

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

AVIS DE LA CNEDiMTS
01 décembre 2020

Faisant suite à l'examen du 17/11/2020, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 01/12/2020

CONCLUSIONS

FREESTYLE OPTIUM NEO, Appareil pour lecture automatique chiffrée de la glycémie et de la cétonémie et **FREESTYLE OPTIUM β-CETONE**, Électrode pour mesure de la cétonémie

Demandeur : ABBOTT France SAS (France)

Fabricant : ABBOTT (Etats-Unis)

Références 71362-80 et 70784

Indication retenue :	Autocontrôle de la cétonémie dans le cadre d'un diabète de type 2 chez les patients sous traitement appartenant à la classe thérapeutique des inhibiteurs du co-transporteur sodium/glucose de type 2 (SGLT2) ou gliflozines
Service Attendu (SA) :	Suffisant
Comparateurs retenus :	Systèmes de détection des corps cétoniques urinaires
Amélioration du SA :	ASA de niveau III
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	Assujettie à la fin de la prise en charge des électrodes FREESTYLE OPTIUM β-CETONE (22 mars 2024) et du lecteur FREESTYLE OPTIUM NEO (30 octobre 2024), la date d'échéance de l'inscription des 2 composants du système de mesure pouvant par ailleurs être utilement réalignée comme recommandé par la Commission dans son avis du 21 mai 2019 relatif au lecteur FREESTYLE OPTIUM NEO.

Données analysées :	<ul style="list-style-type: none"> - Avis antérieurs de la Commission sur le système FREESTYLE OPTIUM (lecteur et électrodes associées) ; - Résumés des caractéristiques du produit (RCP) et avis de la Commission de la Transparence des gliflozines concernant le risque d'acidocétose diabétique ; - Données issues de la Société Francophone du Diabète (SFD) : prise de position concernant l'évaluation du rapport bénéfices-risques des inhibiteurs de SGLT2 et données associées du P. Darmon 2020.
---------------------	--

Éléments conditionnant le SA :	<ul style="list-style-type: none"> - Spécifications techniques : Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. - Modalités de prescription et d'utilisation : <p>Compte tenu de la faible incidence du risque d'acidocétose chez les patients DT2 traités par gliflozines, la prescription et la dispensation du système doivent permettre au patient de bien comprendre le contexte clinique de son utilisation et d'en maîtriser l'utilisation :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lors de la prescription, une éducation thérapeutique spécifique doit être assurée par le prescripteur sur les volets suivants afin que le patient soit en mesure, le moment venu, de mettre en œuvre l'autosurveillance de sa cétonémie : <ul style="list-style-type: none"> - signes cliniques associés à l'acidocétose et conduite à tenir après diagnostic d'acidocétose ; - situations pouvant provoquer une acidocétose chez un patient traité par gliflozines ; - interprétation des résultats. ▪ La délivrance du système devra s'accompagner d'une aide technique à la réalisation du prélèvement capillaire et à l'utilisation du dispositif médical. <p>La Commission recommande de limiter la prise en charge à 1 boîte de 10 électrodes par patient et par an.</p>
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, estimée à partir de la population des patients adultes diabétiques de type 2 traités par gliflozines, serait au maximum de 406 721 patients.

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de modification des conditions d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document) : la demande concerne une extension d'indication.

01.1. MODELES ET REFERENCES ET CONDITIONNEMENT

	Référence	Conditionnement
Electrodes FREESTYLE OPTIUM β-CETONE	70784	Boite de 10 électrodes conditionnées individuellement sous blister.
Lecteur FREESTYLE OPTIUM NEO	71362-80	Unitaire

01.2. INDICATION REVENDIQUEE

L'extension d'indication revendiquée est la suivante :

Autocontrôle de la cétonémie dans le cadre d'un diabète de type 2 chez :

- les patients sous traitement appartenant à la classe thérapeutique des inhibiteurs du co-transporteur sodium/glucose de type 2 (SGLT2).

L'indication actuelle de prise en charge du système pour sa fonction de dosage de la cétonémie est la suivante :

Autocontrôle de la cétonémie dans le cadre d'un diabète de type 1 chez :

- les patients porteurs de pompe à insuline ;
- les enfants, les adolescents jusqu'à 18 ans ;
- les femmes enceintes.

01.3. COMPAREUR(S) REVENDIQUE(S)

Les comparateurs revendiqués sont :

- Les systèmes de détection des corps cétoniques urinaires : KETO-DIASTIX, bandelettes réactives pour la détermination du glucose et des corps cétoniques dans les urines.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la 1^{ère} demande d'extension des indications du système FREESTYLE OPTIUM (lecteur et électrodes pour mesure de la cétonémie associées) pour l'indication nouvelle revendiquée.

Le premier lecteur proposé par Abbott (MEDISENSE OPTIUM) et les électrodes associées (MEDISENSE OPTIUM β -CETONE) ont été inscrits sous nom de marque par arrêté du

17 juin 2004 publié au Journal Officiel (J.O.) du 2 juillet 2004¹, suite à l'avis de la Commission du 5 novembre 2003 modifié le 28 avril 2004.

Ce système et ses évolutions successives ont fait l'objet de plusieurs publications au J.O.^{2,3,4,5,6,7}.

La version actuelle de ce système est prise en charge depuis l'arrêté du 16 octobre 2014 (J.O. du 25 octobre 2014⁷) relatif à l'inscription de l'appareil pour lecture automatique chiffrée de la glycémie et de la cétonémie FREESTYLE OPTIUM NEO.

Les électrodes FREESTYLE OPTIUM β -CETONE peuvent également être utilisées avec les systèmes flash d'autosurveillance du glucose FREESTYLE LIBRE, pris en charge par arrêté du 4 mai 2017 (J.O. du 5 mai 2017⁸) et avec FREESTYLE LIBRE 2 évalué par la Commission dans son avis en date du 20 octobre 2020⁹, non inscrit sur la LPPR.

L'arrêté du 25 mars 2020 (J.O. du 27 mars 2019¹⁰) portant renouvellement d'inscription des électrodes pour mesure de la cétonémie FREESTYLE OPTIUM β -CETONE fait suite à l'avis de renouvellement d'inscription de la CNEDiMTS du 18 décembre 2018¹¹. La date de fin de prise en charge pour ces électrodes est le 22 mars 2024.

¹ Arrêté du 17 juin 2004 relatif à l'inscription de l'ELECTRODE MEDISENSE OPTIUM β -CETONE et du lecteur MEDISENSE OPTIUM de la société Abbott France (division Medisense) inscrits au chapitre 1er du titre 1er de la LPPR prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000803678>

² Arrêté du 25 janvier 2006 (JO du 7 février 2006) relatif à l'appareil pour lecture automatique de la glycémie et de la cétonémie MEDISENSE OPTIUM et aux accessoires pour l'estimation quantitative des corps cétoniques MEDISENSE OPTIUM β -CETONE de la société ABBOTT inscrits au chapitre 1er du titre 1er de la LPPR prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000264714>

³ Arrêté du 29 juin 2007 (JO du 6 juillet 2007) relatif à l'inscription du lecteur de glycémie et de cétonémie OPTIUM XCEED et à la radiation du lecteur de glycémie et de cétonémie OPTIUM de la société ABBOTT France SA au chapitre 1er du titre 1er de la LPPR prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000825004>

⁴ Arrêté du 7 octobre 2011 (JO du 12 octobre 2011) relatif au changement de dénomination du lecteur de glycémie OPTIUM XCEED et de l'électrode pour autocontrôle de la cétonémie OPTIUM β -CETONE de la société ABBOTT France inscrits au chapitre 1er du titre 1er de la LPPR prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000024659322>

⁵ Arrêté du 1er octobre 2012 (JO du 9 octobre 2012) relatif au renouvellement d'inscription du lecteur de glycémie FREESTYLE OPTIUM de la société ABBOTT France inscrit au chapitre 1er du titre 1er de la LPPR prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000026473735>

⁶ Arrêté du 18 septembre 2007 (JO du 21 septembre 2007) relatif aux électrodes pour mesure de la cétonémie OPTIUM CETONE des laboratoires ABBOTT France au chapitre 1er du titre 1er de la LPPR prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000823450>

⁷ Arrêté du 16 octobre 2014 (JO du 25 octobre 2014) relatif à l'inscription de l'appareil pour lecture automatique chiffrée de la glycémie et de la cétonémie FREESTYLE OPTIUM NEO et à la radiation de l'appareil pour lecture automatique chiffrée de la glycémie et de la cétonémie FREESTYLE OPTIUM de la société ABBOTT France SAS au chapitre 1er du titre 1er de la LPPR prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000029626329&fastPos=1&fastReqId=867955151&categorieLien=id&oldAction=rechTexte>

⁸ Arrêté du 4 mai 2017 (JO du 5 mai 2017) portant inscription du système flash d'autosurveillance du glucose FREESTYLE LIBRE de la société ABBOTT France au titre 1er de la LPPR prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000034580576&fastPos=1&fastReqId=1499716337&categorieLien=id&oldAction=rechTexte>

⁹ Avis de la Commission du 20 octobre 2020 relatif au système flash d'autosurveillance du glucose FREESTYLE LIBRE 2. HAS; 2020. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDiMTS-6266_FREESTYLE%20LIBRE%20_20_octobre_2020_\(6266\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDiMTS-6266_FREESTYLE%20LIBRE%20_20_octobre_2020_(6266)_avis.pdf)

¹⁰ Arrêté du 25 mars 2020 (J.O. du 27 mars 2019) portant renouvellement d'inscription des électrodes pour mesure de la cétonémie FREESTYLE OPTIUM β -CETONE de la société ABBOTT France au titre I de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000038272276?r=JfhqT2fGHZ>

¹¹ Avis de la Commission du 18 décembre 2018 relatif aux électrodes FREESTYLE OPTIUM β -CETONE. HAS; 2018.

[https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5797_FREESTYLE%20OPTIUM%20BETA%20CETONE_18_d%C3%A9cembre_2018_\(5797\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5797_FREESTYLE%20OPTIUM%20BETA%20CETONE_18_d%C3%A9cembre_2018_(5797)_avis.pdf)

L'arrêté du 12 juillet 2019 (J.O du 16 juillet 2019¹²) portant renouvellement d'inscription de l'appareil pour lecture automatique chiffrée de la glycémie et de la cétonémie FREESTYLE OPTIUM NEO, fait suite à l'avis de renouvellement d'inscription de la CNEDiMITS du 21 mai 2019. Dans cet avis, la Commission avait recommandé d'assujettir la fin de prise en charge de ce lecteur à la fin de la prise en charge des électrodes associées FREESTYLE OPTIUM β -CETONE (22 mars 2024). Néanmoins, la date de fin de prise en charge pour le lecteur a été fixée au 30 octobre 2024.

À noter, la CNEDiMITS évalue ce système pour son inscription sous nom de marque du fait de la fonction de mesure de la cétonémie qu'il permet, les lecteurs de glycémie standards relevant quant à eux d'une inscription sous description générique.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

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

03.2. DESCRIPTION

Le lecteur FREESTYLE OPTIUM NEO est un appareil permettant la mesure automatique chiffrée de la glycémie et de la cétonémie, à partir d'un prélèvement de sang capillaire. Il permet une double analyse avec les électrodes :

- FREESTYLE OPTIUM, pour la mesure de la glycémie (inscrite sur la LPPR sous la ligne générique « *Autocontrôle du sucre dans le sang* »),
- FREESTYLE OPTIUM bêta CETONE, pour la mesure de la cétonémie (inscrite sur la LPPR sous nom de marque)¹³.

Le système permet une mesure quantitative des corps cétoniques (acide β -hydroxybutyrique : β -OHB). Cette mesure repose sur une méthode électrochimique de type ampérométrie.

La plage de mesure des valeurs de cétonémie est comprise entre 0 et 8 mmol/L.

La gamme d'hématocrite permettant des mesures de cétonémie exploitables est comprise entre 30 et 60%.

La garantie du lecteur est de 5 ans.

Les électrodes se conservent jusqu'à 18 mois après leur fabrication. Elles doivent être utilisées immédiatement après l'ouverture de leur sachet individuel.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Diagnostic de la cétose et surveillance du traitement en cas de cétose / acidocétose par mesure directe du taux de corps cétoniques (acide β -hydroxybutyrique : β -OHB) dans le sang.

¹² Arrêté du 12 juillet 2019 portant renouvellement d'inscription de l'appareil pour lecture automatique chiffrée de la glycémie et de la cétonémie FREESTYLE OPTIUM NEO de la société ABBOTT France inscrit au titre I de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale. <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=WoY2pOUeEI70o-gfC5tJ-clu2zLZQg93bhz0fbNUjoU=>

¹³ Ces électrodes fonctionnent également avec les systèmes flash d'autosurveillance du glucose FREESTYLE LIBRE et FREESTYLE LIBRE 2 (Abbott).

03.4. ACTE

Sans objet

04 SERVICE ATTENDU

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 PRECEDEMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Depuis 2003, la Commission a évalué les différents systèmes de mesure de la cétonémie proposés par Abbott (3 lecteurs et 2 bandelettes associées).

La 1^{ère} évaluation concernait le lecteur MEDISENSE OPTIUM (renommé lecteur OPTIUM par la suite) ainsi que les électrodes de mesure de la cétonémie associées MEDISENSE OPTIUM (renommé électrodes OPTIUM β -CETONE puis électrode FREESTYLE OPTIUM β -CETONE par la suite). Les indications retenues par la Commission étaient les suivantes :

- Diabète de type 1 chez :
 - les patients porteurs de pompe à insuline
 - les enfants, les adolescents jusqu'à 18 ans
 - les femmes enceintes
- Diabète gestationnel.

La Commission s'était prononcée pour une ASR II des électrodes par rapport aux dispositifs de dosage des corps cétoniques urinaires. Seules les indications dans le cadre du diabète de type 1 ont été inscrites sur la LPPR.

Pour les générations suivantes (lecteur OPTIUM XCEED renommé FREESTYLE OPTIUM, lecteur FREESTYLE OPTIUM NEO et électrodes FREESTYLE OPTIUM β -CETONE), la commission a retenu les mêmes indications que celles inscrites sur la LPPR.

Concernant les ASR, la commission a ensuite attribué des ASR de niveau III par rapport aux dispositifs de détection des corps cétoniques urinaires, en raison de l'absence de données cliniques de bonne qualité méthodologique confirmant l'ASR II d'OPTIUM β -CETONE précédemment attribué.

<u>Avis de la CEPP du 05 novembre 2003 modifié le 28 avril 2004¹⁴ :</u>	SR suffisant pour le lecteur MEDISENSE OPTIUM et les électrodes MEDISENSE OPTIUM β -CETONE dans les indications suivantes : <ul style="list-style-type: none">• Diabète de type 1 chez :<ul style="list-style-type: none">- les patients porteurs de pompe à insuline ;- les enfants, les adolescents jusqu'à 18 ans ;- les femmes enceintes.• Diabète gestationnel. ASR II de l'électrode MEDISENSE OPTIUM β -CETONE vs dispositifs de	Six études cliniques : <ul style="list-style-type: none">- 2 études publiées, dont 1 spécifique, qui évaluent la fiabilité des électrodes en comparant les performances à celles d'une technique de laboratoire.- 4 études, dont 1 spécifique, présentées sous forme de poster.
--	--	---

¹⁴ Avis de la Commission du 28 avril 2004 relatif à l'électrode pour mesure de la cétonémie. HAS; 2004. <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pp020186.pdf>

	dosage des corps cétoniques urinaires dans les conditions du service rendu retenues et étant donnée la rapidité de détection des corps cétoniques dans le sang. Seules les indications dans le cadre du diabète de type 1 ont été inscrites sur la LPPR, par arrêté du 17 juin 2004 (J.O. du 2 juillet 2004 ¹⁵).	
<u>Avis de la CEPP du 27 septembre 2006</u> ¹⁵ :	SA suffisant de la version ultérieure du lecteur OPTIUM XCEED et des nouvelles électrodes OPTIUM β-CETONE. ASA V vs lecteur OPTIUM (nouvelle dénomination de MEDISENSE OPTIUM)	Aucune nouvelle donnée clinique.
<u>Avis de la CEPP du 16 mai 2007</u> ¹⁶ :	SR suffisant pour le remplacement du conditionnement de 8 électrodes à un nouveau conditionnement de 10 électrodes.	Aucune nouvelle donnée clinique
<u>Avis de la CEPP du 20 Janvier 2009</u> ¹⁷ :	SR suffisant pour les électrodes OPTIUM β-CETONE. ASR III vs dispositifs de dosage des corps cétoniques urinaires.	Aucune nouvelle donnée clinique
<u>Avis de la CNEDIMTS du 21 Février 2012</u> ¹⁸ :	SR suffisant pour le lecteur FREESTYLE OPTIUM. ASR III vs dispositifs de dosage des corps cétoniques urinaires.	Six nouvelles études cliniques : - 1 étude analytique dont l'objectif était de comparer la performance du lecteur par rapport à la mesure plasmatique en laboratoire. - 1 étude comparative, prospective, non randomisée, monocentrique. L'objectif était d'évaluer l'intérêt du dispositif dans le diagnostic de la cétose chez 450 diabétiques de type 2 avec une glycémie >13,9 mmol/L admis aux urgences sur 1 an. Les mesures de cétonémie capillaire étaient comparées aux mesures de cétonurie et de cétonémie plasmatique. - 1 étude comparative, rétrospective, monocentrique. L'objectif était de comparer l'intérêt du lecteur par rapport à la cétonurie en termes de suspicion d'acidocétose et de nécessité d'admission hospitalière, à partir de 77 dossiers de patients diabétiques de type 1 admis aux urgences. - 1 étude non comparative, prospective, monocentrique dont l'objectif était de recueillir la cétonurie et la cétonémie

¹⁵ Avis de la Commission du 27 septembre 2006 relatif au lecteur OPTIUM XCEED. HAS; 2006. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_451420/fr/cepp-804

¹⁶ Avis de la Commission du 16 mai 2007 relatif aux électrodes OPTIUM β-CETONE. HAS; 2007. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_539184/fr/cepp-1357

¹⁷ Avis de la Commission du 20 Janvier 2009 relatif aux électrodes OPTIUM β-CETONE. HAS; 2009. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-01/cepp-1900_optium_beta_cetone.pdf

¹⁸ Avis de la Commission du 21 février 2012 relatif à l'appareil pour lecture automatique chiffrée de la glycémie et de la cétonémie FREESTYLE OPTIUM. HAS; 2012. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-03/freestyle_optium-21_fevrier_2012_4089_avis.pdf

		<p>plasmatique de 111 patients ayant une glycémie ≥ 14 mmol/L admis aux urgences pour le diagnostic d'une acidocétose.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 étude non comparative, prospective, monocentrique dont l'objectif était d'évaluer l'intérêt clinique de la mesure de la cétonémie capillaire sur l'arrêt de perfusion intraveineuse d'insuline, dans le traitement de l'acidocétose chez 25 enfants. - 1 étude non comparative, rétrospective, monocentrique. L'objectif était d'évaluer la relation entre la cétonurie et la cétonémie capillaire chez 122 patients hyperglycémiques admis aux urgences.
<p><u>Avis de la CNEDIMTS du 28 Janvier 2014¹⁹ :</u></p>	<p>SR suffisant pour les électrodes FREESTYLE OPTIUM β-CETONE. ASR III vs systèmes de dosage des corps cétoniques urinaires et ASR V vs système GLUCOFIX PREMIUM (lecteur + bandelettes associées).</p>	<p>Deux nouvelles études cliniques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 étude spécifique prospective, observationnelle, non randomisée, monocentrique, ayant pour objectif de comparer la sensibilité et la spécificité de la détection de la cétonurie et du dosage du β-OHB capillaire chez des patients admis en urgence pour hyperglycémie. - 1 revue systématique de la littérature ayant pour objectif l'évaluation de l'efficacité du dosage de β-OHB capillaire en comparaison au dosage de l'acide acétoacétique urinaire dans la prise en charge et la prévention de l'acidocétose diabétique.
<p><u>Avis de la CNEDIMTS du 08 avril 2014²⁰ :</u></p>	<p>SR suffisant pour le lecteur FREESTYLE OPTIUM NEO. ASR V vs lecteur de génération antérieure, FREESTYLE OPTIUM.</p>	<p>Aucune nouvelle donnée clinique.</p>
<p><u>Avis de la CNEDIMTS du 18 décembre 2018²¹ :</u></p>	<p>SR suffisant pour les électrodes FREESTYLE OPTIUM β-CETONE. ASR III vs systèmes de dosage des corps cétoniques urinaires et ASR V vs système GLUCOFIX PREMIUM (lecteur + bandelettes associées).</p>	<p>Deux nouvelles études cliniques non-spécifiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 revue systématique de la littérature ayant pour objectif l'évaluation de l'efficacité du dosage du β-OHB capillaire en comparaison au dosage de l'acide acéto-acétique urinaire et au dosage en laboratoire, dans la prise en charge et la prévention de l'acidocétose diabétique. - 1 étude prospective, transversale, monocentrique dont l'objectif est de comparer sur 3 mois les valeurs de la cétonurie et du dosage du β-OHB capillaire chez 265 patients (> 14 ans)

¹⁹ Avis de la Commission du 28 janvier 2014 relatif aux électrodes FREESTYLE OPTIUM β -CETONE. HAS; 2014. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-4545_FREESTYLE%20OPTIUM%20BETA%20CETONE_28_janvier_2014_\(4545\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-4545_FREESTYLE%20OPTIUM%20BETA%20CETONE_28_janvier_2014_(4545)_avis.pdf)

²⁰ Avis de la Commission du 08 avril 2014 relatif à l'appareil pour lecture automatique chiffrée de la glycémie et de la cétonémie FREESTYLE OPTIUM NEO. HAS; 2014. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-4575_FREESTYLE%20OPTIUM%20NEO_08_avril_2014_\(4575\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-4575_FREESTYLE%20OPTIUM%20NEO_08_avril_2014_(4575)_avis.pdf)

²¹ Avis de la Commission du 18 décembre 2018 relatif aux électrodes FREESTYLE OPTIUM β -CETONE. HAS; 2018. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5797_FREESTYLE%20OPTIUM%20BETA%20CETONE_18_d%C3%A9cembre_2018_\(5797\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5797_FREESTYLE%20OPTIUM%20BETA%20CETONE_18_d%C3%A9cembre_2018_(5797)_avis.pdf)

		admis dans un service d'urgence avec une glycémie capillaire \geq 150 mg/dL.
Avis de la CNEDIMTS du 21 mai 2019 ²² :	SR suffisant pour le lecteur FREESTYLE OPTIUM NEO. ASR III vs systèmes de dosage des corps cétoniques urinaires et ASR V vs système GLUCOFIX PREMIUM (lecteur + bandelettes associées).	Aucune nouvelle donnée clinique

04.1.1.2. DONNEES NON SPECIFIQUES

Six études non spécifiques sont fournies (Singh M. *et al.*²³, Jabbour S. *et al.*²⁴, McKee A. *et al.*²⁵, Monami M. *et al.*²⁶, Brooke J. *et al.*²⁷ et Kuru B. *et al.*²⁸). Elles n'ont pas été retenues :

- 4 études²³⁻²³ ont analysé le bénéfice/risque des inhibiteurs du SGLT2 sans évaluer l'intérêt de l'utilisation d'un système de mesure de la cétonémie.
- 2 études^{27,28} ont déjà été prises en compte par la Commission dans l'avis de renouvellement d'inscription des électrodes FREESTYLE OPTIUM β -CETONE en date du 18 décembre 2018¹¹ :
 - La revue systématique de la littérature de Brooke *et al.*²⁷ a pour objectif l'évaluation de l'efficacité du dosage du β -OHB capillaire en comparaison au dosage de l'acide acéto-acétique urinaire et au dosage du β -OHB au laboratoire dans la prise en charge et la prévention de l'acidocétose diabétique. Le type de diabète des patients inclus dans les études retenues n'était pas renseigné. Les auteurs concluent que le dosage du β -OHB capillaire est plus précis que le dosage de l'acide acéto-acétique urinaire. Par rapport à la méthode au laboratoire, les tests capillaires permettent un diagnostic précoce d'acidocétose diabétique en situation d'urgence.
 - L'étude de Kuru *et al.*²⁸ est une étude prospective, transversale, monocentrique dont l'objectif est de comparer sur 3 mois les valeurs de la cétonurie et du dosage du β -OHB capillaire. Les patients inclus étaient des patients de plus de 14 ans admis dans un service d'urgence avec une glycémie capillaire \geq 150 mg/dL. Le type de diabète n'était pas renseigné. Les résultats ont indiqué que :
 - Chez 221 patients (83,4%), aucun corps cétonique n'était détecté dans les urines. Parmi ces patients, 29 (13,1%) ont révélé un résultat positif de dosage du β -OHB capillaire ($>$ 0,5 mmol/L).
 - Chez 211 patients (79,6%), aucune cétone n'était détectée dans le sang capillaire. Parmi les 54 patients ayant une cétonémie capillaire, 29 n'avaient pas de cétonurie détectée à l'aide des bandelettes (53,7%).

En termes de recommandations professionnelles, les seuls éléments retrouvés émanent de la Société Francophone du Diabète (SFD).

²²Avis de la Commission du 21 mai 2019 relatif à l'appareil pour lecture automatique chiffrée de la glycémie et de la cétonémie FREESTYLE OPTIUM NEO. HAS; 2019. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-5992_FREESTYLE%20OPTIUM%20NEO_21_mai_2019_\(5992\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-5992_FREESTYLE%20OPTIUM%20NEO_21_mai_2019_(5992)_avis.pdf)

²³ Singh M, Sharma R, Kumar A. Safety of SGLT2 Inhibitors in Patients with Diabetes Mellitus. *Curr Drug Saf.* 2019;14(2):87-93.

²⁴ Jabbour S, Seufert J, Scheen A, Bailey C.J, Karup C, Langkilde A.M. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: A pooled analysis of safety data from phase IIb/III clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Mar;20(3):620-628.

²⁵ McKee A, Al-Khazaali A, Albert S.G. Glucagon like Peptide-1 Receptor Agonists versus Sodium-Glucose Cotransporter Inhibitors for Treatment of T2DM. *J Endocr Soc.* 2020 Mar 20;4(5).

²⁶ Monami M, Nreu B, Zannoni S, Lualdi C, Mannucci E. Effects of SGLT-2 inhibitors on diabetic ketoacidosis: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017 Aug; 130:53-60.

²⁷ Brooke J, Stiell M, Ojo O. Evaluation of the Accuracy of Capillary Hydroxybutyrate Measurement Compared with Other Measurements in the Diagnosis of Diabetic Ketoacidosis: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2016 Aug 23;13(9):837.

²⁸ Kuru B, Sever M, Aksay E, Dogan T, Yalcin N, Eren ES. Comparing Finger- stick β - Hydroxybutyrate with Dipstick Urine Tests in the Detection of Ketone Bodies. *Turk J Emerg Med.* 2014 Jun; 14(2): 47-52.

En Mars 2019, la SFD a publié une « prise de position concernant l'évaluation du rapport bénéfices-risques des inhibiteurs de SGLT2 »²⁹. Les modalités d'élaboration de ces recommandations ne sont pas précisées. Selon la SFD **« le risque d'acidocétose chez les sujets DT2 est environ doublé avec les iSGLT2 par rapport aux comparateurs, à la fois dans certains essais d'intervention et dans certaines études d'observation^{30,31}. Un risque accru d'acidocétoses a été rapporté dans EMPA-REG OUTCOME³² et CANVAS³³ versus placebo, mais sans atteindre la signification statistique et avec une incidence très basse. Un sur-risque significatif est retrouvé dans DECLARE-TIMI 58 (0,3 % versus 0,1 %, respectivement sous dapagliflozine et placebo ; HR=2,18 [IC 95 % : 1,10-4,30])³⁴. Compte tenu de l'homogénéité de ces observations, la méta-analyse intégrant les résultats de ces trois grands essais conclut sans surprise à un risque d'acidocétose multiplié par un facteur 2,2 chez les sujets DT2 traités par iSGLT2³⁵. La présentation clinique des acidocétoses sous gliflozine est atypique car il s'agit volontiers d'une « acidocétose euglycémique », caractérisée par l'absence d'hyperglycémie majeure: la glycémie peut se maintenir à un niveau relativement bas (en comparaison aux acidocétoses diabétiques classiques, notamment observées chez les patients DT1) du fait de l'augmentation de la clairance rénale du glucose liée au mode d'action spécifique des gliflozines. L'absence d'hyperglycémie marquée peut conduire à un retard diagnostique. La physiopathologie des acidocétoses sous iSGLT2, complexe car multifactorielle, est de mieux en mieux comprise (élévation des taux de glucagon, hypovolémie, réduction de l'excrétion urinaire des corps cétoniques...). L'incidence reste cependant très faible chez les patients DT2, ne survenant que dans des conditions particulières avec cumul de facteurs précipitants (notamment en période post-chirurgicale immédiate, situation qui doit faire interrompre le traitement) ou chez des patients DT2 très insulino-péniques et privés d'insuline ».**

La SFD dans sa prise de position de 2019 souligne ainsi le sur-risque d'acidocétose dans la population de patients faisant l'objet de la demande, c'est-à-dire les patients diabétiques de type 2 traités par gliflozines. Pour autant, cette prise de position ne précise pas la conduite à tenir en termes de détection de ces événements.

En avril 2020, un article du Professeur Patrice Darmon au nom de la SFD a été publié sur le site internet de la SFD³⁶ et précise certains points de la surveillance à mettre en place avant d'initier un traitement par gliflozine et au cours du traitement. Dans cet article est précisé : **« Avant d'initier un i-SGLT2, il faut donc tenir compte des facteurs pouvant prédisposer à une acidocétose dans les antécédents médicaux du patient. L'hypothèse d'une acidocétose doit être envisagée en cas de symptômes non spécifiques tels que nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales, soif intense, difficulté à respirer, confusion, fatigue inhabituelle ou somnolence. Si ces symptômes apparaissent, il faut immédiatement**

²⁹ SFD. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) : évaluation du rapport bénéfices-risques des inhibiteurs de SGLT2. Médecine des maladies Métaboliques. 2019 Mar ;13(2) : 195-209. https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/ressources/mmm_ismgt2_vf.pdf. [consulté le 19/11/2020]

³⁰ Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: An updated review of the literature. Diabetes Obes Metab 2018; 20:25-33.

³¹ Nadkarni GN, Ferrandino R, Chang A, Surapaneni A, Chauhan K, Poojary P et al. Acute kidney injury in patients on SGLT2 inhibitors: a propensity-matched analysis. Diabetes Care 2017; 40:1479-85.

³² Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373:2117-28.

³³ Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al; CANVAS Programme Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017; 377:644-57.

³⁴ Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A et al; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2019; 380:347-57.

³⁵ Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet 2019; 393:31-9

³⁶ Darmon P. : pour la Société Francophone du Diabète (SFD). Avril 2020 : la dapagliflozine (FORXIGA®, XIGDUO®) est disponible en France pour le traitement du diabète de type 2 de l'adulte. Société Francophone du Diabète (SFD). 2020. <https://www.sfdiabete.org/mediatheque/kiosque/editoriaux/avril-2020-la-dapagliflozine-forxigar-xigduor-est-disponible-en>. [consulté le 19/11/2020]

rechercher une acidocétose chez ces patients, indépendamment de la glycémie. Le contrôle de la cétonémie est préféré à celui de la cétonurie. Pour les patients chez qui une acidocétose est suspectée ou diagnostiquée, le traitement par i-SGLT2 doit être immédiatement arrêté. La reprise d'un traitement par i-SGLT2 chez les patients ayant présenté une acidocétose sous i-SGLT2 n'est pas recommandée sauf si un autre facteur déclenchant est identifié et corrigé »

Aucune recommandation européenne ou internationale recommandant un système de mesure de la cétonémie chez les patients traités par iSGLT2 n'a été identifiée.

04.1.1.3. DONNEES SPECIFIQUES

Aucune nouvelle étude clinique spécifique du système FREESTYLE OPTIUM NEO et des électrodes associées FREESTYLE OPTIUM β -CETONE n'est fournie.

04.1.1.4. ÉVÈNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.4.1. MATERIOVIGILANCE

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur ne rapportent aucun évènement de matériovigilance depuis le dernier renouvellement d'inscription des électrodes FREESTYLE OPTIUM β -CETONE.

Concernant le lecteur FREESTYLE OPTIUM NEO, les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent 27 évènements entre les années 2015 et 2019. Ces évènements sont mentionnés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Données de Matériovigilance du lecteur FREESTYLE OPTIUM NEO entre les années 2015 et 2019 en France

Zone géographique : France	2015	2016	2017	2018	2019	TOTAL
Données Matériovigilance						
Nombre total d'évènements rapportés	6	10	3	5	3	27
Types d'évènements						
Valeur discordante en termes de reproductibilité de la mesure	2	4	2	2	2	12
Valeur discordante par rapport à une mesure en laboratoire	1	1	1	3	0	6
Valeur discordante lié à un symptôme clinique	0	1	0	0	0	1
Valeur discordante par rapport à un autre lecteur	0	1	0	0	0	1
Blocage ou absence d'allumage du lecteur	3	3	0	0	1	7

Au total, aucune étude clinique spécifique permettant de documenter l'intérêt du système FREESTYLE OPTIUM (lecteur et électrodes de mesure la cétonémie associées) dans l'indication revendiquée n'a été fournie.

La Société Francophone du Diabète souligne l'urgence au diagnostic d'une acido-cétose et l'intérêt spécifique de la mesure de la cétonémie dans ce diagnostic par rapport à la détection dans les urines.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE DIAGNOSTIQUE

Les documents disponibles sur le site de la SFD^{29,35} et les avis de la Commission de la Transparence ^{37, 38, 39, 40, 41} pour les spécialités concernées confirment le sur-risque d'acidocétose chez les patients traités par gliflozines et la nécessité de son diagnostic rapide. Pour les patients chez lesquels une acidocétose est suspectée ou diagnostiquée, le traitement par gliflozines doit être immédiatement arrêté.

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),
- 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), tels que les lecteurs FREESTYLE OPTIUM NEO et les électrodes FREESTYLE OPTIUM β -CETONE).

Chez les patients traités par gliflozines dans le cadre d'un diabète de type 2, les RCP des spécialités concernées ^{42,43,44,45,46} ne mentionnent pas les modalités de surveillance des corps cétoniques pour l'ensemble des patients traités.

Néanmoins, les mises en garde et précautions d'emploi précisent qu'en cas de survenue de symptômes non spécifiques tels que nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales, soif intense, difficulté à respirer, confusion, fatigue inhabituelle ou somnolence, il faut immédiatement rechercher une acidocétose chez ces patients, indépendamment de la glycémie.

Par ailleurs, le traitement par gliflozines doit être interrompu chez les patients qui sont hospitalisés pour des interventions chirurgicales lourdes ou des pathologies médicales aiguës graves. La surveillance des corps cétoniques est alors recommandée chez ces patients.

Dans ces situations, les RCP indiquent que le contrôle de la cétonémie est préféré à la cétonurie. Pour les patients chez lesquels une acidocétose est suspectée ou diagnostiquée, le traitement par gliflozines doit être immédiatement arrêté.

Des facteurs prédisposants à la survenue d'acidocétoses chez les patients DT2 traités par gliflozines sont identifiés mais ne permettent pas une sélection a priori des patients nécessitant une autosurveillance de la cétonémie. Les acidocétoses des patients DT2 traités par gliflozines surviennent dans des conditions particulières avec cumul de facteurs précipitants^{29,42,43,44,45,46,47}, notamment :

³⁷ Avis de la Commission de la Transparence du 21 octobre 2020 relatif à FORXIGA 10mg. HAS; 2020.

³⁸ Avis de la Commission de la Transparence du 21 octobre 2020 relatif à INVOKANA 100mg. HAS; 2020.

³⁹ Avis de la Commission de la Transparence du 21 octobre 2020 relatif à JARDIANCE 10mg et 25mg. HAS; 2020.

⁴⁰ Avis de la Commission de la Transparence du 21 octobre 2020 relatif à SYNJARDY 5mg/1000mg et 12,5mg/1000mg. HAS; 2020.

⁴¹ Avis de la Commission de la Transparence du 21 octobre 2020 relatif à XIGDUO 5mg/1000mg. HAS; 2020.

⁴² Résumé des caractéristiques du produit FORXIGA. EMA. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_fr.pdf. [consulté le 19/11/2020]

⁴³ Résumé des caractéristiques du produit XIGDUO. EMA. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xigduo-epar-product-information_fr.pdf. [consulté le 19/11/2020]

⁴⁴ Résumé des caractéristiques du produit INVOKANA. EMA. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/invokana-epar-product-information_fr.pdf. [consulté le 19/11/2020]

⁴⁵ Résumé des caractéristiques du produit JARDIANCE. EMA. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_fr.pdf. [consulté le 19/11/2020]

⁴⁶ Résumé des caractéristiques du produit SYNJARDY. EMA. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/synjardy-epar-product-information_fr.pdf. [consulté le 19/11/2020]

⁴⁷ SGLT2 inhibitors: PRAC makes recommendations to minimise risk of diabetic ketoacidosis. Healthcare professionals should be aware of possible atypical cases. European Medicines Agency. 2016.

- Patients hospitalisés pour une intervention chirurgicale lourde ;
- Patients ayant une pathologie médicale aiguë grave susceptible de provoquer une hypovolémie, une hypoxie ;
- Patients déshydratés ou dénutris ;
- Patients ayant des pathologies associées en phase aiguë, telles que des infection sévères, infarctus du myocarde, AVC, cancer ;
- Patients ayant une insuffisance pancréatique ou un antécédent de pancréatite ;
- Patients ayant une insuffisance hépatique ou une consommation excessive d'alcool ;
- Patients très insulinopéniques.

Malgré l'absence de données spécifiques disponibles, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le lecteur FREESTYLE OPTIUM NEO et les électrodes associées FREESTYLE OPTIUM β -CETONE ont un intérêt dans la stratégie diagnostique de l'autosurveillance de la cétonémie chez les patients diabétiques de type 2 sous traitement appartenant à la classe thérapeutique des inhibiteurs du co-transporteur sodium/glucose de type 2 (SGLT2) ou gliflozines.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Compte tenu des données disponibles mettant en évidence le sur-risque d'acidocétose chez les patients diabétiques de type 2 traités par gliflozines et de l'intérêt particulier du dosage de la cétonémie pour sa détection la plus précoce possible au vu des RCP des spécialités concernées, des avis de la Commission de la Transparence et de la prise de position de la SFD, la Commission confirme l'intérêt diagnostique du lecteur FREESTYLE OPTIUM NEO et des électrodes associées FREESTYLE OPTIUM β -CETONE chez les patients diabétiques de type 2 traités par des inhibiteurs du co-transporteur sodium/glucose de type 2 (SGLT2) ou gliflozines.

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.

Chez les patients traités par gliflozines, la présentation clinique des acidocétoses est parfois atypique, caractérisée par l'absence d'hyperglycémie majeure ou acidocétose euglycémique²⁹ : la glycémie peut se maintenir à un niveau relativement bas (en comparaison aux acidocétoses diabétiques classiques, notamment observées chez les patients DT1) du fait de l'augmentation de la clairance rénale du glucose liée au mode d'action spécifique des gliflozines. L'absence d'hyperglycémie marquée peut conduire à un retard diagnostique.

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

https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/sglt2-inhibitors-article-20-procedure-prac-makes-recommendations-minimise-risk-diabetic-ketoacidosis_en.pdf [consulté le 19/11/2020].

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 2021⁴⁸ indique que 3 304 255 patients diabétiques étaient traités dans le cadre du régime général⁴⁹.

Selon ce rapport, une estimation, tous régimes confondus, rapporte en 2018 un effectif de 3 800 000 patients diabétiques.

Selon les résultats de l'enquête Entred⁵⁰, le diabète de type 2 est la forme la plus fréquente de diabète : 92 %, soit 3,49 millions de personnes en métropole.

La SFD souligne dans sa prise de position le sur-risque d'acidocétose chez les sujets DT2 traités par gliflozines (multiplié par un facteur 2,2 chez les sujets DT2 traités par iSGLT2). La SFD précise que cette incidence reste cependant très faible, ne survenant que dans des conditions particulières avec cumul de facteurs précipitants (notamment en période post-chirurgicale immédiate, situation qui doit faire interrompre le traitement) ou chez des patients DT2 très insulino-péniques et privés d'insuline²⁹. Selon l'European Medicines Agency (EMA) en effet, l'acidocétose diabétique concernerait environ 1 patients sur 1000⁵¹.

04.2.3. IMPACT

Les alternatives à l'autosurveillance de la cétonémie sont limitées dans les situations d'urgence au diagnostic d'acidocétose. Le système FREESTYLE OPTIUM fait partie de l'arsenal disponible pour le diagnostic précoce et le suivi du traitement de la cétose et de l'acidocétose.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Le lecteur FREESTYLE OPTIUM NEO et les électrodes associées FREESTYLE OPTIUM β-CETONE font partie de l'arsenal disponible pour le diagnostic précoce et le suivi du traitement de l'acidocétose. Dans l'indication nouvelle revendiquée, ce système a un intérêt pour la santé publique, compte tenu du caractère de gravité de la pathologie, de l'urgence du diagnostic d'acidocétose et de la meilleure précision de la mesure de la cétonémie par rapport à la détection des corps cétoniques.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu du lecteur FREESTYLE OPTIUM NEO et des électrodes associées FREESTYLE OPTIUM β-CETONE est suffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale dans l'extension d'indication suivante :
Autocontrôle de la cétonémie dans le cadre d'un diabète de type 2 chez les patients sous traitement appartenant à la classe thérapeutique des inhibiteurs du co-transporteur sodium/glucose de type 2 (SGLT2) ou gliflozines.

⁴⁸ 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].

⁴⁹ Source : CNAM – Champ : Régime général, dépenses remboursées France entière.

⁵⁰ 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].

⁵¹ EMA confirms recommendations to minimise ketoacidosis risk with SGLT2 inhibitors for diabetes, European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/sglt2-inhibitors> [consulté le 19/11/2020].

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

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

Compte tenu de la faible incidence du risque d'acidocétose chez les patients DT2 traités par gliflozines, la prescription et la dispensation du système doivent permettre au patient de bien comprendre le contexte clinique de son utilisation et d'en maîtriser l'utilisation :

- Lors de la prescription, une éducation thérapeutique spécifique doit être assurée par le prescripteur sur les volets suivants afin que le patient soit en mesure, le moment venu de mettre en œuvre l'autosurveillance de sa cétonémie :
 - signes cliniques associés à l'acidocétose et conduite à tenir après diagnostic d'acidocétose ;
 - situations pouvant provoquer une acidocétose chez un patient traité par gliflozines ;
 - interprétation des résultats.
- La délivrance du système devra s'accompagner d'une aide technique à la réalisation du prélèvement capillaire et à l'utilisation du dispositif médical.

La Commission recommande de limiter la prise en charge à 1 boîte de 10 électrodes par patient et par an.

06 AMÉLIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARATEURS RETENUS

Les systèmes de détection des corps cétoniques urinaires.

06.2. NIVEAU D'ASA

Aucune étude comparant le lecteur FREESTYLE OPTIUM NEO et les électrodes associées FREESTYLE OPTIUM BETA CETONE aux alternatives disponibles n'est fournie.

Les données préalablement analysées par la Commission ont rapporté une meilleure précision de la mesure de la cétonémie par rapport aux systèmes de détection des corps cétoniques urinaires.

Dans la nouvelle indication revendiquée, la Commission s'est prononcée pour une amélioration modérée du service attendu (ASA III) par rapport aux systèmes de détection des corps cétoniques urinaires.

07 ETUDES 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

Assujettie à la fin de la prise en charge des électrodes FREESTYLE OPTIUM β -CETONE (22 mars 2024) et du lecteur FREESTYLE OPTIUM NEO (30 octobre 2024), la date d'échéance de l'inscription des 2 composants du système de mesure pouvant par ailleurs être utilement réalignée comme recommandé par la Commission dans son avis du 21 mai 2019 relatif au lecteur FREESTYLE OPTIUM NEO.

09 POPULATION CIBLE

La population cible du lecteur FREESTYLE OPTIUM NEO et des électrodes associées FREESTYLE OPTIUM β -CETONE correspond à celle des patients adultes diabétiques de type 2 traités par gliflozines, en association à d'autres médicaments pour le traitement du diabète (bithérapie et trithérapie).

Les inhibiteurs du cotransporteur sodium glucose de type 2 (SGLT2) ou gliflozines sont la classe la plus récente des antidiabétiques de type 2. Les représentants de cette classe bloquent en partie la réabsorption rénale du glucose et entraînant son excrétion urinaire⁵².

À ce jour, cette classe comporte 4 molécules ayant une AMM en France : la canagliflozine, la dapagliflozine, l'empagliflozine, et l'ertugliflozine.

Les spécialités FORXIGA (Dapagliflozine) 10 mg, XIGDUO (Dapagliflozine/Metformine) 5 mg/1000 mg, INVOKANA (Canagliflozine) 100 mg, JARDIANCE (Empagliflozine) 10 mg et 25 mg, SYNJARDY (Empagliflozine/Metformine) 5 mg/1000 mg, 12,5 mg/1000 mg ont été évaluées par la Commission de la Transparence dans ses avis du 21 octobre 2020^{37,38,39,40,41}. Les indications de prise en charge sont limitées (en bi ou tri-thérapie) par rapport aux indications de l'AMM.

Selon ces avis, la population cible des patients diabétiques de type 2 a été estimée au maximum à 406 721 patients. Des facteurs de risque prédisposent à la survenue d'une acidocétose mais ils ne permettent pas de définir, a priori un sous-groupe de patients relevant d'une autosurveillance de la cétonémie.

La population cible, estimée à partir de la population des patients adultes diabétiques de type 2 traités par gliflozines serait au maximum de 406 721 patients.

⁵² Rapport de la Commission de la Transparence. Évaluation des antidiabétiques de type 2 de la classe des gliflozines ou inhibiteurs du SGLT2. 21 octobre 2020. HAS.