

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 8 avril 2025

1. Examen - Demande d'inscription (LPP) INSUJET, Système d'injection d'insuline sans aiguille (7720) SOL MILLENNIUM FRANCE

M. GRALL, Président.- On peut y aller, la chef de projet va nous présenter INSUJET.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Il s'agit de la demande d'inscription du système d'injection d'insuline sans aiguille INSUJET. Le dispositif INSUJET est constitué de différents composants : un injecteur INSUJET V5 en deux modèles selon les plages de pression et différents consommables utilisés pour permettre la compatibilité des contenants d'insuline à l'injecteur INSUJET. Il s'agit d'adaptateurs, de porte-cartouches ou de buse. La buse va permettre l'injection par jet de l'insuline à travers l'injecteur.

Le mode d'action de ce dispositif est une administration d'insuline basée sur la pression. L'insuline passe à travers l'orifice de la buse avec un jet d'insuline à haute pression qui va permettre une pénétration dans le tissu sous-cutané sous forme de cône.

Actuellement, les systèmes pour l'administration d'insuline sont pris en charge par description générique. Les seringues avec insuline ou les stylos injecteurs avec aiguille ou sans aiguille sont pris en charge pour l'autotraitement d'administration d'insuline. Plus spécifiquement concernant la ligne des stylos sans aiguille, il s'agit uniquement de stylos à réservoir sans aiguille, ce qui explique pourquoi INSUJET n'est pas inscrit sur cette ligne générique puisqu'il ne dispose pas d'un réservoir.

Dans le passé, la commission a évalué un système similaire, le système ZOMAJET qui permettait l'administration d'hormones de croissance. Lors de l'évaluation de ce dispositif, les données fournies pour la primo-inscription étaient des données non spécifiques avec un recul de deux à trois mois. La commission avait demandé, en conditions de renouvellement, des données portant sur l'observance et la durée d'utilisation du dispositif. Par la suite, la commission a revu à de nombreuses reprises ce dispositif pour renouvellement d'inscription. Il a finalement été radié en 2022 suite à l'arrêt de commercialisation du dispositif.

Il s'agit de la première demande d'inscription. L'indication revendiquée est : « L'insulinothérapie peut être utilisée chez les patients adultes et enfants ≥ 6 ans, les patients diabétiques de type 1, les diabétiques de type 2 traités sous insuline pour optimiser le contrôle glycémique ou en cas de déséquilibre glycémique, et les patientes ayant un diabète gestationnel traité par insuline. Il

revendique une ASA IV par rapport aux seringues à insuline et aux stylos injecteurs avec aiguille.

Les critères d'amélioration revendiqués sont :

- rapidité d'absorption de l'insuline et la réduction de la charge hyperglycémique ;
- réduction de la variabilité de l'absorption de l'insuline ;
- réduction du risque d'injection intramusculaire et de blessure par piqûre d'aiguille ;
- réduction de l'impact environnemental ;
- nouvelle alternative aux injections par aiguille.

Au niveau de la prescription, il revendique une prescription réalisée par un médecin généraliste, un diabétologue ou un pédiatre expérimenté en diabétologie. Le patient devra avoir reçu une éducation thérapeutique adaptée à sa pathologie. Ils mettent, à la disposition des patients, des vidéos sur le fonctionnement d'INSUJET pour décrire les différentes étapes de son utilisation. Différentes durées d'utilisation sont prévues pour chaque composant de ce système. Au niveau des conditions d'élimination, il précise que tous les composants peuvent être jetés dans les ordures ménagères ordinaires.

Au niveau des données disponibles, nous n'avons pas retenu quatre études non spécifiques car elles portaient uniquement sur des sujets non diabétiques. Nous avons retenu trois études non spécifiques portant sur le système INSUJET V3, une version antérieure du dispositif INSUJET V5. Les principales modifications étaient la réduction de la survenue des injections humides, la réduction du couple d'enroulement nécessaire pour recharger l'injecteur, une amélioration de la visibilité de l'indication de la dose et de l'interface utilisateur de l'injecteur, une réduction du poids de l'injecteur.

Étude Reutens

C'est une étude monocentrique, non comparative, avec recueil prospectif des données randomisées en crossover, en ouvert. Elle a évalué l'excursion glycémique de l'administration d'insuline avec le système INSUJET V3 et avec un stylo à insuline conventionnel chez les patients diabétiques de type 1. Les patients devaient être traités par insuline depuis au moins un an et être âgés entre 18 et 60 ans.

Les patients avaient été randomisés dans deux groupes, une injection effectuée par le système INSUJET V3, puis par stylo insuline, et dans l'autre groupe, les injections étaient effectuées de manière inverse. L'étude était menée uniquement sur deux jours avec une période de *wash out* d'une semaine entre les deux injections et les injections étaient réalisées par le coordinateur. Le critère de jugement principal était l'excursion glycémique qui correspond à la différence entre le glucose plasmatique maximal en post-prandial et la concentration à la baseline. 10 participants ont été inclus.

Au niveau des résultats, pour le critère de jugement principal, l'excursion glycémique rapportée était plus importante avec le système INSUJET V3 par rapport au stylo à insuline. Au niveau des différents critères de jugement secondaire non hiérarchisés, le temps pour atteindre la concentration maximale d'insuline était plus rapide avec le système INSUJET V3 et l'absorption d'insuline semblait meilleure avec le dispositif INSUJET V3.

Aucun événement indésirable n'a été rapporté. Les scores de douleurs moyens évalués par échelle visuelle analogique étaient de 1,5 avec INSUJET et 1 avec le stylo conventionnel. Au niveau des préférences des patients, sur 10 patients, 4 patients n'ont pas rapporté de préférence et 4 patients ont préféré le dispositif INSUJET V3.

Étude de Engwarda

C'est une étude monocentrique, non comparative dont l'objectif était d'évaluer la pharmacologie de l'insuline injectée par INSUJET chez des patients diabétiques de type 1 et de type 2 insulino-requérants. Ils étaient âgés de 18 à 60 ans. L'insuline était injectée par le système INSUJET ou par stylo à insuline et en même temps, il y avait une injection simultanée d'une solution placebo par le dispositif alternatif. L'ordre de réalisation de ces injections était randomisé. L'étude a été réalisée uniquement sur deux jours avec une période de *wash out* de deux semaines. Les injections étaient réalisées par le coordinateur. 24 participants ont été inclus.

Au niveau des résultats, les critères de jugement étaient non hiérarchisés. Le délai pour atteindre l'insuline maximale semblait plus rapide avec le dispositif INSUJET V3. L'absorption d'insuline était également plus importante avec ce système. Au niveau de la sécurité, les résultats étaient similaires au niveau du nombre d'injection de glucose exogène injectée pour prévenir une hypoglycémie. Les patients ont majoritairement rapporté avoir préféré le stylo à insuline

conventionnel.

Étude de Wit

C'est une étude monocentrique, non comparative, évaluant l'injection d'insuline par INSUJET V3 par rapport à l'injection par stylo conventionnel chez les patients diabétiques de type 1 ou de type 2 en surpoids ou obèses, uniquement des patients adultes. Les patients étaient randomisés à nouveau dans deux groupes, injection réalisée par INSUJET V3, puis par stylo à insuline ou l'inverse. L'étude a été menée sur deux jours et les injections étaient réalisées par le participant quand cela était possible ou par le coordinateur.

Le critère de jugement principal était le temps nécessaire pour atteindre une diminution de la concentration plasmatique de glucose ≥ 10 mmol/L. 20 participants ont été inclus dans cette étude. Au niveau du critère de jugement principal, le temps nécessaire pour atteindre une diminution supérieure à ≥ 10 mmol/L était plus rapide avec le dispositif INSUJET de V3, tout comme le temps pour atteindre la concentration d'insuline maximale. En revanche, l'absorption d'insuline en post-prandial était moins importante avec le dispositif INSUJET V3.

Les résultats en termes de sécurité sont similaires entre les deux dispositifs. Les scores de douleurs moyens rapportés étaient de 1,8 avec INSUJET V3 et 1,2 avec le stylo conventionnel. Au niveau des préférences des patients, 7 patients ont préféré le stylo Insuline conventionnel et 6 patients le stylo INSUJET V3 et 7 patients n'ont pas rapporté de préférences.

On note de très nombreuses limites méthodologiques à ces études. Elles étaient toutes les trois monocentriques, sans calcul du nombre de sujets nécessaires avec un très faible nombre de patients. Les critères de jugement multiples sont non hiérarchisés, sans contrôle du risque alpha et une courte durée d'étude, uniquement sur deux jours dans les trois études. Aucune donnée à long terme. Il n'y avait pas de test d'une interaction de période/traitement. Par ailleurs, on n'avait pas de données pédiatriques ou dans le diabète gestationnel et les injections étaient principalement réalisées par le coordinateur de l'étude, alors qu'il s'agit en pratique d'un dispositif d'auto-administration. Tout cela rend l'interprétation des résultats difficile.

Pour conclure, il s'agit de la première demande d'inscription pour le système INSUJET. L'indication revendiquée est l'insulinothérapie chez les patients adultes et enfants ≥ 6 ans, diabétiques de type 1, diabétiques de type 2 traités sous insuline et patientes ayant un diabète gestationnel traité

par insuline. Il revendique une ASA IV par rapport aux seringues à l'insuline et aux stylos injecteurs avec aiguille. Nous disposons de trois études non spécifiques monocentriques randomisées avec recueil prospectif des données qui ont évalué le profil pharmacologique de l'injection d'insuline, dont l'interprétation des résultats est limitée. Par ailleurs, nous disposons d'une contribution patient de l'association Aide aux Jeunes Diabétiques.

M. GRALL, Président.- Merci beaucoup. Je passe la parole à la salle ou à distance. Benoît.

M. DERVAUX.- Pour bien comprendre, quel est l'intérêt de ne pas avoir d'aiguille ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Je laisserai Madame Joannidis se compléter. C'est un dispositif qui s'adresse plutôt aux patients phobiques aux aiguilles. Il revendique une indication très large, mais en théorie, le principal intérêt, ce seraient les patients phobiques des aiguilles.

M. GRALL, Président.- Jean-Pierre Zarsky.

M. le P^r ZARSKI.- En dehors des patients phobiques, on serait intéressé par avoir des données pédiatriques parce que c'est parfois délicat pour les enfants. Le principe n'est pas du tout inintéressant au départ. Malheureusement, la qualité des études est très mauvaise, comme vous l'avez souligné. Je ne pense pas que ce soit une voie qu'il faille abandonner, il faudrait la pousser avec des suggestions d'études, d'abord sur un plus grand nombre de patients, puis en pédiatrie. Ça serait intéressant.

M. GRALL, Président.- D'autant que l'injection a l'air nettement plus douloureuse dans ce truc-là. Madame Joannidis.

M^{me} le D^r JOANNIDIS.- J'interviens pour vous rapporter la contribution de l'association qui a apporté sa contribution. C'est l'Aide aux Jeunes Diabétiques, AJD, qui a apporté sa contribution. C'est une association d'utilité publique qui accompagne les patients diabétiques, les enfants, les adolescents, leurs familles et les grands-parents. L'association rappelle l'impact majeur de cette pathologie sur la qualité de vie de l'enfant et de sa famille, avec la lourdeur du traitement, les injections multiples, les douleurs possibles à l'administration du traitement, les contraintes de la vie quotidienne, les effets métaboliques aigus hypoglycémiques et l'impact sur la santé au long cours par rapport aux complications.

Ils rappellent les modes d'administration de l'insuline sous-cutanée, que ce soit en seringue, en

stylo, jetable ou rechargeable, ainsi que par la pompe à insuline avec une administration avec un guide métallique qui est retiré une fois que le cathéter est en place. Ils expliquent qu'aucun dispositif n'empêche de leur point de vue la douleur et que la crainte de la douleur est tout à fait légitime pour les enfants et les parents.

Concernant le dispositif, ils considèrent que le terme sans aiguille n'est pas tout à fait adapté, considérant qu'il existe de fait une aiguille virtuelle par l'injection par la buse, à travers un pertuis de l'insuline pour se positionner en sous-cutanée. Le fait de ne pas voir l'aiguille n'est pas un argument qui leur paraît suffisant. Ils parlent de subterfuge par rapport à une aiguille métallique.

Ils expliquent ensuite que le dispositif est connu depuis plusieurs dizaines d'années, qu'il n'a montré son adhésion ni pour l'administration d'hormones de croissance, ni pour l'insuline jusqu'à ce jour. Face aux craintes de la population pédiatrique par rapport à l'injection, d'autres prises en charge existent : l'écoute, l'éducation thérapeutique, la pédagogie, l'apport de psychologues qui permettent de lever ces freins. Cette solution ne répond pas à un besoin. Ils ne rapportent pas d'expérience patient par rapport à l'utilisation de ce dispositif.

Je voulais ajouter quelques mots. C'est un dispositif qu'on a vu proposé depuis des années. Aujourd'hui, la revendication de l'industriel n'est pas tellement vis-à-vis de la douleur ou de la phobie de l'aiguille. Ce n'est pas ce qui est revendiqué, donc il n'y a pas d'études qui étayent les revendications de mon point de vue. C'est un dispositif complexe à utiliser, comme vous avez pu le voir. À mon sens, il peut aussi être source de difficultés pour l'utiliser. Après avoir interrogé des collègues qui s'occupent de patients adultes, ce sont des approches d'hypnose ou de psychothérapie d'écoute active et de pédagogie qui permettent de lever les freins à l'injection, soit la phobie de l'aiguille, soit pour atténuer la douleur.

M. GRALL, Président.- Merci. Monsieur Ambrosi.

M. le P^r AMBROSI.- J'ai interrogé le service de diabétologie de l'Assistance publique des hôpitaux de Marseille. La réponse a été la suivante : « Ça pourrait intéresser, uniquement chez les adultes, un ou deux patients par an ».

M. GRALL, Président.- Merci. Monsieur Corbineau.

M. le P^r CORBINEAU.- Au-delà du problème de la douleur et de l'acceptation de la piqûre ou de l'aiguille, dans plusieurs études, on obtenait un équilibre glycémique plus rapide avec cette

méthode-là. Ça a une importance, parce que personne n'en a parlé, alors que ça avait l'air assez net dans les études qui étaient rapportées.

M. GRALL, Président.- Madame la chef de projet.

Une chef de projet, pour la HAS.- Les données sont de faible qualité méthodologique, uniquement sur deux jours, donc au long terme, on ne sait pas si cela permet de mieux équilibrer le patient par rapport au stylo à insuline. On voit les données en moment T, mais on n'a pas du tout de données sur le long terme. On ne sait pas non plus si les patients continuent à utiliser ce dispositif. On n'a pas de données d'observance non plus, donc c'est compliqué de se positionner uniquement sur des données à deux jours.

M. GRALL, Président.- Madame Joannidis.

M^{me} le D^r JOANNIDIS.- Je complète ce qui a été dit en disant qu'il est dommage qu'il n'y ait pas eu d'étude faite sous mesure continue de glucose, qui est aujourd'hui le *gold standard*, avec des études sur les excursions glycémiques, le *timing range*, tout ce qui est utilisé pour apprécier l'équilibre métabolique, ni des études suffisantes sur la qualité de vie ou l'acceptation du traitement.

M^{me} le D^r HIDDEN-LUCET, Vice-Présidente.- Je rajoute une dernière chose, c'est le coordinateur de l'étude qui a fait les injections. Pour un système que les patients doivent utiliser, s'ils veulent faire une autre étude, ce serait peut-être bien que cela change.

M. GRALL, Président.- Madame Gourio.

M^{me} le D^r GOURIO.- Merci. Je souscris à tout ce qui a été dit. L'impression que cela donne, c'est qu'ils ont presque validé une technologie qui existait déjà pour les hormones de croissance, mais ils l'ont montrée sur des études très courtes dans le diabète. Le seul point positif, d'après ce que j'entends, cela n'a pas l'air d'être une requête pour les patients diabétiques, ce serait en termes de déchets, mais ce n'est pas le sujet, de ne plus avoir à faire à des reliquats d'aiguilles, de piquants et de risques d'accidents exposants au sang. C'est l'intérêt que j'y vois. Sinon, en termes de douleur, c'est la même chose, cela n'a pas l'air très pratique à utiliser et c'est sûrement très prématuré de se positionner sur cette technologie. Le seul intérêt que j'y verrais, c'est ce côté environnemental où on aurait plus affaire à des aiguilles. Par contre, je ne sais pas quel est le gaz propulseur, il est peut-être encore pire que les aiguilles.

M. GRALL, Président.- Françoise.

M^{me} le D^r HIDDEN-LUCET, Vice-Présidente.- Il faudrait une étude de qualité de vie chez les patients. J'ai regardé les tutos pour savoir comment faire marcher le système. Il y a cinq tutos pour faire tourner le truc. Il y a cinq étages, c'est comme une fusée. À chaque fois, il faut regarder le tuto. Probablement que les gens s'habituent, mais une étude sur la qualité de vie et du fonctionnement du système serait importante pour qu'on puisse décider si on n'est pas d'accord actuellement.

M. GRALL, Président.- D'autres remarques ? À distance, je n'en vois pas. Dans la salle, je n'en vois pas non plus. On passe au vote sur l'ensemble des éléments que l'on a donnés.

M^{me} LE FLOCH.- Vous pouvez voter un service attendu suffisant, insuffisant ou abstention.

M^{me} LE FLOCH.- 19 services attendus insuffisants et 1 abstention.

M. GRALL, Président.- Merci beaucoup.