

**COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ**

AVIS DE LA CNEDiMTS

11 juillet 2017

Faisant suite à l'examen du 11/07/2017, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 11/07/2017

CONCLUSIONS

KETO-DIASTIX, bandelettes réactives pour la détermination du glucose et des corps cétoniques dans les urines

Demandeur : ASCENSIA DIABETES CARE SAS (France)

Fabricant : ASCENSIA DIABETES CARE HOLDING AG (Suisse)

Modèles et références retenus : KETO-DIASTIX

Flacon de 50 bandelettes (Code ACL : 3401061571800 ; Code EAN : 5016003288302)

Indications retenues :	Indications telles que décrites sur la LPPR, à savoir : Autosurveillance des corps cétoniques dans les urines chez les : - patients diabétiques de type 1, dans les sous-populations suivantes : patients porteurs de pompe à insuline, femmes enceintes, enfants et adolescents jusqu'à 18 ans, pour une recherche systématique ; - patients diabétiques insulino-traités lors d'une hyperglycémie inexpliquée et inhabituelle.
Service Rendu (SR) :	Suffisant , en raison de : - l'intérêt du dépistage des corps cétoniques dans les urines chez certains patients diabétiques. - l'intérêt pour la santé publique du diagnostic précoce et du suivi du traitement de la cétose et de l'acido-cétose, compte tenu du caractère de gravité. - l'absence d'alternative prise en charge dans certaines indications.
Comparateur(s) retenu(s) :	Les autres bandelettes réactives de dosage des corps cétoniques urinaires (non inscrites sur la LPPR)
Amélioration du SR :	ASR de niveau V (absence d'amélioration)
Type d'inscription :	Nom de marque

Durée d'inscription :	5 ans
Données analysées :	- Les avis antérieurs de la Commission relatifs à KETO-DIASTIX, bandelettes réactives pour la détermination du glucose et des corps cétoniques dans les urines. - Aucune nouvelle étude clinique.
Éléments conditionnant le SR :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
Modalités de prescription et d'utilisation :	Celles actuellement définies sur la LPPR. Recherche systématique des corps cétoniques dans les urines chez les : - patients porteurs de pompe à insuline et les femmes enceintes, une utilisation journalière est recommandée. - enfants atteints d'un diabète de type 1, une utilisation 1 à 3 fois par jour est recommandée. Chez les autres patients, une recherche systématique des corps cétoniques dans les urines n'est pas recommandée. Elle est justifiée uniquement chez les patients diabétiques insulino-traités lors d'une hyperglycémie inexpliquée et inhabituelle.
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations
Population cible :	La population cible relevant d'une autosurveillance des corps cétoniques dans les urines est estimée à 217 000. La population rejointe pour l'utilisation de KETO-DIASTIX serait de l'ordre de 40 000 patients par an.

Avis 1 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODELE ET REFERENCE

Celui actuellement défini sur la LPPR : KETO-DIASTIX
Code ACL : 3401061571800 ; Code EAN : 5016003288302.

01.2. CONDITIONNEMENT

Celui actuellement définis sur la LPPR :
Flacon de 50 bandelettes.

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

La demande de renouvellement d'inscription concerne les indications actuellement prises en charge sur la LPPR, soit :

Autosurveillance des corps cétoniques dans les urines chez les :

- patients diabétiques de type 1, dans les sous-populations suivantes : patients porteurs de pompe à insuline, femmes enceintes, enfants et adolescents jusqu'à 18 ans, pour une recherche systématique ;
- patients diabétiques insulino-traités lors d'une hyperglycémie inexplicée et inhabituelle.

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUE(S)

Les autres bandelettes réactives de dosage des corps cétoniques urinaires (non inscrites sur la LPPR).

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

KETO-DIASTIX était précédemment inscrit au TIPS puis pris en charge sur la LPPR (code LPPR 1184309). Il a fait l'objet de trois avis de la commission^{1,2,3} en vue de son renouvellement d'inscription.

Le dernier renouvellement de sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté⁴ du 18/04/2014 (Journal officiel du 24/04/2014).

¹ Avis de la Commission du 10 janvier 2007 relatif à KETO-DIASTIX, bandelettes réactives pour la détermination du glucose et des corps cétoniques dans les urines. HAS; 2007. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_497034/fr/cepp-1224 [consulté le 29/06/2017].

² Avis de la Commission du 15 avril 2008 relatif à KETO-DIASTIX, bandelettes réactives pour la détermination du glucose et des corps cétoniques dans les urines. HAS; 2008. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1356064/fr/keto-diastring-15-avril-2008-1760-avis [consulté le 29/06/2017].

³ Avis de la Commission du 8 octobre 2013 relatif à KETO-DIASTIX, bandelettes réactives pour la détermination du glucose et des corps cétoniques dans les urines. HAS; 2013. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4499_KETO-DIASTIX_08_octobre_2013_\(4499\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4499_KETO-DIASTIX_08_octobre_2013_(4499)_avis.pdf) [consulté le 29/06/2017].

⁴ Arrêté du 18/04/2014 relatif au renouvellement d'inscription des bandelettes réactives pour la détermination du glucose et des corps cétoniques dans les urines KETO-DIASTIX de la société BAYER SANTE, DIVISION DIABETES CARE France inscrites au chapitre 1er du titre 1er de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 24/04/2014. https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000026274414 [consulté le 29/06/2017].

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Dispositif médical de diagnostic in vitro, notification par Lloyd's register Quality Assurance Limited (LRQA) (Royaume Uni, n° 0088).

03.2. DESCRIPTION

KETO-DIASTIX est constitué d'un support plastique sur lequel sont fixées des zones réactives permettant la recherche dans l'urine :

- de glucose, par une double réaction enzymatique glucose-oxydase / peroxydase. La glucose-oxydase catalyse l'oxydation du glucose en acide gluconique et peroxyde d'hydrogène. La peroxydase catalyse l'oxydation d'un chromogène (iodure de potassium) par le peroxyde d'hydrogène avec apparition d'une couleur allant du vert au brun.
- de corps cétoniques (acide acétylacétique), par un test spécifique de l'acide acétylacétique reposant sur la propriété que cet acide a de réagir avec le nitroprussiate. La gamme de couleurs s'étend du rose chamois pour la valeur négative au grenat pour la valeur la plus positive.

Intervalles de mesure :

Glucose :

De négatif à 111 mmol/L (2000 mg/dL) ou plus.

La sensibilité est de 4,2-6,9 mmol/L (76-125 mg/dL).

Corps cétoniques :

De négatif jusqu'à 8-16 mmol/L (80-160 mg/dL) d'acide acétylacétique.

La sensibilité est de 0,5-1 mmol/L (5-10 mg/dL).

La conservation de ces bandelettes se fait à une température inférieure à 30°C, mais pas au réfrigérateur. Par ailleurs, elles peuvent être utilisées dans les six mois suivant la première ouverture.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Bandelettes réactives permettant la détection de glucose dans l'urine jusqu'à 111 mmol/L (2000 mg/dL) ou plus et des corps cétoniques (acide acétylacétique) dans l'urine jusqu'à 8-16 mmol/L (80-160 mg/dL).

04 SERVICE RENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET DIAGNOSTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 10 janvier 2007¹, la Commission s'est prononcée pour un service rendu suffisant pour le renouvellement d'inscription sous nom de marque, sur la LPPR, de KETO-DIASTIX dans les indications suivantes :

- Patients diabétiques de type 1, dans les sous populations suivantes : patients porteurs de pompe à insuline, femmes enceintes, enfants et adolescents jusqu'à 18 ans, pour une recherche systématique.
- Patients diabétiques insulino-traités lors d'une hyperglycémie inexpiquée et inhabituelle

En l'absence de données comparatives, la Commission avait octroyé :

- une Amélioration du Service Attendu de niveau V de KETO-DIASTIX par rapport à l'autre bandelette KETO-DIABUR inscrite sur la LPPR.

Aucune donnée n'était fournie dans ce dossier.

Dans ses avis du 15 avril 2008² et du 8 octobre 2013³, la Commission a confirmé le service rendu et l'absence d'amélioration du service rendu (ASR V) de KETO-DIASTIX, dans les mêmes indications. Aucune nouvelle étude clinique n'était fournie dans ces dossiers.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES

Aucune nouvelle étude n'a été fournie dans le dossier.

04.1.1.3. ÉVENEMENTS INDESIRABLES

Le demandeur rapporte qu'aucun cas de réactovigilance n'a été signalé en Europe depuis 2009.

Au total, par rapport à la précédente évaluation, aucune nouvelle donnée susceptible de remettre en cause l'intérêt de KETO-DIASTIX n'a été fournie.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE DIAGNOSTIQUE

Les alternatives à l'utilisation des bandelettes urinaires KETO-DIASTIX sont :

- Le dosage biologique des corps cétoniques plasmatiques réalisé en laboratoire.
- Le dosage des corps cétoniques sur sang capillaire réalisé grâce aux lecteurs de cétonémie et aux électrodes ou bandelettes associées.
- Les autres bandelettes réactives de dosage des corps cétoniques urinaires (non inscrites sur la LPPR).

L'autosurveillance des corps cétoniques s'appuie selon les cas, soit sur la détection urinaire à l'aide de bandelettes, soit sur la mesure de la cétonémie capillaire à l'aide d'un appareil de lecture automatisée.

La prise en charge des lecteurs de cétonémie est limitée à certains sous-groupes de patients atteints de diabète de type 1 : patients porteurs de pompe à insuline, femmes enceintes, enfants et adolescents jusqu'à l'âge de 18 ans.

La Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que KETO-DIASTIX a un intérêt dans la stratégie diagnostique de l'autosurveillance des corps cétoniques chez les patients diabétiques de type 1, dans les sous-populations suivantes : patients porteurs de pompe à insuline, femmes enceintes, enfants et adolescents jusqu'à 18 ans ainsi que chez les patients diabétiques insulino-traités lors d'une hyperglycémie inexpliquée et inhabituelle.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

La Commission confirme l'intérêt diagnostique des bandelettes urinaires KETO-DIASTIX dans les indications revendiquées.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Le diabète est une pathologie grave de par les complications associées. Les complications aiguës du diabète sont des urgences métaboliques (malaises voire coma) par hyperglycémie et acidocétose ou par hypoglycémie.

L'acidocétose est la résultante clinique et biologique d'un trouble métabolique, ionique et hydrique lié à la carence absolue ou relative en insuline. C'est une urgence métabolique qui nécessite une intervention médicale immédiate. La détection des corps cétoniques est un élément important de la surveillance du diabète de type 1.

L'acidocétose est une complication grave du diabète engageant le pronostic vital.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Les résultats de l'enquête Entred 2007-2010⁵ ont permis d'estimer la population diabétique adulte à 2,4 millions en métropole. Cette estimation a été portée par l'InVS en 2013 à plus de 3 millions de patients traités.

Le diabète de type 2 est la forme la plus fréquente (92 %, soit 2,76 millions de personnes en métropole). Les patients diabétiques de type 2 traités par insulinothérapie représentent 17% des patients diabétiques de type 2 (soit 469 200 patients).

Le diabète de type 1 représente 5,6 % des patients diabétiques, c'est-à-dire environ 170 000 patients.

Les enfants représenteraient environ 12 000 personnes atteintes selon l'étude Entred ; ils sont principalement diabétiques de type 1.

La population totale diabétique de type 1 suivie est estimée à 170 000 patients. La population totale de patients diabétiques de type 2 insulino-traités est estimée à 470 000.

⁵ Résultats épidémiologiques principaux d'Entred-métropole, INVS. <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete/Etudes-Entred/Etude-Entred-2007-2010/Resultats-epidemiologiques-principaux-d-Entred-DOM> [consulté le 29/06/17].

04.2.3. IMPACT

KETO-DIASTIX est une bandelette urinaire pour la détection du glucose et des corps cétoniques dans les urines, inscrite sur la LPPR. Ses indications ne sont pas superposables à celle des lecteurs de cétonémie, réservés aux patients diabétiques de type 1 nécessitant une autosurveillance systématique des corps cétoniques urinaires. Ainsi, chez certains patients diabétiques insulino-traités nécessitant une autosurveillance des corps cétoniques non systématique, KETO-DIASTIX répond à un besoin non couvert du fait des conditions de prise en charge des lecteurs de cétonémie.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Le diagnostic précoce et le suivi du traitement de la cétose et de l'acido-cétose ont un intérêt pour la santé publique compte tenu de leur caractère de gravité. KETO-DIASTIX a un intérêt majeur de santé publique en l'absence d'alternatives prises en charge dans certaines indications.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Rendu de KETO-DIASTIX est suffisant pour son renouvellement d'inscription sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission retient les indications suivantes :

Autosurveillance des corps cétoniques dans les urines chez les :

- Patients diabétiques de type 1, dans les sous populations suivantes : patients porteurs de pompe à insuline, femmes enceintes, enfants et adolescents jusqu'à 18 ans, pour une recherche systématique.**
- Patients diabétiques insulino-traités lors d'une hyperglycémie inexpliquée et inhabituelle.**

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Celles actuellement définies sur la LPPR.

Recherche systématique des corps cétoniques dans les urines chez les :

- patients porteurs de pompe à insuline et les femmes enceintes. Une utilisation journalière est recommandée.
- enfants atteints d'un diabète de type 1, une utilisation 1 à 3 fois par jour est recommandée.

Chez les autres patients, une recherche systématique des corps cétoniques dans les urines n'est pas recommandée. Elle est justifiée uniquement chez les patients diabétiques insulino-traités lors d'une hyperglycémie inexpliquée et inhabituelle.

06 AMELIORATION DU SERVICE RENDU

06.1. COMPAREUR(S) RETENU(S)

Il n'existe aucun comparateur pris en charge dans l'ensemble des indications de KETO-DIASTIX, les lecteurs de cétonémie n'étant pris en charge que pour certaines catégories de patients diabétiques de type 1. Le comparateur retenu concerne les autres bandelettes réactives de dosage des corps cétoniques urinaires (non inscrites sur la LPPR).

06.2. NIVEAU D'ASR

KETO-DIASTIX n'a fait l'objet d'aucune étude clinique comparative.

En l'absence de données comparatives sur les différentes techniques de mesure de la cétonurie, la Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Rendu (ASR V) de KETO-DIASTIX par rapport aux autres bandelettes réactives de dosage des corps cétoniques urinaires (non inscrites sur la LPPR).

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans.

08 POPULATION CIBLE

La population cible correspond au total :

- des patients diabétiques de type 1, dans les sous-populations suivantes : patients porteurs de pompe à insuline, femmes enceintes, enfants et adolescents jusqu'à 18 ans ;
- des patients diabétiques insulino-traités lors d'une hyperglycémie inexpliquée et inhabituelle.

Concernant les patients diabétiques de type 1 : enfants de moins de 18 ans, porteurs de pompe à insuline et femmes enceintes, une analyse réalisée par la HAS en 2012 à partir des données de la CNAMTS, a estimé que la population cible était de 36 000 par an³.

Concernant les patients diabétiques insulino-traités lors d'une hyperglycémie inexpliquée et inhabituelle, la population cible a été estimée à partir des données relatives à l'échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques (Entred) en France et des données publiées par l'Institut de veille sanitaire (InVS).

Le nombre de patients diabétiques de type 1 est estimé à 170 000 patients et le nombre de patients diabétiques de type 2 sous insuline est estimé à 470 000 patients. La proportion des patients insulino-traités susceptibles d'avoir une hyperglycémie inexpliquée et inhabituelle est de 100% des diabétiques de type 1 et de 10% des diabétiques de type 2 selon avis d'expert³, soit **217 000 patients**.

A titre informatif, le tableau 1 mentionne le nombre de flacons de 50 bandelettes de KETO-DIASTIX remboursés en ville et inscrits sur la LPPR⁶, entre 2012 et 2015.

Tableau 1 - Nombre de dispositifs remboursés par le régime général de l'Assurance Maladie (hors SLM)

Année	2012	2013	2014	2015
KETODIASTIX (code 1184309)	22 559	15 381	48 569	51 175

De 2012 à 2015, le nombre de flacons de 50 bandelettes remboursés a augmenté de 22 559 à 51 175.

Une analyse de la population remboursée pour l'utilisation des bandelettes KETODIASTIX a été réalisée par la HAS, à partir des données de consommation de soins remboursés par l'Assurance Maladie (Datamart de Consommation inter-régimes du SNIIRAM). La sélection a porté sur les bénéficiaires remboursés pour au moins une bandelette sur une année (code LPP 1184309). Les résultats rapportent que **40 848 bénéficiaires** sont concernés en 2015.

La population cible relevant d'une autosurveillance des corps cétoniques dans les urines est estimée à 217 000. La population rejointe pour l'utilisation de KETO-DIASTIX serait de l'ordre de 40 000 patients par an.

⁶ Les données rapportent notamment le nombre de dispositifs remboursés (au travers du régime général de l'Assurance Maladie- hors sections locales mutualistes - métropole au cours des années 2012 à 2015. (code LPPR de KETO-DIASTIX 1184309). Les dépenses métropole du régime général hors Sections Locales Mutualistes représentent les pourcentages suivants : 73% des dépenses remboursées France entière en inter-régimes pour l'année 2015. <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/liste-des-produits-et-prestations-lpp.php>