continu du glucose interstitiel composé d'un capteur plus ou moins un transmetteur, un terminal mobile selon les systèmes) et un algorithme d'ajustement automatique de l'insuline qui est soit intégré à la pompe à insuline, soit intégré dans un terminal mobile.

Ce sont des systèmes semi-autonomes qui vont permettre de modifier automatiquement le débit d'insuline à partir de données issues d'autres dispositifs médicaux connectés.

Il y a déjà sept systèmes de boucle semi-fermée qui ont été évalués par la commission : le système DBLG1, le système MINIMED 780G associé au GUARDIAN 3 et au système de mesure en continu du glucose GUARDIAN 4, le système CONTROL-IQ, les systèmes MYLIFE CAMAPS (donc la pompe à insuline YPSOPUMP associée au DEXCOM G6 et la pompe à insuline YPSOPUMP associée FREESTYLE LIBRE 3), ainsi que le système OMNIPOD 5, le dernier qui a été évalué par la commission.

Sans entrer dans le détail de toutes les indications retenues, ce qui va principalement différer entre ces systèmes, c'est la population, donc des adultes ou des adultes et des enfants à partir d'âges différents, et la définition de l'équilibre glycémique préalable insuffisant, qui précise parfois que le taux de HbA1c doit être supérieur ou égal à 8 % chez les patients.

Pour tous ces systèmes, il avait été octroyé une ASA de niveau III par rapport aux systèmes en boucle ouverte, c'est-à-dire une pompe à insuline externe associée à un capteur de mesure du taux de glucose interstitiel fonctionnant de manière indépendante. La commission avait demandé la réalisation d'une étude post-inscription qui devait documenter, après au moins un an d'utilisation, l'intérêt sur l'équilibre glycémique et la qualité de vie, les complications et le taux d'utilisation du système en boucle semi-fermée.

Mis à part le système MYLIFE CAMAPS FX associé à FREESTYLE LIBRE 3 et le système OMNIPOD 5, tous ces systèmes sont inscrits à la LPPR.

J'en viens maintenant au dispositif. Le système de boucle semi-fermée MINIMED 780G est composé de deux éléments connectés entre eux, la pompe à insuline MINIMED 780G qui intègre l'algorithme de version 4.3A, associé au système de mesure en continu du glucose GUARDIAN 4. Par rapport à la dernière évaluation du système MINIMED 780G associé à GUARDIAN 4, il y a eu une mise à jour de l'algorithme de la version 4.2 à la version 4.3A, ce qui a permis d'augmenter les plages acceptables pour les entrées de l'algorithme liées au bolus par minute. Le demandeur nous a précisé que cela n'avait pas eu d'impact clinique.

Le système MINIMED 780G associé à GUARDIAN 3, comme je le disais, a déjà été évalué par la CNEDiMTS. La version de l'algorithme était la version 4.2A. Il est inscrit sur la LPPR depuis octobre 2022. Il est actuellement inscrit pour les patients diabétiques de type 1, adultes et enfants, âgés d'au moins 7 ans, dont l'équilibre 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.

Il avait été octroyé une ASA de niveau V par rapport au système MINIMED 780G associé au système de mesure du glucose GUARDIAN 3. La demande reposait sur l'avis précédent de la commission relatif à MINIMED 780G, une étude de performance non publiée et, en termes de données spécifiques, une comparaison des spécifications techniques entre les capteurs GUARDIAN 4 et GUARDIAN 3.

La même demande d'EPI avait été formulée par la commission.

Par ailleurs, le système de mesure en continu du glucose GUARDIAN 3 a déjà été évalué par la CNEDiMTS et est inscrit sur la LPPR en standalone depuis octobre 2022. Il est indiqué pour les patients diabétiques de type 1, adultes et enfants âgés d'au moins 7 ans, qui ont un taux de HbA1c supérieur ou égal à 8 % malgré une insulinothérapie intensive bien conduite, des hypoglycémies sévères ou nécessitant un support à distance pour la gestion optimisée de leur diabète.

Concernant la demande, maintenant, il s'agit d'une demande de modification des conditions d'inscription qui va concerner la description du dispositif, donc la modification de la version de l'algorithme, qui passe de 4.2A à 4.3A, et l'indication revendiquée. Apparaissent en rouge les différences par rapport à l'indication actuelle inscrite sur la LPPR.

Il s'agit des patients diabétiques de type 1 adultes et enfants âgés d'au moins 7 ans, dont l'objectif glycémique est insuffisant (taux de HbA1c supérieur ou égal à 8 %) en dépit d'une insulinothérapie intensive bien conduite par multiinjection sous-cutanée d'insuline et d'une autosurveillance glycémique pluriquotidienne supérieure ou égale à 4 par jour.

Le demandeur revendique une ASA de niveau II par rapport à la multiinjection sous-cutanée d'insuline associée à une autosurveillance glycémique pluriquotidienne.

Les critères d'amélioration revendiqués sont :

- un équilibre glycémique plus élevé chez les patients ayant bénéficié du système MINIMED 780G comparé aux patients traités par multiinjection et autosurveillance glycémique ;
- une tolérance et une sécurité non remises en cause ;
- un impact organisationnel, puisque :
 - cela permettrait de modifier les délais d'entrée dans le processus, de modifier les quantités ou le type de personnels participant au processus ;
 - il est revendiqué un impact sur la collectivité en termes de sécurité sanitaire.

En termes de données, nous n'avons pas retenu un guide pratique de l'ABCD-TN. Nous avons retenu uniquement des données non spécifiques, à savoir une recommandation du SGHT, les recommandations du NICE, la position d'expert de la Société francophone du diabète et deux études cliniques prospectives comparatives multicentriques.

La première recommandation était celle de l'agence nationale écossaise de l'évaluation des technologies de santé de 2022, qui recommandait que les patients adultes ou pédiatriques aient accès au système de boucle semi-fermée :

- dans le cadre de leur traitement actuel, chez les patients qui continuent à présenter un contrôle glycémique sous-optimal, un risque d'hypoglycémie sévère élevé ou une conscience altérée de l'hypoglycémie ;
- ou pour les patients éprouvant une détresse liée au diabète.

Par ailleurs, ils recommandent que ce système de boucle semi-fermée soit proposé aux patients qui utilisent préalablement un système de mesure en continu du glucose interstitiel en association avec une pompe à insuline externe, donc un système en boucle ouverte.

Les recommandations du NICE 2023 recommandaient l'utilisation des boucles semi-fermées chez les adultes diabétiques de type 1 qui ont une HbA1c supérieure à 7,5 % ou souffrant d'une hypoglycémie invalidante malgré une optimisation de leur traitement sous pompe à insuline

et/ou la mesure du glucose interstitiel, chez les enfants et les jeunes diabétiques de type 1 ainsi que chez les femmes enceintes diabétiques de type 1 ou planifiant une grossesse.

Par ailleurs, ils ont noté l'importance de la mise en place d'une équipe multidisciplinaire et l'importance que le patient bénéficie d'une formation et d'une éducation adaptée sur la bonne utilisation de ces systèmes.

Enfin, nous avons la position d'expert de la SFD de septembre 2020, qui recommande que les systèmes de BSF soient mis en place chez les adultes diabétiques de type 1 depuis au moins 6 mois qui sont formés à l'utilisation et au comptage des glucides et qui présentent une bonne maîtrise des pompes à insuline et de la mesure du glucose continue, ainsi que chez les enfants diabétiques de type 1 sous pompe à insuline depuis six mois qui sont formés au comptage des glucides et à l'insulinothérapie fonctionnelle et MCG.

Par ailleurs, ils fixent des critères de suivi métabolique et objectifs d'amélioration suite à la mise en place d'une boucle semi-fermée.

Ensuite, la première étude clinique non spécifique était l'étude de Matejko et collaborateurs, comparative, bicentrique, randomisée, en ouvert, qui évaluait l'efficacité du système de boucle semi-fermée MINIMED 780G sur le contrôle glycémique et la qualité de vie chez des adultes diabétiques de type 1, naïfs des systèmes d'injection continue d'insuline et de mesure en continu du glucose, pendant 3 mois.

Le système évalué était le système MINIMED 780G, constitué de la pompe à insuline MINIMED 780G associée à l'algorithme de version 4.2A, et associée au système GUARDIAN 3.

Les principaux critères d'inclusion étaient des patients diabétiques de type 1 diagnostiqués depuis au moins 2 ans avec une HbA1c inférieure à 10 %, âgés de 26 à 60 ans, traités par multiinjection d'insuline et autosurveillance glycémique quotidienne et qui n'avaient aucune expérience préalable des systèmes d'injection continue d'insuline ou des systèmes de mesure en continu du glucose.

Après l'inclusion des patients dans l'étude, il y avait une phase de 2 semaines au cours de laquelle tous les patients portaient un système de mesure en continu du glucose, à la suite de laquelle il y avait une randomisation des patients dans deux groupes, soit le groupe traité par boucle semi-fermée après trois jours en boucle ouverte — avec 9 visites de suivi dans ce groupe -, soit dans le groupe traité par multiinjection d'insuline et autosurveillance glycémique, qui correspondait au traitement habituel du patient, avec 7 visites de suivi.

Le critère de jugement principal était la différence de temps passé dans la cible entre les groupes à la fin de l'étude. Les principaux critères de jugement secondaires non hiérarchisés étaient le temps passé en hypoglycémie, en normoglycémie, en hyperglycémie, le taux de HbA1c et la qualité de vie à l'aide d'un questionnaire spécifique du diabète.

Les critères de tolérance étaient le nombre d'hypoglycémies sévères et l'acidocétose diabétique.

Au total, 41 patients ont été inclus dont 21 dans le groupe BSF et 20 dans le groupe MDI. 4 patients sont sortis de l'étude. Aucune différence n'avait été identifiée à l'inclusion sur les paramètres évalués entre les deux groupes.

Au niveau des résultats, le critère de jugement principal a montré une amélioration du temps passé dans la cible dans le groupe BSF par rapport au groupe traité par multiinjection d'insuline. Il a également été rapporté une diminution du temps passé en hyperglycémie, en hypoglycémie, une légère amélioration de la HbA1c, ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie.

Aucun cas d'hypoglycémie sévère ou d'acidocétose diabétique n'a été rapporté. Par ailleurs, le temps d'utilisation moyen du système MCG dans le groupe BSF était de 95,6 %, et le temps moyen passé en mode automatisé était de 97,8 %.

La seconde étude était l'étude de Choudhary et collaborateurs, une étude comparative multicentrique qui a inclus dans 14 centres, randomisée, en ouvert, qui a évalué l'efficacité du système MINIMED 670G par rapport à la multijection quotidienne d'insuline associée à un système flash d'autosurveillance du glucose chez des patients diabétiques de type 1 avec un contrôle glycémique suboptimal (donc ayant un taux de HbA1c supérieur ou égal à 8 %), pendant 6 mois.

Le système évalué était le système composé de la pompe MINIMED 670G avec une version de l'algorithme 4.0, associée au système de MCG GUARDIAN 3. Les principaux critères d'inclusion étaient les patients diabétiques de type 1 diagnostiqués depuis au moins 2 ans, une HbA1c supérieur ou égale à 8 %, des patients de plus de 18 ans traités par multiinjection d'insuline depuis au moins 2 ans avant la visite de screening, et une autosurveillance glycémique quotidienne par un système flash depuis au moins 3 mois, avec en moyenne 5 scans du système réalisés par jour et des relevés de capteurs disponibles plus de 70 % du temps au cours du mois précédant le screening.

Une fois les patients inclus, il y avait encore une fois une phase de 2 semaines au cours de laquelle tous les patients ont porté le système flash d'autosurveillance du glucose. Il y a eu 4 visites de

suivi, puis il y a eu une randomisation des patients entre le groupe traité par boucle semi-fermée après au minimum 3 semaines de formation, groupe dans lequel il y a eu 11 visites de suivi, et un deuxième groupe qui était les patients traités par multiinjection et système flash d'autosurveillance, groupe dans lequel il y avait 7 visites de suivi.

Le critère de jugement principal était la différence du changement moyen de la HbA1c entre les groupes à la fin de l'étude et les principaux critères de jugement hiérarchisés étaient le temps passé en hyperglycémie au-dessus de 250 milligrammes et au-dessus de 180 milligrammes par décilitre, le temps passé en normoglycémie, et les différents temps passés en hypoglycémie.

Les critères de jugement relatifs à la tolérance étaient le nombre d'hypoglycémies sévères, d'acidocétoses diabétiques, d'événements indésirables graves, d'événements indésirables graves du dispositif et d'événements indésirables graves du dispositif non anticipés.

82 patients ont été inclus dans cette étude, dont 41 dans le groupe BSF et 41 dans le groupe MDI.

Il y a eu 36 patients du groupe BSF et 39 du groupe multiinjection qui ont participé jusqu'au bout des 6 mois, donc 75 patients au total.

Au niveau du critère de jugement principal, il a été rapporté une amélioration de la HbA1c dans le groupe BSF par rapport au groupe traité par multiinjection d'insuline. Sur les critères de jugement secondaires, il a été rapporté une diminution du temps passé en hyperglycémie, du temps passé en normoglycémie et du temps passé en hypoglycémie.

Le temps d'utilisation moyen du système MCG dans le groupe BSF était de 92,2 % et le système était utilisé en mode automatisé pendant 95,8 % du temps en moyenne.

Au niveau des critères de tolérance, il n'a pas été rapporté d'hypoglycémie sévère ou d'acidocétose diabétique.

Pour conclure sur ces études, on peut relever certaines limites méthodologiques. Déjà, les durées de suivi étaient courtes. Elles ont porté sur 3 à 6 mois uniquement. Il y avait un faible nombre de patients inclus et c'était des études en ouvert.

Par ailleurs, il avait été précisé dans l'étude de Matejko et collaborateurs que les patients inclus étaient des patients qui recherchaient activement une nouvelle possibilité d'utilisation des nouvelles technologies, donc l'échantillon de patients n'était pas vraiment sélectionné de manière aléatoire. Les résultats relatifs à la qualité de vie étaient difficilement interprétables également. Les conditions de réalisation ne sont pas vraiment superposables à celles qui sont

revendiquées par le demandeur, donc il y avait un accompagnement soutenu des patients dans les différentes études.

Par ailleurs, il était à noter que le taux de HbA1c des patients à l'inclusion était de 7,05 % à 9 % dans les groupes traités par BSF et de 7,4 % à 9,07 % dans les groupes traités par multiinjection d'insuline. Uniquement des patients adultes ont été inclus dans ces études. Dans l'étude de Choudhary et collaborateurs, le système flash d'autosurveillance du diabète dans le groupe contrôle était différent du système de MCG GUARDIAN 3.

Les types de lecteurs de glycémie utilisés dans le groupe n'étaient pas précisés dans l'étude de Matejko et collaborateurs.

Enfin, les patients participaient à une phase de 2 semaines d'utilisation du système de mesure en continu du glucose suivie d'une phase de formation à l'utilisation de la pompe à insuline seule et du système de BSF en mode automatisé.

Si on résume les données des études par rapport aux recommandations de la SFD, on voit qu'en termes de temps passé en normoglycémie ou en hypoglycémie, les données des études sont en accord avec la position de la SFD. En revanche, au niveau de l'hyperglycémie, les résultats sont en accord avec la position de la SFD uniquement pour l'étude de Matejko et collaborateurs. Pour le pourcentage d'amélioration, elles sont en accord avec la position de la SFD, sauf pour le temps passé en hypoglycémie en dessous de 70 milligrammes par décilitre dans l'étude de Choudhary et collaborateurs.

En termes de matériovigilance, selon le demandeur, entre 2018 et 2023, il y a eu 662 événements de matériovigilance déclarés en France, 8 762 en Europe hors France, et 174 dans le monde, relatifs à la pompe à insuline MINIMED 780G, ainsi que 1 événement de matériovigilance déclaré en France, 695 en Europe et 289 dans le monde, relatifs au système de mesure du glucose GUARDIAN 4.

En résumé, il s'agit d'une demande d'extension des indications. L'indication revendiquée, ce sont les patients diabétiques de type 1, adultes et enfants âgés d'au moins 7 ans, dont l'objectif glycémique est insuffisant (donc un taux de HbA1c supérieur ou égal à 8 %) en dépit d'une insulinothérapie intensive bien conduite par multiinjection sous-cutanée d'insuline et d'une autosurveillance glycémique pluriquotidienne.

Pour rappel, l'indication votée pour le système MINIMED 780G en janvier 2023 était les patients diabétiques de type 1, adultes et enfants âgés d'au moins 7 ans, dont l'objectif glycémie n'est pas

atteint en dépit d'une insulinothérapie intensive bien conduite par perfusion sous-cutanée d'insuline continue par pompe externe depuis au moins 6 mois et d'une autosurveillance glycémique pluriquotidienne.

Il est revendiqué une ASA de niveau II par rapport à la multi-injection sous-cutanée d'insuline associée à une autosurveillance glycémique pluriquotidienne. En termes de données fournies, nous avons retenu trois recommandations et deux études non spécifiques. Nous n'avons pas d'étude spécifique et aucune donnée pour démontrer les impacts organisationnels revendiqués par le demandeur.

M. le Président.- Merci beaucoup. Béatrice ?

Mme le Pr DULY-BOUHANICK.- Merci, Monsieur le Président. Merci pour cette très belle présentation qui résume bien les choses pour les membres de la commission. Aujourd'hui, les boucles semi-fermées sont des innovations de rupture qui sont utilisables uniquement dans le diabète de type 1, et uniquement aujourd'hui chez des patients équipés d'une pompe à insuline externe, qu'on va munir d'un capteur, qu'on mettra en boucle ouverte et qu'on passera en boucle semi-fermée.

Vous avez compris qu'il y avait sept systèmes disponibles. Nous en avons vu un d'ailleurs il n'y a pas longtemps. Pour la mise en place, j'avais souvent déploré qu'en lien avec le marquage CE de certains dispositifs, on ne puisse les utiliser que chez des patients qui avaient une hémoglobine glyquée à plus de 8 %. Or, aujourd'hui, dans ce dossier, on ne peut pas dire qu'on soit noyé sous les études. On a trois recommandations que l'on vous a exposées, qui sont concordantes, et on a deux études menées dans l'optique de démontrer que cette fois-ci, on pourrait utiliser la boucle semi-fermée directement derrière les multi-injections, toujours dans le diabète de type 1.

La première étude polonaise, vous l'avez dit, est instructive en ce sens que les patients ont des hémoglobines glyquées inférieures à 8 %. Elles sont plus proches des 7 %, et ce sont justement ces jeunes ou moins jeunes patients qui ont du mal à gagner de l'hémoglobine glyquée, et chez qui on peut imaginer que ce système est intéressant.

C'est ce que démontre d'ailleurs l'étude, même si elle a toutes les limites que vous avez soulignées, puisque c'est vrai que l'utilisation de la boucle semi-fermée permet de gagner de l'hémoglobine glyquée, donc de mieux contrôler les patients. C'est de l'ordre de 6,4 ou 6,5, mais c'est important quand même. Ce gain, même s'il vous paraît mineur, est très important parce qu'ils n'y arrivent pas autrement, et ce sans provoquer d'hypoglycémie, ce qui est toujours la

crainte, ou d'hyperglycémie. En fait, il y a plus de monde dans le temps dans la cible. C'est le premier point.

Il faut retenir quand même que ces patients sont monitorés de façon très proche, puisqu'il y a beaucoup de visites et qu'on les met d'abord avec leur capteur, puis qu'on les randomise. Ils ont une pompe à insuline, on les suit en boucle ouverte et ensuite en boucle semi-fermée. On a un recul qui n'est pas important et on a 20 patients dans chaque groupe, avec une analyse qui est finalement per protocol puisqu'il y en a 4 qui sont sortis et qui ne sont pas pris en compte dans l'analyse. Ça, c'est la première étude.

La deuxième, c'est autre chose, c'est une étude multicentrique avec 14 centres, avec des patients qui sont beaucoup plus déséquilibrés, qui ont 9 % de chaque côté, chez qui on va évaluer l'utilisation de la boucle semi-fermée, et qui montrent également une évolution assez intéressante de l'utilisation de cette boucle, même s'il y a des limites dans cette étude que vous avez fort bien soulignées.

Pourquoi parle-t-on d'étude non spécifique ? C'est parce que la technique avance, et quand on fait une étude, on utilise des systèmes qui sont plus anciens. C'est vrai que là, ils ont plutôt testé le GUARDIAN 3 ou la 670G, qui est la version antérieure à la 780G qui revendique aujourd'hui l'utilisation.

En conclusion, c'est vrai que tous les voyants vont dans le bon sens, semble-t-il. Je mettrais deux points en suspens. Le premier est qu'il n'y a pas d'enfants testés dans ces deux études. C'était des gens qui avaient plus de 18 ans. Il faut qu'on le sache quand même, quand nous prendrons notre décision. Le second, c'est que ce sont des études non spécifiques sur un suivi peu important, et avec beaucoup de visites mises en place.

M. le Pr FRANÇOIS.- C'est une population qui a une maladie grave, puisqu'on n'arrive pas à les traiter correctement sans cela. C'est cela ?

Mme le Pr DULY-BOUHANICK.- Dans la première étude polonaise bicentrique, ce sont des gens qui avaient une hémoglobine glyquée un peu au-dessus de 7 % à l'inclusion, et chez qui on est passé en dessous de 7 % grâce à cela, sans catastrophe dans l'étude publiée dans Diabetes Care. Dans l'autre étude, c'est une autre population, mais il y a 14 centres alors cela reflète peut-être une population plus rare, et les hémoglobines glyquées sont plus proches des 9 % au départ.

Mme le Dr ZOHAR.- J'ai quelques questions. J'ai peut-être raté cela, mais je ne l'ai pas vu. L'algorithme est-il un algorithme apprenant ou à base de règles ? Ce n'était pas très clair pour moi dans la présentation.

Le chef de projet, pour la HAS.- C'est à base de règles. Il n'y a pas d'apprentissage automatique de l'algorithme.

Mme le Dr ZOHAR.- Très bien. Après, si j'ai bien compris, les études qu'on nous a montrées étaient sur des versions antérieures. Aujourd'hui, ils demandent non seulement la 780G, mais la 780G version 3.

Le chef de projet, pour la HAS.- Oui, la version 4.3A.

Mme le Dr ZOHAR.- Que nous ont-ils apporté comme éléments pour nous prouver que la nouvelle version de l'algorithme, en termes de performances, garde bien ce qu'ils disent ? Je ne parle pas en termes d'évaluation clinique, mais quels éléments nous ont-ils apportés, justifiant le fait que passer d'une version à l'autre améliore vraiment ce qu'ils disent ?

Le chef de projet, pour la HAS.- Effectivement, c'est la version 4.3A, et la version qui avait été initialement évaluée par la CNEDiMTS était la version 4.2A. Je l'ai spécifié dans la fiche de synthèse, mais ils nous ont uniquement dit que c'était suite à une mise à jour du logiciel qui permettait d'augmenter les plages acceptables de l'entrée des bolus, il me semble. En fait, il n'y a pas du tout eu d'impact clinique sur le fonctionnement de l'algorithme.

Mme le Dr ZOHAR.- Cela, ils ne l'ont pas prouvé avec des études de performance, par exemple ?

Le chef de projet, pour la HAS.- A priori, non, en tout cas, ils ne nous les ont pas fournies. D'après le demandeur, il n'y avait pas du tout d'impact clinique sur le fonctionnement de l'algorithme.

Le chef de projet, pour la HAS.- Je voulais préciser que ces modifications n'ont pas fait l'objet d'une modification du marquage CE auprès de l'organisme notifié. Nous avons reçu un tableau avec tout l'historique des versions de leur algorithme et les modifications qui ont été réalisées. Néanmoins, l'organisme notifié n'avait pas demandé de modification, et ils se sont engagés à dire qu'il n'y avait pas d'impact clinique de ces modifications dans le dossier.

Mme le Dr ZOHAR.- Très bien, merci. Sur cette histoire de changement d'algorithme, quelles sont les choses que nous demanderons, en tant que CNEDiMTS, comme preuves ? Comme vous l'avez dit, on ne peut pas demander à chaque fois une étude clinique. Il faudrait qu'on se pose des questions là-dessus pour les prochaines fois.

Le chef de projet, pour la HAS.- En fait, nous leur posons systématiquement la question, dès que nous voyons qu'il y a une modification de la version. Nous leur demandons les rapports techniques s'il y en a. Là, effectivement, il n'y a pas eu de rapport technique réalisé par MEDTRONIC. Sinon, nous leur demandons tous les dossiers techniques pour vérifier les études de performances. Cela fait partie des éléments, au niveau de la recevabilité, que nous demandons systématiquement.

Mme le Pr DULY-BOUHANICK.- Sarah, je suis ravie que tu aies abordé ce point, parce que c'est vrai que c'était aussi l'une de mes préoccupations, et officiellement, je dis que je n'ai aucun pouvoir, aucune capacité à évaluer si les modifications de l'algorithme donnent quelque chose de plus ou de moins. J'ai bien noté que les organismes notifiés n'ont pas dit qu'il fallait modifier la prise en charge, donc ce qu'a dit le chef de projet.

Mme le Dr ZOHAR.- Oui, mais comme les organismes notifiés sont aussi dans le process de se poser des questions comme nous allons le faire sur ces nouveaux dispositifs avec ce type d'approche, c'est une question qu'il faudra dont nous nous emparions à un autre moment, non pas sur ce dispositif, mais quant à savoir ce que nous allons faire sur tout ce qui est arrivé ces derniers temps avec les modifications d'algorithme, qui ne sont pas avec une demande spécifique de marquage CE associée.

Mme le Dr HAJJAJI.- Je rejoins le commentaire fait par Sarah. J'aurais aimé voir dans le dossier, au moins le dossier technique, une comparaison des versions en termes de caractéristiques pour bien montrer qu'il y a un seul paramètre qui change, et pas plusieurs. Effectivement, aucune étude ne porte sur la version 4.3A. Il y a même une étude qui a été faite avec la version 4. Finalement, je ne sais pas ce qui change entre les versions 4.0 et 4.3.

On aurait aimé avoir deux ou trois lignes dans le dossier, sans élément dans le dossier technique, même ne serait-ce qu'un tableau qui résume les caractéristiques impactant l'algorithme et ce qui change d'une version à l'autre, pour qu'on sache au moins sur quoi on se positionne.

Le chef de projet, pour la HAS.- Nous avons demandé à plusieurs reprises à MEDTRONIC, le fabricant, qu'il nous fournisse un peu un comparatif des deux versions de l'algorithme, et il nous répondait systématiquement qu'il n'y avait pas de différence, donc il n'avait pas de comparatif entre les deux versions de l'algorithme puisque finalement c'était juste un changement de numérotation de l'algorithme, qu'il y a une mise à jour du logiciel qui a entraîné une modification de la numérotation de l'algorithme, mais que finalement, il n'y avait vraiment pas de différence dans le fonctionnement des versions de l'algorithme.

M. le Pr FRANCOIS.- On a vu apparaître ces dossiers sur le diabète il y a quelques années, mais il y a une accélération extraordinaire dans les logiciels, dans les algorithmes. Est-ce que la manière dont nous jugeons est bonne ou pas ? On part pour une grande période, mais on sait que dans six mois, ils vont nous en ressortir. Comment peut-on faire pour avoir une analyse qui puisse être moins lourde ? On repasse pour un petit changement d'algorithme. Il va y en avoir tout le temps et de plus en plus.

Le chef de projet, pour la HAS.- C'est vrai que c'est récurrent avec ce type de système. Après, je vous rappelle que nous allons revoir l'ensemble des catégories des boucles semi-fermées, donc il y a un travail en cours pour revoir les indications, les conditions d'utilisation et de prescription de ces systèmes, qui sera présenté à la commission cette année.

Mme le Dr ZOHAR.- Je me permets. Ce qui serait bien, c'est de travailler avec Corinne Collignon, de la cellule numérique en santé, pour voir si, lorsqu'on passe d'une version A à B d'un algorithme, même si cela n'amène pas à des changements substantiels, etc., on ne demande pas une petite étude de performances. Pour qu'ils puissent nous dire « il n'y a pas de différence », c'est qu'ils l'ont regardé quand même. Sinon, ils ne pourraient pas le dire. Je pense qu'il y a un petit truc à faire. Ce sont des petits éléments qu'ils pourraient nous rajouter, mais qui ne leur demanderont pas non plus un travail extraordinaire qu'ils ne font pas déjà.

Mme le Dr HIDDEN LUCET.- J'ai une question beaucoup plus terre à terre sur les études. J'étais étonnée, dans l'étude de Choudhary, de voir qu'il y a plus de patients qui avaient cette pompe qui avaient arrêté le traitement que d'autres. Cela m'a semblé bizarre parce qu'intuitivement, j'aurais pensé qu'ils étaient tellement contents. Je voulais savoir si vous saviez pourquoi il y avait eu plus de patients dans ce groupe que dans l'autre.

Le chef de projet, pour la HAS.- Je ne sais pas pourquoi il y en a plus dans ce groupe que dans l'autre. En tout cas, ils ont juste retiré leur consentement. C'est la seule information que nous ayons. A priori, il n'y a pas eu d'événement indésirable particulier ou quoi. C'est juste qu'ils ont retiré leur consentement avant le début de l'étude.

Mme le Dr HIDDEN LUCET.- Ensuite, vous avez fait un résumé très bon et très concis des quatre ou cinq pages d'événements indésirables qu'on a lues sur le fonctionnement, en particulier de la pompe, où il y a parfois des pourcentages d'événements indésirables qui me semblent invraisemblables. Il y a deux lignes où il y a 2 289 événements sur 8 762. Cela fait 26 % d'événements indésirables. Je veux bien que tout cela ne soit pas grave, mais c'est marqué « erreur pompe 79 » ou je ne sais pas quoi. Est-ce que c'est grave ou est-ce que ce n'est pas

grave ? D'accord, il n'y a pas eu d'hypoglycémie, les patients ne sont pas morts, mais est-ce que cela représente quelque chose de significatif ? Ou alors, il faut demander à ce qu'on mette cela en français et pas en « algorithmes ».

Le chef de projet, pour la HAS.- J'avais demandé des informations complémentaires sur les différents événements indésirables. Sur celle-ci, il n'y avait pas plus d'informations que ce qui est détaillé dans le tableau.

Mme le Dr HIDDEN LUCET.- C'est un peu ennuyeux, parce que cela veut dire qu'on n'est pas capable de juger. C'est comme les algorithmes, en fait. Ils fournissent des données qu'on n'est pas capable de juger parce que c'est codé d'une certaine façon. Je trouve que ce n'est pas normal, quand on doit analyser un dossier. Encore, quand cela représente 0,0 % et quelques, mais là, non. Il faut croire ce qu'on nous dit, comme pour les algorithmes, sans savoir.

Mme le Dr HAJJAJI.- Je voulais revenir sur le point des enfants, de l'absence d'enfants dans les études. Par rapport à l'indication revendiquée, je voulais savoir si ce qu'on observait des résultats pour les adultes pouvait être extrapolé à l'enfant. Comme l'a dit Madame Duly, est-ce qu'il faut faire attention à avoir une discussion particulière sur ce sujet ? Est-ce que c'est pareil ? Est-ce qu'il y a une attention ? Je voulais l'avis de Madame Duly.

Mme le Pr DULY-BOUHANICK.- C'est une question délicate, Madame Hajjaji, parce que d'abord je ne suis pas pédiatre, donc les enfants diabétiques, j'en ai vu mais c'était plus des adolescents et je ne saurais pas vous répondre sur ce point. Il y a eu des études qui ont été faites avec les boucles semi-fermées chez les enfants, c'est clair. Les pédiatres se positionnent en faveur de cette méthode aussi pour des questions de qualité de vie, c'est sûr. Maintenant, sur ce système en particulier, il n'y en a pas.

Je crois que cela peut quand même être intéressant si c'est mené par des gens qui sont habitués. De toute façon, ce sont des centres experts qui ont l'habitude de gérer les enfants diabétiques et les adultes diabétiques. On l'a bien vu là, il y a un encadrement très important avec l'astreinte dédiée à la pompe qui existe déjà, donc on ne part pas complètement dans la nature, mais pour vous répondre clairement sur ce point-là, je ne sais pas.

Le chef de projet, pour la HAS.- Je voulais juste préciser que ce système était déjà remboursé chez les enfants, chez les personnes qui sont utilisatrices de pompe à insuline initialement, donc ce n'est pas dans l'indication revendiquée, mais il est déjà utilisé par les enfants.

M. le Pr FRANCOIS.- Quel est le pourcentage des diabétiques insulino-dépendants qui ont une boucle semi-fermée, grosso modo ? Est-ce que dans quelques années, tout le monde sera avec une boucle semi-fermée ?

Le chef de projet, pour la HAS.- De toute façon, c'est le patient qui choisit avec le professionnel, mais c'est vrai que les boucles semi-fermées montrent leur efficacité chez les adultes et les enfants, donc il y aura une augmentation du nombre de patients qui seront traités par boucle semi-fermée à l'avenir, c'est certain. Après, je ne peux pas vous donner exactement le nombre de patients qui sont sous boucle semi-fermée en France.

M. le Président.- Très bien. Y a-t-il d'autres demandes de prise de parole ?

(La commission n'exprime aucune observation.)

M. le Président.- Nous continuons avec le vote.

Le chef de projet, pour la HAS.- Au niveau des votes, j'ai fait apparaître en rose les différences, donc ce que l'on propose de modifier par rapport à l'indication revendiquée. Ce serait les patients diabétiques de type 1, adultes et enfants âgés d'au moins 7 ans, dont l'objectif glycémique n'est pas atteint, et on ne préciserait pas le taux de HbA1c supérieur ou égal à 8 % comme revendiqué. On conserverait également le fait que les patients doivent être traités avant par perfusion sous-cutanée continue d'insuline par pompe externe, et l'autosurveillance glycémique pluriquotidienne.

M. le Président.- Madame Chekroun avait quelque chose à dire sur le sujet.

Mme CHEKROUN, pour la DSS.- J'ai juste une petite question parce que pour le coup, par rapport aux indications pour les autres boucles semi-fermées, il y avait une condition d'utilisation depuis plus de six mois. Je voulais savoir pourquoi elle n'y était pas.

Le chef de projet, pour la HAS.- Effectivement, on supprimerait la mention des six mois de traitement préalable.

Mme CHEKROUN, pour la DSS.- Il me semblait que c'était une recommandation de la CNEDiMTS.

Le chef de projet, pour la HAS.- Non, c'était plutôt des recommandations des sociétés savantes, a priori. Là, notamment dans le cadre de la réévaluation des boucles semi-fermées, il va y avoir une évolution de cet élément, et on souhaiterait donc retirer les six mois de traitement préalable par pompe externe. Ils souhaitaient le retirer dans l'indication revendiquée, et nous ne le reprendrions pas non plus dans l'indication que nous soumettons au vote.

M. le Président.- Dans l'indication qu'on indique là, ce n'est pas marqué mais on retire la notion des six mois dans le libellé d'indication proposé.

Mme le Dr ZOHAR.- Comme nous n'avons pas de données sur les enfants, si le vote est positif, j'aimerais bien qu'on demande une étude sur les enfants par rapport aux données collectées.

Le chef de projet, pour la HAS.- Nous ne l'avons pas redit, mais je rappelle que ce système est déjà remboursé et nous avons déjà demandé une EPI.

Mme le Dr ZOHAR.- Oui. Nous ne l'avons pas eue.

Le chef de projet, pour la HAS.- Nous ne l'avons pas eue parce que ce sera lors du renouvellement d'inscription, mais il y a déjà une EPI en cours.

Mme le Dr ZOHAR.- Sur le même dispositif ou sur un autre ?

Le chef de projet, pour la HAS.- C'est celui-ci, dans l'indication. Si jamais l'indication est modifiée, ce sera dans la nouvelle indication. Nous ne l'avons pas rappelé, mais il y a bien une EPI en cours, donc il y aura des données chez les enfants lors du renouvellement d'inscription de ce système.

Mme le Dr ZOHAR.- L'EPI a-t-elle démarré ou est-elle demandée, sans que vous n'en connaissiez le statut ?

Le chef de projet, pour la HAS.- Nous avons validé le protocole donc je pense qu'elle ne devrait pas tarder.

M. le Président.- C'est donc en cours de mise en œuvre.

Mme le Dr ZOHAR.- Juste, là, rappelez que ce serait bien qu'ils commencent à inclure.

Le chef de projet, pour la HAS.- Oui, nous pourrions très bien le rappeler, bien sûr.

M. le Président.- Parfait. Je reviens sur l'indication proposée, tenant compte bien évidemment du retrait de la période de six mois, tel que c'était indiqué. Y a-t-il des oppositions à ce qu'on retienne cette indication ?

(La commission n'exprime aucune observation.)

M. le Président.- Nous retenons cette indication à l'unanimité.

Mme LE FLOCH, pour la HAS.- Vous pouvez voter pour un SA suffisant, un SA insuffisant ou vous abstenir.

(Il est procédé au vote.)

Résultat du vote :

Service attendu suffisant : 19 voix

Abstention : 1 voix

M. le Président.- Le comparateur revendiqué est la multi-injection sous-cutanée d'insuline associée à une autosurveillance glycémique pluriquotidienne, et le comparateur retenu, ce sont les systèmes dits à boucle ouverte composés d'une pompe à insuline externe et d'un capteur de mesure du taux de glucose interstitiel fonctionnant indépendamment.

Le chef de projet, pour la HAS.- Pardon, j'ai marqué « retenu », mais c'est plutôt le comparateur que nous proposerions. Nous proposons donc de ne pas modifier le comparateur par rapport aux autres systèmes déjà inscrits sur la LPPR.

M. le Président.- Parfait. Cela convient-il à tout le monde ou y a-t-il des oppositions à ce que nous retenions ce comparateur, tel qu'indiqué par le chef de projet ?

(La commission n'exprime aucune observation.)

M. le Président.- Très bien, il est retenu. Ensuite, ils revendiquent une ASA II. Nous devons voter.

Mme LE FLOCH, pour la HAS.- Vous pouvez voter entre l'ASA II, III, IV, V, ou vous abstenir.

Mme le Dr HIDDEN LUCET.- Je voudrais poser une question. L'ASA que nous avons retenue jusque-là était une ASA III ?

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

Mme le Dr HIDDEN LUCET.- On est d'accord que c'était bien ce comparateur-là ?

Le chef de projet, pour la HAS.- Tout à fait, c'était exactement le même comparateur.

(Il est procédé au vote.)

Résultat du vote :

ASA III : 14 voix

ASA IV : 6 voix

M. le Président.- Merci.

Le chef de projet, pour la HAS.- Pour la durée d'inscription, nous crantons sur la version précédente déjà inscrite ?

M. le Président.- C'était cinq ans ? S'il n'y a pas d'opposition, nous laissons pareil.

Le chef de projet, pour la HAS.- Nous mettons la même date.

Mme LEMANISSIER, pour l'ANSM.- Je voudrais juste apporter une précision par rapport aux incidents de vigilance. Vous disiez « quand il y a un message d'erreur, on ne sait pas s'il y a des conséquences cliniques », mais il faut savoir que quand les fabricants reçoivent des signalements, ils vont coder par exemple les dysfonctionnements techniques et les conséquences cliniques avec différents mots clefs. En fait, quand on a des pourcentages, si on fait la somme, cela ne fait pas 100 %. On peut avoir un incident qui combine un message d'erreur plus une hypoglycémie. Ce sont des combinaisons de mots clefs pour un patient.

Mme le Dr HIDDEN LUCET.- Je suis tout à fait d'accord, mais ce dont je m'insurge, c'est de voir une liste de quatre pages d'effets indésirables marqués « erreur pompe 79 », avec un chiffre qui me semble important en face, sans avoir à quoi cela correspond. C'est-à-dire que je suis incapable de juger si cela représente un danger ou pas, et on nous demande quand même de juger cela. C'est là que je trouve que le bât blesse.

Je comprends très bien qu'un message d'erreur puisse être lié à un autre truc qui va engendrer trois clics différents sur trois événements indésirables. Ma question, c'est de savoir ce que cela représente comme risque pour un patient, puisque finalement, c'est quand même cela que nos essayons de juger. Ce n'est pas tellement le chiffre. Je n'avais relevé que ceux qui étaient énormes en pourcentage, et d'ailleurs, il y avait deux lignes qui étaient exactement le même chiffre, donc je suppose que cela représentait les mêmes choses, mais l'un comme l'autre était complètement opaque en termes de conséquences éventuelles.

M. le Président.- Très bien.