

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

AVIS DE LA CNEDiMts

8 Octobre 2013

CONCLUSIONS

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

Demandeur : BAYER SANTE, DIVISION DIABETES CARE (France)

Fabricant : Bayer Consumer Care AG (Suisse)

Modèles et références retenus : Flacon de 50 Bandelettes

Indications retenues :	Auto-surveillance 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.
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 retenu:	En l'absence d'alternative prise en charge dans certaines situations, au vu des conditions de prise en charge des lecteurs de cétonémie.
Amélioration du SR :	ASR niveau V (absence d'amélioration)
Type d'inscription :	Nom de marque.
Durée d'inscription :	5 ans.

Données analysées :	- Les avis de la Commission du 10 Janvier 2007 et du 15 Avril 2008 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 :	Recherche systématique des corps cétoniques dans les urines chez les : <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>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.</p>
Conditions du renouvellement :	Sans objet
Population cible :	La population cible est estimée entre 36 000 et 207 000. La population rejointe est inférieure, moins de 20 000 patients ayant utilisé KETO-DIASTIX en 2012.

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

KETO-DIASTIX.

Code ACL : 3401061571800

Code EAN : 5016003288302

01.2. CONDITIONNEMENT

Flacon de 50 bandelettes.

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

La demande de renouvellement des conditions d'inscription concerne les indications suivantes :

Auto-surveillance 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
- Les patients diabétiques insulino-traités lors d'une hyperglycémie inexplicée et inhabituelle.

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

Sans comparateur

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 deux avis de la commission^{1,2} en vue de son renouvellement d'inscription.

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

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, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

En Janvier 2007¹, la Commission d'évaluation des produits et prestations avait donné un SR suffisant à 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 inexpliquée et inhabituelle

sans amélioration du service rendu (ASR V) par rapport à l'autre bandelette KETO-DIABUR inscrite sur la LPPR. Aucune donnée n'était fournie dans ce dossier.

Par son avis d'Avril 2008², la Commission d'évaluation des produits et prestations a confirmé le service rendu de KETO-DIASTIX dans les mêmes indications, sans amélioration du service rendu (ASR V) par rapport à l'autre bandelette KETO-DIABUR inscrite sur la LPPR. Aucune nouvelle étude clinique n'était fournie dans ce dossier.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Une étude analytique spécifique à KETO-DIASTIX³ est fournie dans le dossier. Cette étude n'ayant pas pour objectif d'évaluer l'intérêt de KETO-DIASTIX dans les indications de la LPPR, celle-ci n'a pas été retenue.

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 étude clinique spécifique évaluant 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 à l'aide d'électrodes lues par un lecteur de cétonémie*
- *Les autres bandelettes réactives de dosage des corps cétoniques urinaires (non inscrites sur la LPPR).*

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. Ces lecteurs permettent une détection précoce des corps cétoniques (dès 0,1 mM).

³ Voulgari C, Tentolouris N. The performance of a glucose-ketone meter in the diagnosis of diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes in the emergency room. *Diabetes Technol Ther.* 2010;12(7):529-35.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé confirme l'intérêt diagnostique des bandelettes urinaires KETO-DIASTIX chez les patients diabétiques de type 1 porteurs de pompe à insuline, femmes enceintes et enfants et adolescents jusqu'à 18 ans ainsi que chez les patients diabétiques insulino-traités lors d'une hyperglycémie inexpliquée et inhabituelle.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

L'acido-cétose est la résultante clinique et biologique d'un trouble métabolique, ionique et hydrique lié à la carence absolue ou relative en insuline. Le tableau s'accompagne d'un coma clinique dans 10 % des cas, d'une somnolence dans 70 % et d'aucun trouble de conscience dans 20 % des cas.

C'est une urgence qui nécessite une intervention médicale immédiate.

Le diabétique de type 1 est plus à risque que le diabétique de type 2 pour ce type de complication.

L'acido-cétose est une complication grave du diabète qui peut engager le pronostic vital.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Le diabète concerne plus de 2 millions de personnes en France (dont 91,2% de patients diabétiques de type 2). La prévalence est de l'ordre de 3 % avec un accroissement de celle-ci de 3,2% par an.

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 auto-surveillance systématique des corps cétoniques urinaires. Ainsi, chez certains patients diabétiques insulino-traités nécessitant une auto-surveillance 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 est suffisant pour le 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 recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes : Auto-surveillance 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

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 AMÉLIORATION 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.

06.2. NIVEAU D'ASR

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 en l'absence d'alternative prise en charge dans certaines situations, au vu des conditions de prise en charge des lecteurs de cétonémie.

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

A partir des indications relevant de l'autosurveillance des corps cétoniques

Une analyse réalisée en 2012 par la HAS à partir des données de la CNAMTS concernant un échantillon représentatif de la population des bénéficiaires du régime général de l'Assurance maladie (Echantillon Généraliste des Bénéficiaires EGB), a estimé à 23 491 le nombre de patients diabétiques de type 1 traités par an par une pompe à insuline portable (IC95% [4800 ; 42200]). Le nombre d'enfants et d'adolescents diabétiques de type 1 de moins de 18 ans était estimé à 12 000. Chez les femmes enceintes diabétiques de type 1, le nombre de patientes susceptibles d'utiliser KETO-DIASTIX ne pouvait être chiffré avec exactitude en l'absence de données épidémiologiques. Néanmoins, cette population cible concerne un effectif très limité de patientes comparativement aux populations cibles estimées chez les porteurs de pompes à insuline et chez les moins de 18 ans⁴. La population cible relative aux patients diabétiques de type 1 porteurs de pompe à insuline, les femmes enceintes ainsi que les moins de 18 ans a été estimée en 2012 à 36 000 par an.

Concernant les patients diabétiques traités par insuline, ils regroupent au total 600 000 patients d'après l'étude ENTRED⁵ (162 400 patients diabétiques de type 1 et 453 000 diabétiques de type 2). La proportion des patients insulino-traités susceptibles d'avoir une hyperglycémie inexplicée et inhabituelle est de 100% des diabétiques de type 1 et de 10% des patients diabétiques de type 2 selon avis d'expert, soit 207 000 patients parmi ceux traités par insuline.

A titre informatif, une estimation de la population rejointe de KETO-DIASTIX a été réalisée par la HAS à partir d'un échantillon représentatif de la population des bénéficiaires de l'Assurance maladie (Echantillon Généraliste des Bénéficiaires EGB⁶). La population rejointe correspond au nombre de patients ayant utilisé en pratique réelle des bandelettes KETO-DIASTIX.

Pour l'analyse, les patients sélectionnés étaient ceux pour lesquels au moins un flacon de bandelettes KETO-DIASTIX a été remboursé sur un an (code LPPR 1184309). Les résultats dans l'EGB montrent, que 162 patients ont bénéficié d'un remboursement de KETO-DIASTIX en 2012.

Après extrapolation des données de l'échantillon à l'ensemble de la population française, environ 18 000 patients auraient bénéficié de la prise en charge de KETO-DIASTIX en 2012⁷.

La population cible relevant d'une auto-surveillance des corps cétoniques dans les urines est comprise entre 36 000 et 207 000. La population rejointe est inférieure, moins de 20 000 patients ayant utilisé KETO-DIASTIX en 2012.

⁴ Avis de la Commission du 21 Février 2012 relatif au dispositif FREESTYLE OPTIUM, appareil pour lecture automatique chiffrée de la glycémie et de la cétonémie. HAS; 2012. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1221221/fr/freestyle-optium-21-fevrier-2012-4089-avis

⁵ Résultats épidémiologiques principaux d'Entred-métropole http://www.invs.sante.fr/surveillance/diabete/entred_2007_2010/resultats_metropole_principaux.htm [consulté le 05/08/2013]

⁶ Les données se rapportent à un échantillon représentatif au 1/97^{ième} qui résulte d'un sondage sur le numéro de sécurité sociale des ouvriers ou ayant droits bénéficiaires de l'Assurance Maladie (Echantillon Généraliste des Bénéficiaires EGB). A partir de 2011, les régimes suivants : RG, MSA, RSI, hors SLM et régimes spéciaux sont présents dans l'EGB, ils représentent 85.5% de la population résidant en France (Source CNAMTS).

⁷ Le calcul pour l'extrapolation est le suivant : $162 \times 97 / 0,855$. L'extrapolation des données de l'EGB à la population française, ne peut être qu'une approximation.