

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

AVIS DE LA CNEDiMTS
09 mars 2021

Faisant suite à l'examen du 09/03/2021, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 09/03/2021.

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.
Comparateurs retenus :	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, à savoir : 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.
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées 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 285 000 patients. La population rejointe pour l'utilisation de KETO-DIASTIX est très inférieure de l'ordre de 30 000 patients par an, en diminution depuis 4 ans.

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. MODELES ET REFERENCES

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. INDICATIONS REVENDIQUEES

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. COMPARETEURS REVENDIQUES

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 quatre avis de la commission^{1,2,3,4} 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'arrêté⁵ du 9/11/2017 (Journal officiel du 14/11/2017).

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

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

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)

⁴ Avis de la Commission du 11 juillet 2017 relatif à KETO-DIASTIX, bandelettes réactives pour la détermination du glucose et des corps cétoniques dans les urines. HAS; 2017. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5380_KETO%20DIASTIX_11_juillet_2017_\(5380\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5380_KETO%20DIASTIX_11_juillet_2017_(5380)_avis.pdf)

⁵ Arrêté du 9/11/2017 relatif au renouvellement d'inscription et changement de distributeur des bandelettes réactives pour la détermination du glucose et des corps cétoniques dans les urines KETO-DIASTIX de la société BAYER vers la société ASCENSIA Diabetes Care France inscrites au titre Ier 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 14/11/2017. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000036012507> [consulté le 01/02/2021].

Pour ces bandelettes ayant une double fonction de détection (corps cétoniques dans les urines mais également du glucose), seules les indications dans le cadre de l'autosurveillance des corps cétoniques dans les urines sont retenues sur la LPPR, l'autosurveillance du glucose chez les patients concernés étant assurée par d'autres moyens, notamment les lecteurs de glycémie permettant une mesure quantitative du glucose dans le sang⁶.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Dispositif médical de diagnostic in vitro, notification par BSI (n°2797), Pays Bas.

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 entre 15°C et 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).

⁶ HAS. Rapport sur la révision des descriptions génériques des dispositifs médicaux pour autosurveillance et autotraitement. Janvier 2007. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/dm_autosurveillance_autotraitement.pdf

04 SERVICE RENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Date de l'avis de la Commission	Conclusion	Données analysées
10 janvier 2007 ¹	Les conclusions du rapport sur la révision des descriptions génériques des dispositifs médicaux pour autosurveillance et autotraitement^{Erreur ! Signet non défini.} précisent que : « <i>L'autosurveillance du sucre dans les urines chez un patient diabétique a été peu à peu abandonnée depuis la diffusion et la pratique de l'autosurveillance glycémique. Une surveillance isolée de la glycosurie n'a donc plus d'intérêt à domicile.</i> SR suffisant pour le renouvellement d'inscription sous nom de marque, sur la LPPR, de KETO-DIASTIX dans 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 inexplicée et inhabituelle En l'absence de données comparatives, la Commission avait octroyé une ASA de niveau V de KETO-DIASTIX par rapport à l'autre bandelette KETO-DIABUR inscrite sur la LPPR.	Aucune donnée fournie.
- 15 avril 2008 ² - 8 octobre 2013 ³ - 11 juillet 2017 ⁴	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 donnée fournie.

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 de 2009 au 28 novembre 2020.

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

Le diagnostic d'une acidocétose repose sur la détection des corps cétoniques dans le sang ou dans les urines. Cette détection peut être réalisée en laboratoire de biologie médicale ou par autosurveillance.

Pour l'autosurveillance des corps cétoniques, 2 techniques sont disponibles :

- la détection urinaire à l'aide de bandelettes réactives (mesure des corps cétoniques (acide acétylacétique) fondée sur un test colorimétrique), telles que les bandelettes KETO-DIASTIX ;
- la mesure de la cétonémie capillaire à l'aide d'un appareil de lecture automatisée (mesure quantitative des corps cétoniques (acide β -hydroxybutyrique : β -OHB).

Leurs indications d'utilisation ne sont toutefois pas superposables. Selon rapidité de détection recherchée, l'une ou l'autre des solutions d'autosurveillance doit être privilégiée.

La Commission 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 par les complications associées. Les complications aiguës du diabète sont des urgences métaboliques (maaises 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.

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

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

En 2018, le rapport au ministre chargé de la Sécurité sociale et au Parlement sur l'évolution des charges et produits de l'Assurance maladie au titre de 2021⁷ indique que 3 304 255 patients diabétiques étaient traités dans le cadre du régime général⁸.

Selon ce rapport, une estimation, tous régimes confondus, rapporte en 2018 un effectif de 3 800 000 patients diabétiques dont 858 000 diabètes insulino-traités.

⁷ Rapport au ministre chargé de la Sécurité sociale et au Parlement sur l'évolution des charges et produits de l'Assurance maladie au titre de 2021 (loi du 13 août 2004). Juillet 2020. https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/2020-07_rapport-propositions-pour-2021_assurance-maladie.pdf [consulté le 19/11/2020].

⁸ Source : CNAM – Champ : Régime général, dépenses remboursées France entière.

Selon les résultats de l'enquête Entred⁹, le diabète de type 2 est la forme la plus fréquente de diabète : 92 % (soit 3,49 millions de personnes) en métropole. Les patients diabétiques de type 2 traités par insulinothérapie représentent 17% des patients diabétiques de type 2 (soit 594 320 patients).

Le diabète de type 1 représente 5,6 % des patients diabétiques, c'est-à-dire environ 213 000 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 225 000 patients. La population totale de patients diabétiques de type 2 insulino-traités est estimée à 595 000.

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.

⁹ Résultats épidémiologiques principaux d'Entred-métropole, INVS. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/documents/rapport-synthese/etude-entred-2007-2010> [consulté le 10/11/2020].

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 RETENU

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 est donc 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 ÉTUDES COMPLEMENTAIRES DEVANT ETRE PRESENTEES A L'OCCASION DU RENOUELEMENT DE L'INSCRIPTION

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

09 POPULATION CIBLE

La population cible des bandelettes urinaires KETO-DIASTIX est constituée :

- 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.

Les données épidémiologiques disponibles permettent d'estimer le nombre de patients diabétiques de type 1 à 225 000 patients et le nombre de patients diabétiques de type 2 sous insuline à 595 000 patients.

Sur la base des estimations antérieurement retenues par la Commission^{3,4}, tous les patients diabétiques de type 1 sont susceptibles d'avoir recours à une autosurveillance des corps cétoniques. Pour les patients diabétiques de type 2, la proportion de patients insulino-traités susceptibles d'avoir une hyperglycémie inexpliquée et inhabituelle a été estimée à 10% des patients, soit environ 60 000.

La population de patients diabétiques insulino-traités susceptibles d'utiliser KETO-DIASTIX est ainsi estimée à **285 000 patients**.

A titre informatif, le tableau ci-dessous mentionne le nombre de flacons de 50 bandelettes de KETO-DIASTIX remboursés en ville et inscrits sur la LPPR¹⁰, entre 2016 et 2019.

Nombre de flacons remboursés par tous les régimes d'assurance maladie

Année	2016	2017	2018	2019
KETO-DIASTIX (code 1184309)	62 963	58 234	44 843	38 781

De 2016 à 2019, le nombre de flacons de 50 bandelettes remboursés a diminué de 62 963 à 38 781 (-38%).

Une analyse de la population remboursée pour l'utilisation de KETO-DIASTIX a été réalisée par la HAS, à partir des données de consommation de soins remboursées par l'Assurance Maladie (Datamart de Consommation inter-régimes simplifié du SNDS).

La sélection a porté sur les bénéficiaires ayant été remboursés pour au moins un flacon de KETO-DIASTIX (code LPP 1184309) dans l'année.

Les résultats sont les suivants :

Année	2016	2017	2018	2019
Nombre de bénéficiaires	40 744	38 460	30 494	26 875

Ainsi, entre 2016 et 2019, le nombre d'utilisateurs de bandelettes KETO-DIASTIX a diminué de 40 744 à 26 875 (-34%).

La population cible relevant d'une autosurveillance des corps cétoniques dans les urines est estimée à 285 000 patients. La population rejointe pour l'utilisation de KETO-DIASTIX est très inférieure de l'ordre de 30 000 patients par an, en diminution depuis 4 ans.

¹⁰ Source Sniiram. Base Open LPP