



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Parcours du dispositif médical

Guide pratique

Décembre 2009

Ce dossier est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé
Service documentation et information des publics
2 avenue du Stade de France - F93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. : +33 (0) 1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0) 1 55 93 74 00

Préface

L'utilisation des dispositifs médicaux (DM) est en constante augmentation en partie en raison de l'ingéniosité des concepteurs, souvent des professionnels de santé utilisateurs, qui mettent à disposition des patients des produits de plus en plus sophistiqués.

La volonté d'amélioration de l'état de santé des patients et de raccourcissement des séjours hospitaliers en favorisant le retour à domicile associée au vieillissement de la population sont autant de facteurs de croissance du secteur du DM. L'évaluation clinique du DM relevant de méthodes totalement différentes de celles utilisées pour les médicaments, les démarches à effectuer pour ce qui concerne l'évaluation clinique ne sont pas claires pour les chercheurs ou les professionnels de santé porteurs d'un projet.

L'objectif de ce document est d'aider ces nouveaux opérateurs pour la réalisation d'une évaluation clinique adaptée non seulement aux exigences du marquage CE mais aussi à celles du remboursement. Les évolutions de l'environnement réglementaire sont récentes et doivent être prises en compte par le fabricant qui doit aussi anticiper, dès le début du développement de son produit, afin de faire les études adaptées aux attentes des institutions. Pour cela il doit s'entourer d'experts cliniciens et méthodologistes. Un protocole doit permettre de collecter des données cliniques exploitables dès les premiers patients. Une évaluation clinique de qualité dont la méthodologie est adaptée aux spécificités des DM est un facteur clé pour leur valorisation.

Ce document est le fruit de l'expérience de la HAS depuis sa création. Il sera actualisé régulièrement et enrichi d'exemples. L'objectif est de pouvoir mettre à disposition des patients dans les meilleurs délais des dispositifs médicaux correctement évalués et de répondre aux enjeux de la médecine de demain.

Pr Jean-Michel Dubernard

Sommaire

Liste des abréviations	6
Introduction	7
Évaluation du dispositif médical au sein du système de santé	9
1. Préambule	9
2. Évaluation pour la mise sur le marché du dispositif médical	10
3. Évaluation en vue de la prise en charge par l'assurance maladie	14
4. Les enjeux du développement clinique	27
5. Conclusion	39
Annexe 1. Méthode de travail	41
Annexe 2. Bibliographie	43
Participants	45

Liste des abréviations

Afssaps	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
ASA	Amélioration du service attendu
ASR	Amélioration du service rendu
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CHAP	Commission de hiérarchisation des actes professionnels
CE	Conformité européenne
CEPP	Commission d'évaluation des produits et prestations
CNEDiMETS	Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé
CEAP	Commission d'évaluation des actes professionnels
CEPS	Comité économique des produits de santé
CNAMTS	Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés
COMEDIMS	Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles
DGS	Direction générale de la santé
DHOS	Direction des hôpitaux et de l'organisation des soins
DSS	Direction de la sécurité sociale
DM	Dispositif médical
DMIA	Dispositif médical implantable actif
DMDIV	Dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i>
ETM	Évaluation des technologies médicales
GHS	Groupe homogène de séjours
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
INCa	Institut national du cancer
ISP	Intérêt de santé publique
LPPR	Liste des produits et prestations remboursables
NABM	Nomenclature des actes de biologie médicale
NGAP	Nomenclature générale des actes professionnels
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
SA	Service Attendu
SEAP	Service évaluation des actes professionnels
SED	Service évaluation des dispositifs
SR	Service rendu
UNCAM	Union nationale des caisses d'assurance maladie
UNOCAM	Union nationale des organismes complémentaires d'assurance maladie
UNPS	Union nationale des professionnels de santé

Introduction

Le secteur des dispositifs médicaux (DM) est assez mal connu. Il s'agit pourtant d'un marché **dynamique** de l'ordre de 19 milliards d'euros en 2006, tous DM confondus, soit plus de 12 % de la consommation de soins et de biens médicaux (1) en France. Ce dynamisme est également constaté au niveau international et notamment aux États-Unis (2).

L'étude de l'Assurance maladie, faite en France pour les dispositifs médicaux inscrits sur la liste des produits et prestations remboursables (LPPR), met en évidence une **croissance rapide** du domaine avec une augmentation des dépenses en moyenne de 9,2 % de 2000 à 2007 (3). En 2006, la LPPR¹ a contribué à hauteur de 15 % à la croissance des dépenses des soins de ville (4).

Parallèlement à cela, les cliniciens, les chercheurs et les fabricants déplorent le **manque de lisibilité** du parcours à suivre pour mettre à disposition un DM auprès du patient. De plus, une **méthodologie faible** des essais est constatée par les différents acteurs de santé (1,2,5).

L'OCDE (Organisation de coopération et de développement économiques), dans son rapport de 2005 (6), précise que **favoriser l'adoption des technologies médicales efficaces et efficaces** demeure un enjeu politique majeur pour de nombreux pays de l'OCDE.

En référence à son projet 2009-2011 (7), la HAS agit pour **améliorer la qualité en santé**, au service des **patients** et des usagers, tant au niveau individuel, dans la prise en charge de chaque patient, qu'au niveau collectif, dans la pérennité d'un système de santé équitable et solidaire. En effet, la qualité d'un système de santé s'améliore lorsque les soins préventifs et curatifs sont aussi efficaces, sûrs et accessibles que possible, dans des conditions aussi équitables et efficaces que possible. C'est donc dans cet objectif que la HAS a décidé de rédiger un guide pratique du dispositif médical destiné aux **nouveaux opérateurs, porteurs de projets** (très petites entreprises) entreprenant le développement d'un nouveau DM en particulier à usage individuel.

L'objectif de ce guide est d'**améliorer le niveau des preuves scientifiques des essais** dans l'intérêt du **patient**. Ces preuves permettront d'apprécier de manière optimale la place d'un nouveau DM dans la stratégie thérapeutique correspondante.

À travers ce guide et cet accompagnement technique des cliniciens et des chercheurs, figure également un objectif d'**amélioration de la compréhension des règles de mise sur le marché et de remboursement**, afin d'optimiser la mise à disposition du DM par les nouveaux opérateurs.

1. Article L.165-1 du Code de la sécurité sociale

De plus, l'objectif d'amélioration du niveau des preuves scientifiques des essais va dans le sens d'une meilleure **efficience du système de santé** en apportant les éléments qui permettront d'apprécier le bien-fondé de la prise en charge du DM par la solidarité nationale.

Après un préambule relatif à la définition du DM, ce guide présente :

- l'évaluation pour la **mise sur le marché** ;
- l'évaluation en cas de demande de **prise en charge par l'Assurance maladie** ;
- et enfin les **enjeux du développement clinique**.

Évaluation du dispositif médical au sein du système de santé

1. Préambule

Un dispositif médical est un produit qui doit correspondre à la **définition suivante du Code de la santé publique**² : « On entend par dispositif médical tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels intervenant dans son fonctionnement, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. Les DM qui sont conçus pour être implantés en totalité ou en partie dans le corps humain ou placés dans un orifice naturel, et qui dépendent pour leur bon fonctionnement d'une source d'énergie électrique ou de toute source d'énergie autre que celle qui est générée directement par le corps humain ou la pesanteur, sont dénommés dispositifs médicaux implantables actifs. »

Les dispositifs ont des **spécificités** à prendre en compte tout au long de la réflexion stratégique de leur développement clinique ([Figure 1](#)). Ces spécificités sont notamment :

- l'**hétérogénéité** du monde des DM ;
- le **statut du produit** en fonction par exemple de son association ou non à un médicament ;
- le **cycle de vie** d'un DM qui peut être très court du fait de l'évolution technique rapide ou la **durée de vie du DM** qui dépend de l'obsolescence de ce dernier (ou le cas échéant de la durée d'implantation) ;
- la **performance technique** à dissocier du bénéfice clinique ;
- le bénéfice clinique qui peut dépendre non seulement du DM lui-même mais également des **performances de l'équipe médicale** (caractère opérateur-dépendant, courbe d'apprentissage) et du **plateau technique**, cette dimension organisationnelle étant un élément qui doit être pris en compte dès le début des investigations d'un nouveau DM ;
- le **nombre de patients** pouvant bénéficier du DM qui peut parfois être faible.

2. Article L. 5211-1 du Code de la santé publique, article premier point 2.a) de la directive 93/42/CEE. À noter qu'à partir de mars 2010 la directive 93/42/CEE sera modifiée par la directive 2007/47/CE et que la définition du dispositif médical sera « tout instrument, appareil, équipement, logiciel, matière ou autre article, utilisé seul ou en association, ainsi que tout autre accessoire, y compris logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostique et/ou thérapeutique, et nécessaire au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins : - de diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement ou d'atténuation de la maladie, - de diagnostic, de contrôle, de traitement, d'atténuation ou de compensation d'une blessure ou d'un handicap, - d'étude, de remplacement ou de modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique, - de maîtrise de la conception, et dont l'action principale voulue **dans ou sur le corps humain** n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. »

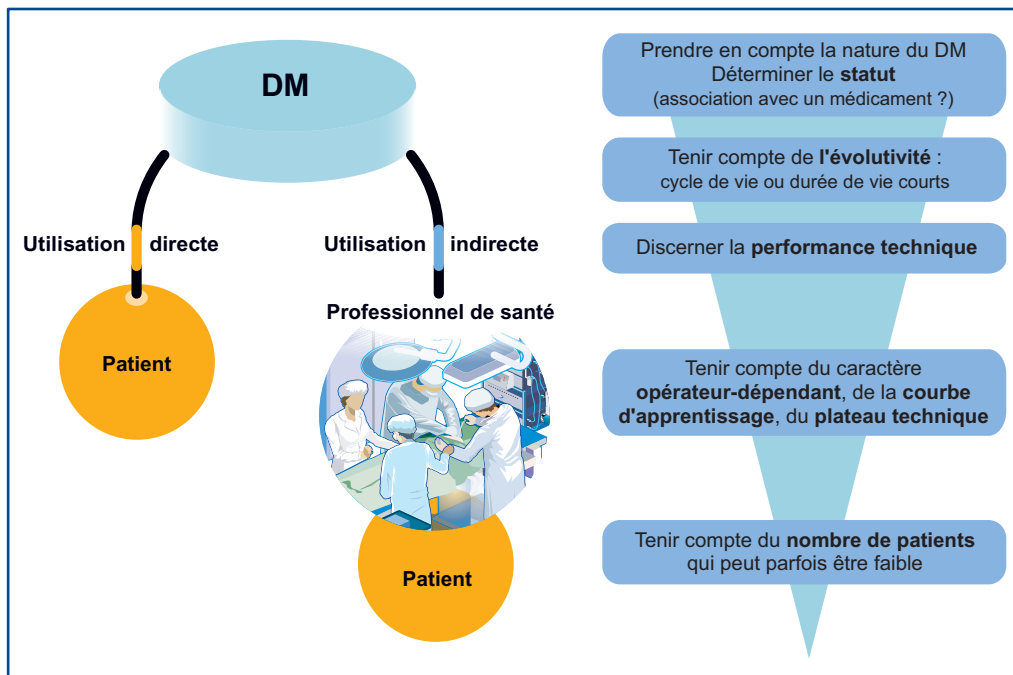


Figure 1. Des spécificités du DM dont il faudra tenir compte, le cas échéant, dans le développement clinique

Dans le cas de la détermination du statut d'un produit, si ce dernier associe un DM à un médicament, une attention particulière doit être portée à la qualification³ du produit qui déterminera le plan de développement adapté à la réglementation applicable.

La qualification du produit (10) peut être :

- un **DM** (par exemple un DM réutilisable destiné à l'administration d'un médicament) ;
- un **DM médical combiné** (association entre un DM et un médicament, le médicament ayant une action accessoire) ;
- un **médicament** (action prépondérante du médicament vis-à-vis du dispositif).

2. Évaluation pour la mise sur le marché du dispositif médical

La première étape en vue d'une mise à disposition d'un DM est l'obtention du marquage CE. Cette étape doit être conçue dans un *continuum* au sein de la stratégie de mise à disposition.

3. Se reporter aux outils d'aide à la qualification publiés sur le site de la Commission européenne : MED-DEV 2.1/3 rev.3 *Borderline products, drug-delivery products and medical devices incorporating, as an integral part, an ancillary medicinal substance or an ancillary human blood derivative* (8) ainsi que le guide *Manual on borderline and classification in the Community regulatory framework for medical devices* (9).

2.1. Les principes du marquage CE

Le **marché des DM** (dispositifs médicaux « DM » et dispositifs médicaux implantables actifs « DMIA ») et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV) **s'appuie sur un cadre réglementaire européen⁴ régi par trois directives** dites de la nouvelle approche⁵. Elles prévoient que les DM et DMDIV peuvent être mis sur le marché uniquement si leurs fabricants ont préalablement apposé le marquage CE. Cette obligation ne s'applique ni aux dispositifs destinés à des investigations cliniques, ni aux dispositifs dits « sur mesure »⁶, ni aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* pour évaluation des performances (11).

Le marquage CE définit les conditions de mise sur le marché d'un dispositif médical. Ce marquage est apposé **sous la responsabilité du fabricant** (ou de son mandataire). Le fabricant doit faire la preuve de la conformité de son produit aux exigences de la directive concernée, avant d'apposer le marquage CE sur son produit. Le marquage CE matérialise la conformité du dispositif aux **exigences essentielles** des directives (Figure 2).

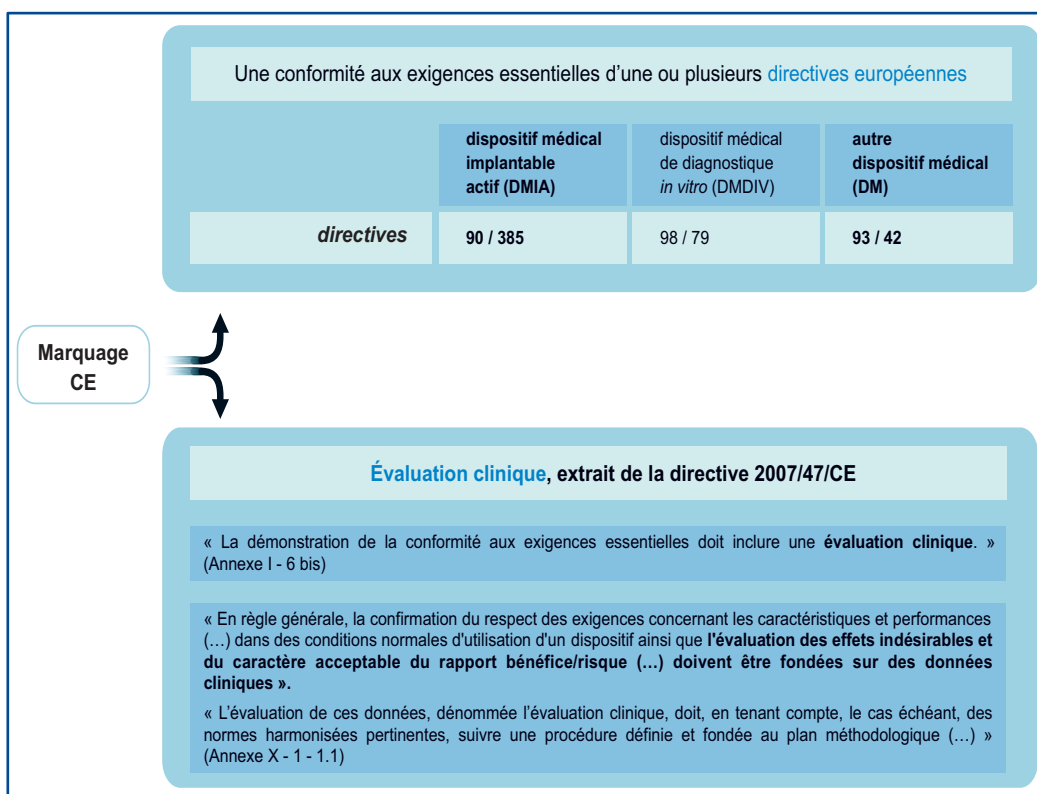


Figure 2. Marquage CE et directives associées

4. Les principaux textes de la réglementation européenne applicables aux DM sont disponibles sur le site de la Commission européenne à l'adresse suivante : http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/medical-devices/regulatory-framework/legislation/index_en.htm
5. 90/385/CEE pour les DMIA, 98/79/CEE pour les DMDIV et 93/42/CEE pour les autres
6. Définition de ces deux catégories dans la directive 93/42/CEE. À noter que ces produits ne portent pas le marquage CE mais que l'ensemble des exigences du marquage CE leur sont applicables à l'exception de celles qui font l'objet de l'investigation clinique par exemple ou qui ne sont pas exigibles pour un dispositif fabriqué à l'unité.

Les DM sont répartis en **quatre classes**, dénommées classe I, classe IIa, classe IIb et classe III^{7, 8} **en fonction de leur niveau de risque** (Tableau 1). Ce classement prend en compte la durée d'utilisation, le caractère invasif ou non et le type d'invasivité, la possibilité ou non de réutilisation, la visée thérapeutique ou diagnostique et la partie du corps en contact avec le dispositif. La classe est déterminée par le fabricant en fonction de la revendication et des règles de classification de la directive⁹.

Tableau 1. **Classification des DM en fonction du risque**¹⁰

Classe I	Faible degré de risque
Classe IIa	Degré moyen de risque
Classe IIb	Potentiel élevé de risque
Classe III	Potentiel très sérieux de risque (comprend les DM implantables actifs)

Les DM non stériles ou n'ayant pas de fonction de mesure sont autocertifiés par le fabricant.

Pour la plupart des classes de DM, l'intervention d'un **organisme notifié**¹¹, choisi parmi ceux figurant sur la liste de la Commission européenne¹², est nécessaire :

- pour les DMIA et DM de classe IIa, IIb, III ainsi que pour les DM de classe I stériles ou ayant une fonction de mesure ;
- pour les DMDIV désignés à l'annexe II de la directive 98/79/CE ainsi que ceux destinés à l'autodiagnostic.

Les procédures de certification de conformité intègrent à la fois l'audit du système qualité du fabricant et un contrôle du dossier de conception qui n'est systématique que pour les DMIA, les DM de classe III et les DMDIV de l'annexe II liste A. Ce processus est long et contraignant ; il nécessite donc d'être anticipé.

Le certificat de conformité délivré par l'organisme notifié est valable 5 ans au maximum et renouvelable. Pendant cette période, des **audits de suivi** sont réalisés ; un **audit approfondi a lieu au moment du renouvellement du certificat**. Ce processus permet de prendre en compte l'évolution des dispositifs ainsi que des données recueillies dans cet intervalle.

Plus un dispositif est innovant, plus l'application de la réglementation peut s'avérer délicate. Pour cette raison, l'Afssaps a mis en place une structure d'accompagnement des porteurs de projets innovants pour faciliter l'accès au marché de dispositifs à fort intérêt en termes de bénéfice clinique.

7. Article R. 5211-7 du Code de la santé publique

8. Règles de classification définies dans l'annexe IX de la directive 93/42/CEE, choix des différentes procédures possibles en annexes II à IV des directives 90/385/CEE et 93/42/CEE.

9. Pour aider à déterminer la classe des DM, il existe des guides MEDDEV 2.4/1 (12)

10. D'après l'annexe IX de la directive 93/42/CEE

11. En France, il s'agit du G.Med (désigné par et sous tutelle de l'Afssaps)

12. NANDO (*New Approach Notified and Designated Organisations*) Information System <http://ec.europa.eu/enterprise/newapproach/nando>

2.2. Évolution du marquage CE : la directive 2007/47/CE

La directive 2007/47/CE¹³ du 5 septembre 2007, qui modifie les directives 90/385/CEE et 93/42/CEE, s'appliquera à partir du 20 mars 2010.

Parmi les modifications qu'elle introduit dans la législation, il faut insister sur le renforcement de la nécessité pour le responsable de la mise sur marché d'apporter des **données cliniques**. C'est le sens de l'exigence essentielle 6 bis de l'annexe I de cette directive (Figure 2).

La nouvelle annexe X encadre plus précisément le recours à la littérature en matière d'évaluation clinique en le conditionnant à une démonstration d'équivalence entre le dispositif à évaluer et celui objet des données cliniques disponibles.

De plus, **l'essai clinique est la règle pour les implants et dispositifs de classe III**, sauf à justifier de pouvoir y déroger. Il s'agit donc d'un renversement de la charge de la preuve, le chapitre clinique devant désormais être systématiquement documenté dans tout dossier de marquage CE d'un DM.

L'évaluation clinique du marquage CE vise à justifier la revendication d'utilisation médicale en termes de rapport bénéfice/risque.

Mais il est indispensable pour le porteur de projet de concevoir le développement clinique en **anticipant les exigences à satisfaire, non seulement pour le marquage CE mais également pour la prise en charge** dans les conditions décrites au chapitre suivant. En effet, en fonction de la stratégie de mise à disposition finale choisie pour le DM, l'objectif de démonstration de la conformité aux exigences essentielles pourra être associé à un **objectif de démonstration de l'impact clinique** ou médico-économique. Afin de **gagner du temps** et d'**optimiser les conditions de mise à disposition du DM**, il est essentiel d'**intégrer dès le départ des éléments qui permettront de démontrer le bénéfice clinique** du dispositif ainsi que la place de ce dernier dans la **stratégie thérapeutique**.

2.3. Missions de l'Afssaps en termes d'évaluation dans le cadre du marquage CE

L'Afssaps intervient pendant la phase des essais cliniques conduits en France par l'évaluation et l'autorisation des recherches biomédicales. En revanche, elle n'intervient pas directement dans le processus de mise sur le marché des DM et DMDIV.

L'unité des essais cliniques de l'Afssaps est responsable de l'autorisation et du suivi des essais cliniques interventionnels de DM & DMDIV conduits en France et assure le secrétariat du groupe d'experts sur les recherches biomédicales portant sur le DM. Par suivi des essais, il faut comprendre analyse des événements graves survenant au cours des essais cliniques et autorisation des modifications (amendements) au cours de l'essai.

13. Directive 2007/47/CE du Parlement européen et du Conseil du 5 septembre 2007 (13)

Par ailleurs, comme ses homologues des autres autorités compétentes nationales au sein de l'Union européenne, l'Afssaps est chargée de désigner et contrôler les organismes notifiés en France (LNE/G-Med 0459). Enfin, l'Afssaps est informée de l'arrivée sur le marché de nouveaux DM de classe IIb, III et des DMIA permettant ainsi d'éventuels contrôles de conformité¹⁴.

Évaluation pour la mise sur le marché du DM

- Importance de bien **qualifier** le statut du produit de santé dès le départ.
- **Renforcement** de l'exigence de données cliniques dans le cadre de la directive 2007/47/CE.
- **Anticipation stratégique** à avoir dans le développement clinique dès les premiers essais : intégrer des éléments qui permettront une démonstration du **bénéfice clinique** et ainsi de **gagner du temps** dans l'optimisation des conditions de mise à disposition finale du DM.

3. Évaluation en vue de la prise en charge par l'Assurance maladie

En cas de demande de prise en charge, les DM sont soumis à des évaluations complémentaires à celles relatives au marquage CE, qui dépendent de procédures d'inscription et de tarification variées (1).

3.1. Les différentes modalités de prise en charge

► Cas des dispositifs médicaux intégrés dans les groupes homogènes de séjours dans les établissements de santé

Depuis 2004 et selon une montée en charge progressive, les établissements de santé publics et privés sont financés dans le cadre de la **tarification à l'activité (T2A)**. Les dépenses de certains DM sont de ce fait intégrées dans les prestations d'hospitalisation. Ainsi les DM tels que les implants d'ophtalmologie, les matériels d'ostéosynthèse, les sutures et agrafes digestives sont inclus dans le coût des groupes homogènes de séjours (GHS).

Conformément aux articles R. 5126-48 et suivants du Code de la santé publique, la commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles (COMEDIMS) (14) participe par ses avis à l'élaboration notamment de la liste des DM stériles dont l'utilisation est préconisée dans l'établissement.

La HAS peut se saisir et évaluer certains DM intégrés dans les GHS. Cette évaluation a déjà commencé avec les hémostatiques à usage chirurgical et les dispositifs de cicatrisation par pression négative.

14. Décret n° 2002-1221 du 30 septembre 2002

► Cas des dispositifs médicaux inscrits sur la LPPR

La liste des produits et prestations remboursables¹⁵ (LPPR)

Cette liste porte sur le dispositif médical lui-même (par exemple une audioprothèse) et également sur la prestation nécessaire à sa bonne utilisation (par exemple la prestation de l'audioprothésiste pour adapter et régler la prothèse au cas particulier du patient). Cette complémentarité entre l'appareil (le DM) et l'appareillage (la prestation) est une des caractéristiques de la LPPR.

La LPPR est divisée en quatre parties :

Titre I : Matériels et traitements à domicile, aliments diététiques, articles pour pansements

Titre II : Orthèses et prothèses externes (lunettes, montures, appareils correcteurs de surdité, prothèses oculaires et faciales, chaussures orthopédiques, corsets, prothèses pour amputation, etc.)

Titre III : Dispositifs médicaux implantables (prothèses internes)

Titre IV : Véhicules pour personnes handicapées physiques

L'inscription sur la LPPR est effectuée pour une durée maximale de **5 ans renouvelable**.

Si le fabricant d'un DM à usage individuel et utilisé par le patient lui-même ou son entourage souhaite qu'il soit remboursé par l'Assurance maladie, il doit faire une demande d'inscription de son DM sur la LPPR. Deux modalités coexistent pour l'inscription d'un DM sur la LPPR¹⁶ : l'inscription sous forme générique ou sous nom de marque.

- ☞ L'inscription sous forme de **description générique** constitue le principe général.
- ce mode d'inscription identifie un type de produit selon ses indications, ses spécifications techniques, sans mention de nom de marque ou de société. Si le fabricant estime que son produit ou sa prestation répond à l'intitulé d'une des lignes génériques de la LPPR, il lui suffit d'étiqueter son produit selon la nomenclature LPPR.
 - tout DM de ce type répondant à la définition et aux spécifications techniques d'une des lignes génériques de la LPPR est pris en charge par l'Assurance maladie.
 - le produit ne fait pas l'objet d'évaluation par la Commission nationale des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS) lors de la première inscription mais fait toutefois l'objet d'une **déclaration obligatoire auprès de l'Afssaps**¹⁷.

Jusqu'à fin 2004, les inscriptions sous forme générique valaient pour une durée illimitée. Le décret 2004-1419 du 23 décembre 2004 a introduit une **limite de 5 ans** pour l'inscription des descriptions génériques¹⁸ et en conséquence un programme annuel de **révision de ces dernières**, défini par arrêté, est actuellement effectué par la **CNEDiMTS**.

15. Article L. 165-1 du Code de la sécurité sociale

16. Article R. 165-3 du Code de la sécurité sociale

17. Article 11 de la loi n° 2008-337 du 15 avril 2008 en attente de publication du décret d'application

18. Le décret prolonge, à titre transitoire, la durée de validité de l'inscription des produits et prestations inscrits sous forme de description générique jusqu'au 31 juillet 2015. Chaque année, par arrêté publié au JO de la République française, est fixée la liste des catégories homogènes de produits et prestations devant faire l'objet d'un réexamen en vue d'un renouvellement d'inscription.

☞ L'inscription peut se faire sous forme de **marque** ou de nom commercial.

Cette modalité est mise en œuvre :

- pour les produits qui présentent un **caractère innovant** (exemple : prothèses myoélectriques des membres) ;
- ou lorsque l'impact sur les dépenses d'assurance maladie (exemple : défibrillateurs cardiaques implantables), les impératifs de santé publique (exemple : les prothèses totales de hanche métal/métal), le contrôle et/ou la difficulté de définir des spécifications techniques minimales (exemple : support d'aide à la prévention d'escarres à air motorisé) nécessitent un **suivi particulier** du produit.

Le bien-fondé de la demande d'inscription sur la LPPR est évalué par la **CNEDiMTS** qui s'appuie notamment sur le **dossier de demande de remboursement** déposé par l'industriel (fabricant ou distributeur). Le **tarif de remboursement** du DM fait alors l'objet d'une négociation entre le Comité économique des produits de santé (CEPS) et le fabricant.

Dans le cas d'un DM innovant, l'inscription sous nom de marque a vocation à être transitoire¹⁹. En effet dès lors que le produit innovant fait l'objet d'une concurrence, l'inscription sous forme de description générique pourra apparaître justifiée. En revanche, l'inscription sous forme de marque pour des raisons de santé publique s'inscrit *a priori* dans la durée.

Une dérogation est prévue au principe d'intégration de DM dans les prestations d'hospitalisation : certains DM susceptibles d'introduire une **hétérogénéité dans les coûts** de séjour en raison de leur prescription variable au sein du même GHS peuvent être facturés en sus du tarif des prestations d'hospitalisation. C'est le cas par exemple des implants cardiaques et vasculaires (dont les stents coronariens) et des défibrillateurs cardiaques implantables. Ces dispositifs sont alors inscrits sur une liste, dite « liste en sus » (décision du ministère après avis du conseil de l'hospitalisation²⁰).

Pour être inscrits sur cette liste, les produits doivent être parallèlement inscrits sur la **liste des produits et prestations remboursables**²¹. Cette inscription est une décision du ministre de la Santé après avis de la **Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS)**. Comme précédemment, le **tarif de remboursement** du DM fait alors l'objet d'une négociation entre le Comité économique des produits de santé (CEPS) et le fabricant.

19. Article R. 165-3 du Code de la sécurité sociale « (...) A tout moment, l'inscription sous forme d'une description générique peut être substituée à l'inscription d'un ou plusieurs produits sous forme de marque ou de nom commercial par arrêté du ministre chargé de la sécurité sociale et du ministre chargé de la santé après avis de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé. »

20. Arrêté du 7 mai 2007 pris en application de l'article L. 162-21-2 du Code de la sécurité sociale et fixant la composition et les modalités de fonctionnement du conseil de l'hospitalisation

21. Article L. 165-1 du Code de la sécurité sociale

► Cas particuliers des dispositifs médicaux innovants dans les établissements de santé

Dans le cadre d'une mesure législative récente du 24 juin 2009 (2009, 44), des DM qui ne seraient pas intégrés dans les GHS dans les établissements de santé et qui seraient considérés comme des **DM innovants** pourraient être pris en charge de manière **dérogatoire et temporaire**. En effet, l'article L. 165-1-1 du Code de la sécurité sociale²² précise notamment que « Tout produit, prestation ou acte innovant peut faire l'objet, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, d'une prise en charge partielle ou totale au sein de la dotation prévue à l'article L. 162-22-13²³. La prise en charge est décidée par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale après avis de la Haute Autorité de Santé (...) ». L'application de ce dispositif reste exceptionnelle.

► Cas des dispositifs médicaux pris en charge dans le cadre de l'acte

La Commission d'évaluation des actes professionnels

L'évaluation des actes professionnels permet de rendre un avis sur l'opportunité de l'inscription aux nomenclatures des actes pris en charge par l'Assurance maladie (NGAP, nomenclature générale des actes professionnels, CCAM, classification commune des actes médicaux, NABM, nomenclature des actes de biologie médicale), ainsi que sur les conditions de cette inscription et sur leur éventuelle radiation.

Les actes en question vont de la pose d'implants dentaires (NGAP) à l'ostéodensitométrie pour le diagnostic de l'ostéoporose (CCAM), en passant par la recherche du VIH ou du virus de l'hépatite C dans le sperme (NABM). Ils utilisent dans leur grande majorité des dispositifs médicaux.

Cette évaluation médicale est réalisée par la **commission d'évaluation des actes professionnels (CEAP)**, commission spécialisée de la HAS. La CEAP s'appuie sur les travaux du SEAP (service évaluation des actes professionnels) de la HAS.

Elle est saisie le plus souvent par l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM), moins souvent par les sociétés savantes, le ministère de la Santé, l'Union nationale des organismes complémentaires d'assurance maladie (UNOCAM), l'Institut national du cancer (INCa), l'Union nationale des professionnels de santé (UNPS), les associations d'usagers agréées. **Il est important de signaler que les fabricants peuvent se rapprocher des sociétés savantes en cas de besoin.** La CEAP peut également s'autosaisir à l'occasion d'un dépôt de dossier de remboursement à la CNEDiMTS.

Les demandes d'évaluation se font directement sur le site de la HAS en complétant le formulaire en ligne d'inscription au programme de travail.

22. Une modification de cet article sera appliquée à compter du 1^{er} mars 2010 notamment avec une prise en charge qui ne relèvera plus des MIGAC mais de l'objectif de dépenses mentionné à l'article L. 162-22-9 du Code de la sécurité sociale

23. MIGAC

Les commissions de hiérarchisation des actes et prestations (CHAP)

Ces commissions ont pour objet de définir les règles de hiérarchisation des actes et des prestations pris en charge ou remboursés par l'Assurance maladie et de valider la hiérarchisation qui en résulte. Elles peuvent faire appel, en tant que de besoin, à des experts des sociétés savantes ou des experts économistes. Elles s'appuient sur les travaux d'évaluation médicale de la CEAP au sein de la HAS et sur les travaux techniques de la CNAMTS.

Principales procédures de prise en charge

- Cas général des DM intégrés dans les **GHS** dans les établissements de santé : avis des COMEDIMS +/- évaluation par la HAS
- Cas des DM inscrits sur la **LPPR** : avis de la CNEDiMTS (DM utilisés en ville par le patient et ceux remboursés en sus des GHS)
- Cas des DM pris en charge dans le cadre de l'**acte** : avis de la CEAP

3.2. L'évaluation médico-technique de la CNEDiMTS

► La CNEDiMTS

La Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS)^{24,25} (Figure 3 et Figure 4), anciennement dénommée CEPP (commission d'évaluation des produits et prestation), est l'une des 7 **commissions spécialisées** de la Haute Autorité de Santé (HAS) (15). Le président de la CNEDiMTS ainsi que les 6 autres présidents des commissions spécialisées font partie du **Collège de la HAS** présidé par le Professeur Laurent Degos. La gestion scientifique et administrative de la commission est assurée par le service évaluation des dispositifs (SED) au sein de la direction de l'évaluation médicale, économique, et de santé publique à la HAS.

La commission est en général saisie par des instances extérieures mais peut également s'autosaisir.

La CNEDiMTS donne un avis sur les **demandes d'inscription ou de renouvellement d'inscription des DM à usage individuel sur la LPPR**, tissus et cellules issus du corps humain quel qu'en soit le degré de transformation et leurs dérivés, produits de santé autres que les médicaments et prestations associées, notamment les aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales, ainsi que sur la **modification des conditions d'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables**, prévue à l'article L. 165-1 du Code de la sécurité sociale²⁶.

24. Article R. 165-18 du Code de la sécurité sociale

25. Décret n° 2009-1088 du 2 septembre 2009 relatif aux commissions mentionnées aux articles R. 5212-7 du Code de la santé publique et L.165-1 du Code de la sécurité sociale

26. Décret n° 2004-1419 du 23 décembre 2004 modifiant le Code de la sécurité sociale, en particulier aux articles R. 165-1 à R. 165-6, R. 165-11 à R. 165-13, R. 165-21 et 22

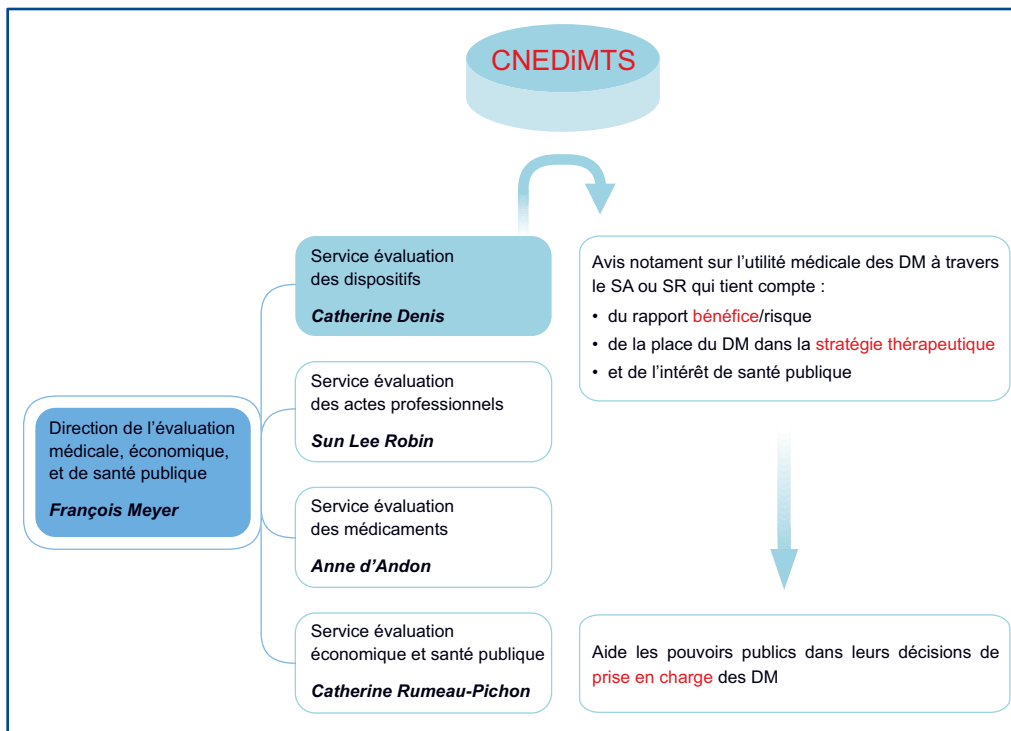


Figure 3. Services de la direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique à la HAS (dont le service évaluation des dispositifs) et CNEDiMTS

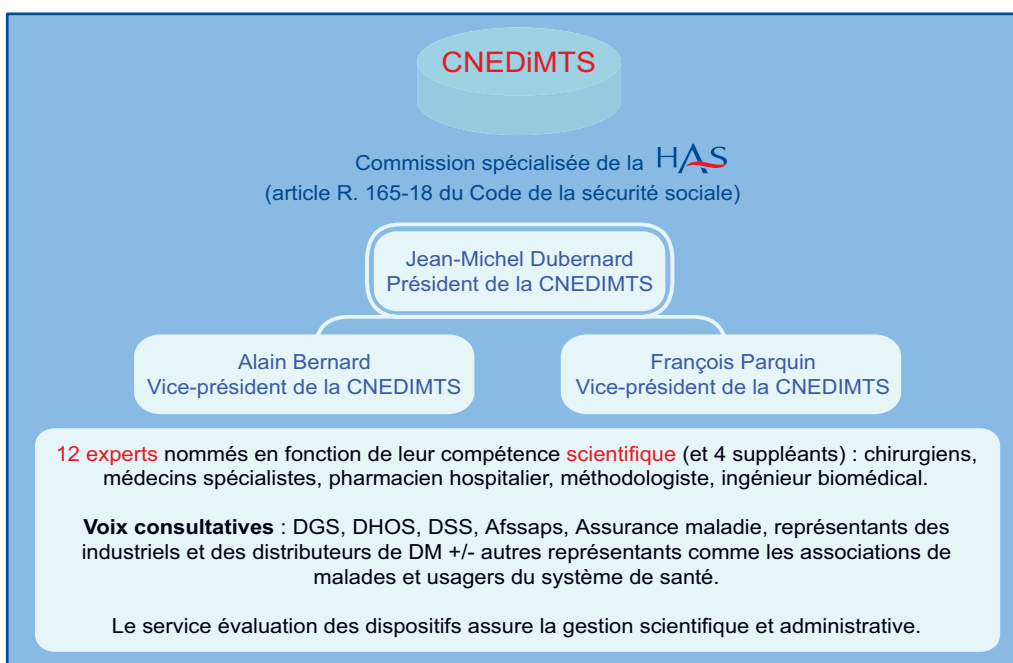


Figure 4. CNEDiMTS (Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé) : composition en 2009

Dans le cas d'une première demande d'inscription, l'avis de la commission porte notamment sur l'appréciation du **service attendu (SA)** et, si ce dernier est suffisant, sur l'appréciation de l'**amélioration du service attendu (ASA)**. Ensuite, lors de la demande de renouvellement d'inscription, cet avis portera sur l'appréciation du **service rendu (SR)** et, si ce dernier est suffisant, sur l'appréciation de l'**amélioration du service rendu (ASR)**.

► Évaluation du service attendu (SA)

L'avis de la commission porte sur l'appréciation du **service attendu (SA)** du produit ou de la prestation (16). Ce dernier est un service clinique répondant à un besoin des professionnels de santé et des patients.

« Le service attendu est évalué, dans **chacune des indications** du produit ou de la prestation et, le cas échéant, par groupe de population, en fonction des deux critères suivants :

- **l'intérêt du produit ou de la prestation** au regard, d'une part, de son **effet thérapeutique, diagnostique, ou de compensation du handicap** ainsi que des **effets indésirables ou des risques** liés à son utilisation, d'autre part, de leur **place dans la stratégie thérapeutique, diagnostique ou de compensation du handicap** compte tenu des **autres thérapies ou moyens de diagnostic ou de compensation disponibles** ;
- **son intérêt de santé publique attendu**, dont notamment son impact sur la santé de la population, en termes de mortalité, de morbidité et de qualité de vie, sa capacité à répondre à un besoin thérapeutique, diagnostique ou de handicap, son impact sur le système de soins et son impact sur les politiques et programmes de santé publique.

Le service attendu est apprécié, le cas échéant, en fonction des spécifications techniques et des conditions particulières de prescription et d'utilisation auxquelles l'inscription est subordonnée.

Les produits et prestations dont le service attendu est insuffisant pour justifier l'inscription au remboursement ne sont pas inscrits sur la liste. »²⁷

☞ L'évaluation du SA est donc fondée sur l'analyse des critères suivants (16) :

- une détermination qualitative et/ou quantitative du besoin médical auquel répond le DM avec une détermination de la stratégie actuelle et la **place du DM dans cette stratégie** ou les modifications de la stratégie susceptibles d'être induites par ce dernier ;
- le rapport **bénéfice/risque** du DM : rapport entre un ou plusieurs bénéfices et un ou plusieurs risques établis à partir de preuves scientifiques. L'évaluation cherche à préciser les résultats du rapport bénéfice/risque observés au cours de l'utilisation du DM après accès à la prise en charge par l'Assurance maladie. Elle tient pour cela compte des résultats observés au cours des essais cliniques et des éventuelles limites à leur extrapolation à la population susceptible d'être traitée par ce DM en situation courante d'utilisation ;

27. Article R. 165-2 du Code de la sécurité sociale

- l'intérêt de santé publique à l'échelle de la population française dans la vie pratique.

Cette évaluation est faite pour chaque indication revendiquée et le cas échéant par groupe de population (Figure 5).

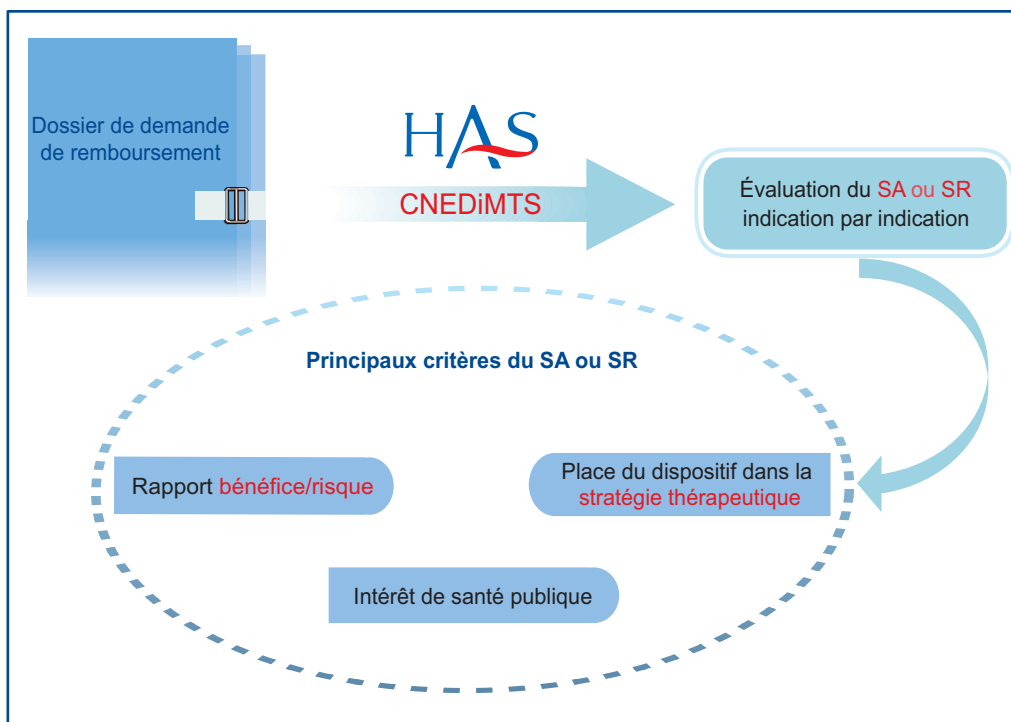


Figure 5. **Appréciation par la CNEDiMTS du service attendu puis rendu**

► **Évaluation de l'amélioration du service attendu (ASA)**

Lorsque le service attendu est suffisant pour justifier l'inscription au remboursement, l'avis de la Commission²⁸ (16) porte également sur « l'appréciation de l'amélioration du service attendu (ASA) par rapport à un produit, un acte ou une prestation comparable ou à un groupe d'actes, de produits ou de prestations comparables, précisément désignés, considérés comme référence selon les données actuelles de la science et admis ou non au remboursement. Cette évaluation conduit à considérer l'amélioration du service attendu comme majeure (I), importante (II), modérée (III), mineure (IV) ou à en constater l'absence (V). Elle est réalisée pour chaque indication thérapeutique, diagnostique ou de compensation du handicap dans laquelle la commission estime l'inscription fondée. » (Figure 6)

28. Article R. 165-11 du Code de la sécurité sociale

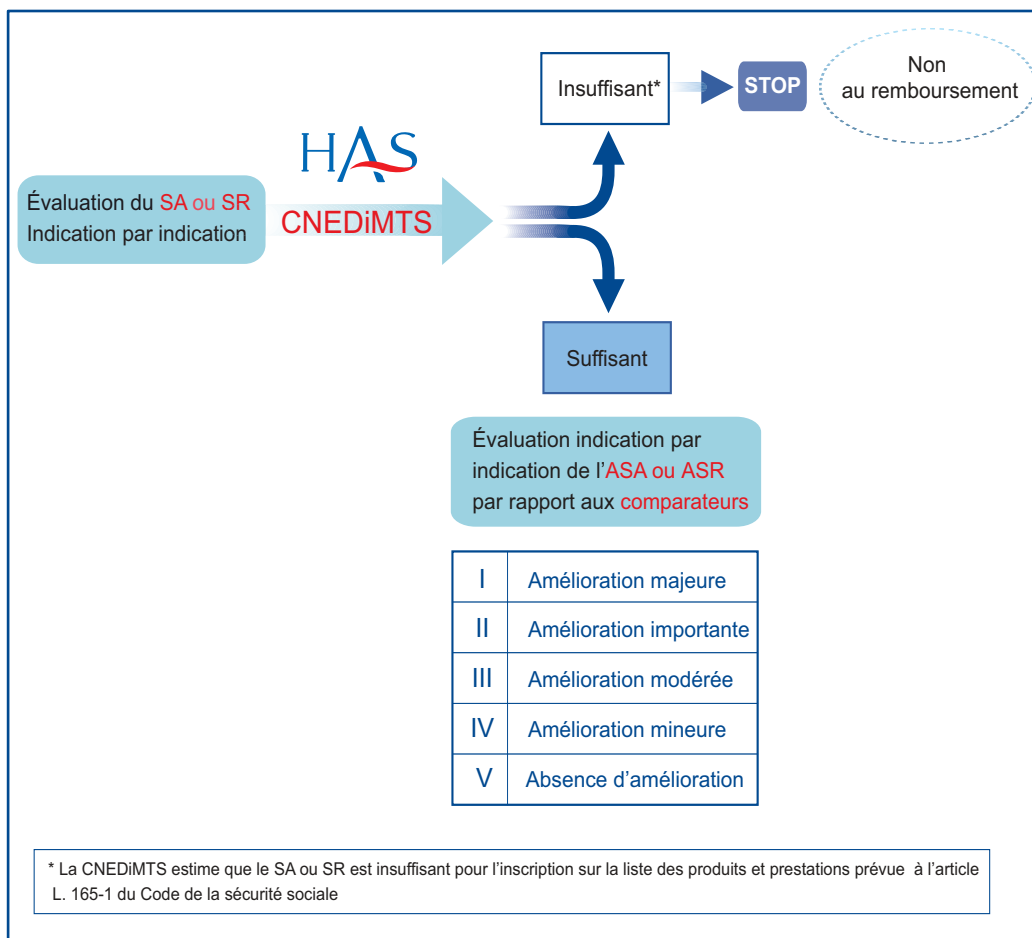


Figure 6. **Appréciation de l'amélioration du service attendu ou rendu par la CNEDiMTS lorsque que le service attendu ou rendu est suffisant**

- ☞ Le comparateur pertinent est issu de la stratégie de référence, ou de la stratégie utilisée en pratique en l'absence de preuve scientifique, ou l'absence de traitement si le besoin n'est pas couvert. Il peut correspondre à un autre dispositif médical, inscrit ou non sur la LPPR, un produit, un médicament, une prestation, ou un acte admis ou non au remboursement.
- ☞ Ces critères sont des critères cliniques (mortalité, morbidité, compensation du handicap, réduction des effets indésirables), de qualité de vie, de commodité d'emploi avec bénéfice clinique pour les patients.
- ☞ Le choix du niveau d'ASA se fait en s'appuyant sur une grille comportant 5 niveaux (Figure 6) : amélioration majeure, importante, modérée, mineure, ou absence d'amélioration (apport du DM comparable à celui des alternatives de référence).
- ☞ Sauf impossibilité méthodologique **justifiée** et argumentée à l'aide de références bibliographiques, l'ASA est démontrée à l'aide d'essais cliniques contrôlés randomisés utilisant un critère de jugement principal validé.

► **Renouvellement d'inscription**

Évaluation du service rendu (SR)

« L'inscription ne peut être renouvelée, après avis de la CNEDiMITS, que si le produit ou la prestation apporte un service rendu suffisant pour justifier le maintien de son remboursement.

Le service rendu est déterminé par la **réévaluation des critères** (Figure 5) ayant conduit à l'appréciation du service attendu en tenant compte des résultats des études demandées le cas échéant lors de l'inscription ainsi que des nouvelles données disponibles sur le produit ou la prestation et l'affection traitée, diagnostiquée ou compensée, des autres produits et prestations inscrits sur la liste et des autres thérapies ou moyens disponibles. L'appréciation du service rendu est évaluée dans chacune des indications thérapeutiques, diagnostiques ou de compensation du handicap admises au remboursement.²⁹»

Dans le cas des descriptions **génériques**, le programme annuel de révision effectué par la CNEDiMITS revient à évaluer la **justification du maintien de leur inscription en fonction des critères précédemment cités et si nécessaire de définir leurs modalités d'utilisation.**

Évaluation de l'amélioration du service rendu (ASR)

«[...] Lorsque le service rendu est suffisant pour justifier le renouvellement d'inscription, l'appréciation de l'amélioration du service rendu par rapport à un produit, un acte ou une prestation comparable ou un groupe d'actes, de produits ou de prestations comparables précisément désignés, considérés comme référence selon les données actuelles de la science et admis ou non au remboursement. Cette référence peut être celle retenue pour apprécier l'amélioration du service rendu. Cette évaluation conduit à considérer l'amélioration du service rendu comme majeure, importante, modérée, mineure ou à en constater l'absence. Elle est réalisée pour chaque indication thérapeutique, diagnostique ou de compensation du handicap dans laquelle la commission estime le renouvellement d'inscription fondé. »³⁰

► **Recommandations de la CNEDiMITS pour les études cliniques**

La CNEDiMITS demande de fournir dans le dossier de demande d'inscription les **publications ou les rapports correspondants**, ainsi qu'une **synthèse de chaque étude** (16) sous forme d'un tableau regroupant plusieurs items avec notamment **la référence de l'étude, le type, la date et la durée, l'objectif, la méthode et les résultats**. De plus, la CNEDiMITS a publié des **exigences méthodologiques relatives aux essais comparatifs** (16).

L'**essai contrôlé randomisé** est le schéma d'étude optimal pour démontrer la supériorité du produit par rapport à la stratégie de référence. Il peut également être utilisé pour montrer une équivalence ou une « non-infériorité » du produit en question.

29. D'après l'article R. 165-11-1 du Code de la sécurité sociale

30. D'après l'article R. 165-11-1 du Code de la sécurité sociale

Évaluation en cas de demande de prise en charge **Évaluation médico-technique de la CNEDiMTS**

- La CNEDiMTS est une commission spécialisée de la **Haute Autorité de Santé**.
- La CNEDiMTS donne un avis sur les **demandes d'inscription** ou de renouvellement d'inscription des DM sur la **LPPR**.
- L'inscription sur la liste est effectuée pour une durée maximale de **5 ans** dans une **indication précise**.
- Pour un nouveau DM, l'avis de la CNEDiMTS porte notamment sur l'appréciation du **service attendu (SA)** et, **si ce dernier est suffisant**, sur l'appréciation de l'**amélioration du service attendu (ASA)**.
- L'évaluation du SA est faite par indication et est essentiellement fondée sur une évaluation :
 - du rapport **bénéfice/risque** ;
 - de la place du dispositif dans la **stratégie thérapeutique** ;
 - de son **intérêt de santé publique**.

L'évaluation de l'**ASA** est faite, par indication, par rapport à **un comparateur** (un produit, acte ou prestation) considéré comme référence selon les **données actuelles de la science ou l'absence de traitement si le besoin n'est pas couvert**.

- La CNEDiMTS demande de fournir dans le dossier de demande d'inscription les **publications ou les rapports correspondants**, ainsi qu'une **synthèse de chaque étude** (16) sous forme d'un tableau regroupant plusieurs items avec notamment la **référence de l'étude, le type, la date et la durée, l'objectif, la méthode et les résultats**.
- La CNEDiMTS a publié des **exigences méthodologiques** relatives aux **essais comparatifs**. Le type d'étude optimal pour cette investigation clinique est l'**essai contrôlé randomisé**.

3.3. La tarification et la détermination du prix dans le cadre d'une procédure comité économique des produits de santé

Dans le cadre d'une négociation avec le Comité économique des produits de santé (CEPS) (17), la tarification suppose qu'il soit d'abord répondu à la question du choix entre l'inscription en nomenclature générique ou sous nom de marque, choix qui appartient au ministre, mais pour lequel le CEPS, au vu de l'avis émis par la CNEDiMTS, est amené à formuler des propositions.

Les tarifs de responsabilité et, le cas échéant, les prix limites de vente sont ensuite déterminés en conformité avec les principes généraux dont **l'application est déclinée en fonction de la diversité des situations rencontrées**.

La détermination des tarifs et des prix des DM repose sur trois règles.

Deux sont relatives aux tarifs :

- L'article R. 165-4 du Code de la sécurité sociale précise que « **ne peuvent être inscrits sur la liste prévue à l'article L. 165-1 les produits et prestations (...) qui n'apportent ni amélioration du service attendu ou rendu ni économie dans le coût de traitement ou sont susceptibles d'entraîner des dépenses injustifiées pour l'Assurance maladie** ».

Cette règle ne s'applique concrètement qu'aux DM nouveaux sans ASA ou ASR ne répondant pas à une définition générique existante ou n'étant pas traités comme s'ils appartenaient à des lignes génériques.

- L'article R. 165-14 dispose que le CEPS fixe par convention, ou à défaut par décision, les tarifs des DM mentionnés à l'article L. 165-1. La « **détermination de ces tarifs tient compte principalement du service attendu ou rendu, de l'amélioration éventuelle** de celui-ci, le cas échéant des études complémentaires demandées, des tarifs et des prix des actes, produits et prestations comparables inscrits sur la liste, des volumes de ventes prévus et des conditions prévisibles et réelles d'utilisation ».

Quant aux prix, ils doivent être déterminés en application des dispositions très générales de l'article L. 162-38 du même Code, selon lequel la fixation éventuelle par arrêté des prix et des marges des produits et prestations pris en charge par les régimes obligatoires de sécurité sociale « tient compte de l'évolution des charges, des revenus et du volume d'activité des praticiens ou entreprises concernés ».

**Évaluation en cas de demande de prise en charge
La tarification et la détermination du prix dans le cadre
d'une procédure CEPS**

- La **détermination des tarifs** des DM tient compte principalement du **service attendu ou rendu**, de **l'amélioration éventuelle de celui-ci**, le cas échéant des études complémentaires demandées, des tarifs et des prix des actes, produits et prestations comparables inscrits sur la liste, des volumes de vente prévus et des conditions prévisibles et réelles d'utilisation.

3.4. Cas des dispositifs médicaux à usage individuel pour lesquels l'acte associé n'a pas été évalué

Si le nouveau DM est associé à un acte, cet acte doit être inscrit à la CCAM pour être pris en charge en ville ou à l'hôpital.

Si cet acte est nouveau, il faut donc qu'il y ait une **double évaluation : celle du DM par la CNEDiMTS et celle de l'acte par la CEAP**.

Il est important d'**anticiper cette demande d'inscription de l'acte nouveau** en termes de stratégie de mise à disposition du DM. En effet, cette classification sert à la facturation de l'acte nouveau pour le paiement à l'acte du professionnel de santé en secteur libéral (ville ou établissement) et pour l'allocation de ressources aux établissements.

L'évaluation médicale de l'acte est réalisée par la **commission d'évaluation des actes professionnels (CEAP)** qui s'appuie sur les travaux du service évaluation des actes professionnels (SEAP) de la HAS.

Les commissions de hiérarchisation des actes et prestations (CHAP) définissent ensuite les règles de hiérarchisation des actes et des prestations pris en charge ou remboursés par l'Assurance maladie et valident la hiérarchisation qui en résulte. Elles s'appuient notamment sur les travaux d'évaluation médicale de la CEAP au sein de la HAS et sur les travaux techniques de la CNAMTS. L'acte ne pourra être pris en charge que si sa réalisation est conforme aux indications précisées pour l'inscription du nouveau DM sur la LPPR.³¹

Évaluation en cas de demande de prise en charge
Cas des DM à usage individuel pour lesquels l'acte n'a pas été évalué

- **Double évaluation en concertation :**
 - celle du DM par la **CNEDiMTS**
 - celle de l'acte par la **CEAP**
- Penser à **anticiper cette demande d'inscription**

3.5. L'évaluation médico-technique en Europe

Au niveau européen, tout comme au niveau international (6), l'**évaluation des technologies médicales (ETM)** ou *Health Technology Assessment (HTA)* a été conçue pour évaluer les retombées plus vastes des technologies médicales, leurs avantages et leurs coûts.

Elle comprend généralement trois étapes :

- identification des questions ;
- collecte systématique de **données scientifiques et d'analyse** ;
- et appréciation des données, incluant des jugements sur la **signification** des résultats obtenus, les données et leurs appréciations servant ensuite de base au processus décisionnel.

Au niveau international et européen, les institutions peuvent différer en termes de répartition des compétences par rapport à ces trois étapes ([Tableau 2](#)). L'ETM et notamment l'ETM des DM est mise en place aujourd'hui dans les principaux pays européens (5,18,19).

31. Décision du 11 mars 2005 de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie relative à la liste des actes et prestations pris en charge ou remboursés par l'Assurance maladie, livre I^{er} : dispositions générales, article I-4 « Par ailleurs, un acte ou une prestation ne peut être pris en charge que si sa réalisation est conforme aux indications prises en application de l'article L. 165-1 du Code de la sécurité sociale concernant les dispositifs médicaux, tissus et cellules, produits de santé autres que médicaments et prestations associées, et l'article L. 165-17 du même code concernant les médicaments spécialisés. (...) »

En France, l'institution nationale est la HAS. Pour l'instant, elle ne prend en compte que la dimension médico-scientifique pour la première inscription. À l'étranger, les principales institutions européennes nationales sont l'IQWiG (Institut pour la qualité et l'efficacité des soins) en Allemagne, le KCE (Centre fédéral d'expertise des soins de santé) en Belgique et le NICE (Institut national pour la santé et l'excellence clinique) au Royaume-Uni.

Tableau 2. **Institutions HTA dans les principaux pays européens (5)**

Pays	Institution	Système national ?	Données prises en compte
Belgique	KCE	Oui	S, E et CE
France	HAS	Oui	S, E
Allemagne	G-BA et IQWiG	Oui	S, E et CE
Espagne	AETS	Non	
Royaume-Uni	NICE	Oui	S, E et CE

S = données de sécurité, E = données d'efficacité, CE : données coût/efficacité

La HAS utilise les évaluations des différentes institutions européennes pour faire ses recommandations.

Seule la France impose une évaluation médicale systématique avant l'inscription d'un DM sur la LPPR, mais une évolution des procédures est en cours dans d'autres pays européens, notamment au Royaume-Uni.

Évaluation médico-technique en Europe

- **L'évaluation des technologies médicales (ETM) ou *Health Technology Assessment (HTA)* existe dans les principaux pays européens.**
- L'évaluation des technologies médicales est fondée sur la collecte et l'analyse de données scientifiques avec une **appréciation de la signification** des résultats qui servent ensuite de base au processus **décisionnel**.
- Les **principales** institutions d'ETM en Europe sont la **HAS** en France, l'**IQWiG** en Allemagne, le **KCE** en Belgique et le **NICE** au Royaume-Uni.
- La HAS peut être amenée à s'appuyer sur les évaluations des institutions d'ETM en Europe.

4. Les enjeux du développement clinique

4.1. Étapes clés du développement clinique

Le développement industriel et la mise au point des prototypes constituent des étapes cruciales pour un nouveau DM.³²

32. Les étapes du développement clinique sont décrites dans la norme harmonisée NF EN 14155. De plus des recommandations de la Commission européenne sont disponibles sur MEDDEV http://ec.europa.eu/enterprise/medical_devices/meddev/meddev_en.htm

Ces étapes doivent être préparées le plus précocement possible (20). Une anticipation de ces dernières permet de proposer des études cliniques pertinentes pour apporter la démonstration de l'intérêt de ce nouveau DM et finalement optimiser sa valorisation.

Il est important d'**identifier dès le départ les données cliniques déjà disponibles dans le domaine du nouveau DM** concerné ainsi que les recommandations éventuelles, à travers une recherche systématisée.

La phase **préclinique** comprend non seulement des **mises au point technologiques** mais également la **réalisation de tests *in vitro*** et parfois l'**expérimentation animale**.

Les phases cliniques comprennent les études de faisabilité ou de mise au point (sécurité et performance) et ensuite les études qui permettront d'apporter la démonstration du bénéfice clinique (Figure 7). Un recueil des données cliniques dès le premier patient doit être mis en place et un protocole doit être rédigé afin de garantir la qualité de ce recueil.

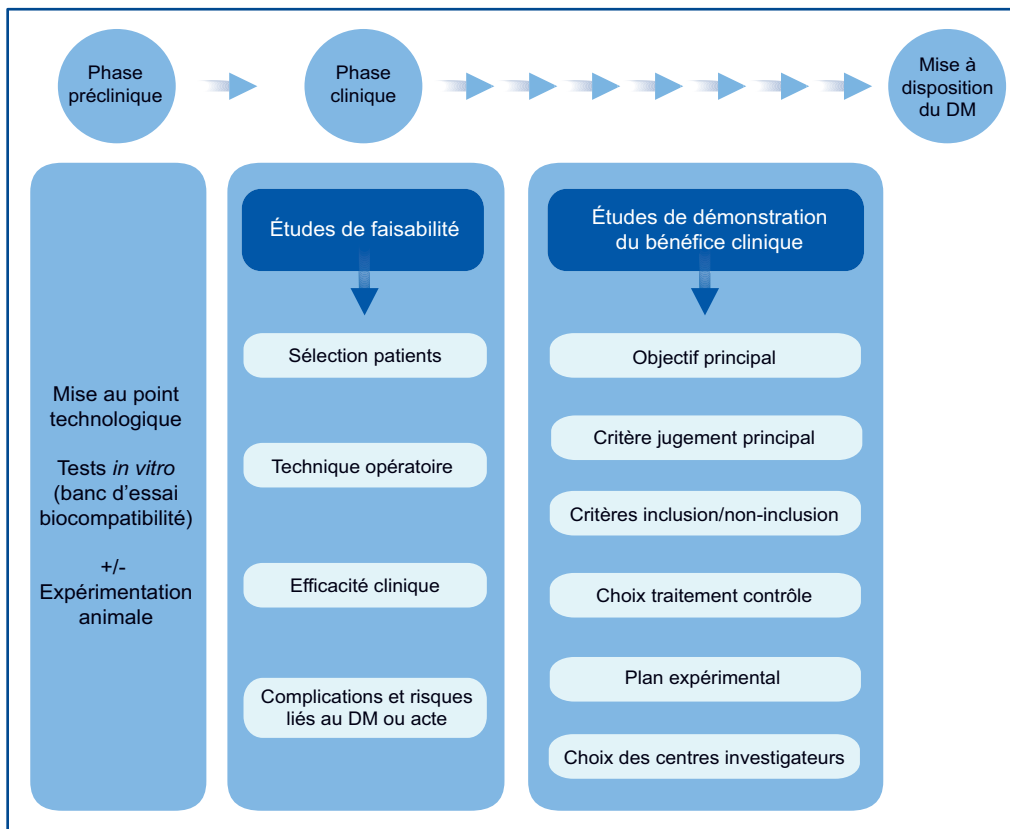


Figure 7. Étapes clés du développement clinique

► Les études de faisabilité

Elles sont proposées immédiatement à la suite de la phase préclinique ou de manière concomitante avec le développement industriel selon le type de DM. Le plus souvent, le type d'étude adapté méthodologiquement à ce stade est l'étude prospective non comparative.

Selon le contexte, une ou plusieurs études s'imposent pour répondre à différentes questions, notamment celles-ci :

- la sélection des patients bénéficiant du nouveau DM ;
- la mise au point de la technique opératoire notamment d'implantation ;
- l'efficacité clinique ;
- les complications et les risques liés au DM et à la technique d'implantation.

La sélection des patients bénéficiant d'un nouveau DM

Cette étape permet de **préciser les formes cliniques de la pathologie** dans laquelle le nouveau dispositif apporterait l'efficacité thérapeutique escomptée aux patients.

Cette étape doit aussi préciser les caractéristiques des patients (l'âge, le sexe, les comorbidités acceptables) ayant **le moins d'influence possible sur le résultat afin de sélectionner un groupe de patients suffisamment homogène**.

Toutefois, même à ce stade précoce du développement, il convient de faire un choix, souvent délicat, entre une sélection très fine des patients qui optimise *a priori* le rapport bénéfice/risque pour le dispositif, et une sélection plus large qui optimise les facilités de recrutement et la possibilité de généraliser les résultats de l'étude.

La mise au point de la technique opératoire, notamment d'implantation

Une ou plusieurs études sont nécessaires pour mettre au point la technique d'implantation d'un nouveau DM et **décrire les différents temps opératoires, le plateau technique et le personnel** nécessaires au succès de la procédure.

À l'issue de cette étape, un véritable **cahier des charges** est établi afin de **standardiser** au mieux la technique. Il comprend la description de la procédure et des moyens nécessaires. Il facilite la mise en place de l'étape suivante pour la démonstration du bénéfice clinique.

L'efficacité clinique

À ce stade du développement, le choix **du critère de jugement** mesurant la **quantité d'effet thérapeutique** est essentiel. Le critère doit être clinique et pertinent comme : la mortalité, la survenue ou l'évolution d'une maladie ou la correction d'un handicap. Il permet d'apprécier si le DM tient toutes ses promesses en matière d'efficacité clinique.

L'utilisation d'un critère intermédiaire peut être justifiée par le délai que nécessiterait l'obtention de critères cliniques plus pertinents. Toutefois, l'utilisation de critères intermédiaires doit toujours être soigneusement pesée car elle risque d'aboutir au final à une mise en cause globale de la démonstration d'efficacité. Les critères intermédiaires doivent reposer sur une validité du caractère prédictif de l'effet clinique attendu.

Les résultats des études de faisabilité peuvent fournir les éléments pour **estimer le nombre de patients** nécessaires pour les futurs essais.

Les complications et les risques

Deux types d'événements indésirables peuvent être rapportés :

- ceux **liés directement au DM** ;
- et ceux qui sont **en rapport avec la technique d'implantation ou opératoire**.

À ce stade, l'objectif des études est de réaliser l'estimation des **principales complications**. Cette estimation est essentielle pour établir le futur rapport bénéfice/risque.

► Les études pour la démonstration clinique

La construction des essais indispensables à la démonstration du bénéfice clinique du nouveau DM doit **s'appuyer sur les différentes études de faisabilité et de mise au point** (21).

Les essais choisis peuvent être des essais de supériorité, d'équivalence ou de non-infériorité.³³

Le type d'essai permettant de démontrer la supériorité clinique d'un nouveau DM par rapport à la stratégie de référence est l'essai contrôlé randomisé (2,22). Ce type d'essai, quand il peut être réalisé, valorise de manière optimale un nouveau DM. L'essai contrôlé randomisé peut également être utilisé pour montrer une équivalence ou une non-infériorité du DM.

L'essai contrôlé randomisé, outre le fait qu'il doit respecter les critères méthodologiques habituels, doit également être pertinent cliniquement. Dans ce cas, au moment de l'élaboration du protocole de l'étude, un certain nombre de points doivent faire l'objet d'une attention toute particulière.

L'objectif principal

L'objectif principal doit être impérativement défini avant l'élaboration du protocole de l'étude (23). **Il doit être unique**. Sa formulation donne les éléments indispensables à l'indication que ce dernier aura sur le marché au final.

La difficulté est de choisir le bon objectif pour la démonstration clinique du nouveau DM. En effet, toute la construction de l'essai se fait à partir de la **formulation de cet objectif principal** qui doit être clair, précis, reposant sur des critères cliniques pertinents et valides.

Les éléments suivants sont précisés :

- le traitement testé ;
- le traitement contrôle qui correspond idéalement à la stratégie de référence ;
- s'il s'agit d'une recherche de supériorité, d'équivalence ou de non-infériorité ;
- les patients concernés.

33. Essai de supériorité : le nouveau DM est supposé plus efficace que le traitement de contrôle. Équivalence : le nouveau DM et le traitement de contrôle sont médicalement équivalents. Non-infériorité : le nouveau DM n'est pas plus mauvais que le traitement de contrôle.

Par exemple « démontrer que l'endoprothèse aortique réduit la mortalité périopératoire par rapport à la chirurgie ouverte chez des patients porteurs d'un anévrisme de l'aorte non rompu de plus de 5 cm de diamètre. »

Le critère de jugement principal

Dans tous les cas, l'identification d'un seul critère de jugement principal est proposée en conformité à l'objectif principal de l'étude. Il doit être défini avant l'élaboration du protocole (23) et doit permettre de **quantifier l'effet thérapeutique** du nouveau DM **par rapport au traitement de contrôle**.

Le choix du critère de jugement dépend de la pathologie traitée et de l'action clinique du nouveau DM et du traitement de contrôle. Pour obtenir une démonstration valable du bénéfice clinique du nouveau DM, le critère de jugement principal doit être **clinique** (à chaque fois que cela est possible), **pertinent et validé**.

Un **critère intermédiaire** est validé si la littérature fournit la preuve de la **corrélation étroite entre ce dernier et un critère clinique robuste**, comme par exemple le taux d'hémoglobine glycosylée et la survenue des complications dégénératives chez le diabétique. À l'inverse, la « perte tardive » est un critère intermédiaire angiographique souvent utilisé dans les essais pour les nouvelles endoprothèses vasculaires, qui n'a pas fait la preuve de la démonstration formelle d'une corrélation étroite entre celui-ci et la survenue d'événements cliniques pertinents, comme l'infarctus du myocarde ou une récurrence de l'angor imposant une revascularisation.

Les caractéristiques des critères de jugement pouvant être utilisés dans les différents essais, se résument de la façon suivante :

- la réduction de la mortalité à court, moyen ou long terme ;
- la réduction ou l'amélioration de la morbidité : infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, douleur, cicatrisation, etc. ;
- l'amélioration du handicap ;
- la réduction des complications ou événements indésirables de la technique ou de l'acte opératoire : nombre de séjours, infections, hémorragies, réinterventions, etc. ;
- l'impact sur l'organisation des soins : réduction de la durée de séjour, diminution de la consommation des produits de santé ou diminution du nombre d'actes, etc.

Les critères d'inclusion et de non-inclusion

La population étudiée doit correspondre aux patients auxquels ce nouveau DM est destiné en **pratique courante**. Les critères d'éligibilité reposent non seulement sur la précision des **formes cliniques de la pathologie** mais également sur les **caractéristiques des patients** : âge, sexe et comorbidités.

Les patients inclus dans l'essai doivent être suffisamment homogènes pour ne pas augmenter la variabilité et avoir une trop grande influence sur le résultat de l'essai. Les études déjà effectuées doivent aider à la description des critères d'inclusion et de non-inclusion de l'essai.

Les critères d'éligibilité doivent correspondre aux mêmes indications que la stratégie de référence et les patients susceptibles de participer à l'essai doivent être justiciables de l'un et l'autre des traitements à comparer.

Enfin les formes cliniques de la pathologie doivent être suffisamment fréquentes pour permettre un recrutement des patients dans un délai réaliste.

Le choix du traitement de contrôle

Il s'agit de la ou des stratégies ou du traitement de référence pouvant être soit un **autre DM**, soit un **médicament**, soit une **intervention chirurgicale**, soit une autre prise en charge (kinésithérapie, soins infirmiers).

La stratégie de référence repose sur des **données de la littérature** solides. En l'absence de preuves scientifiques valables, la stratégie de référence est définie comme celle utilisée en routine après avis d'experts. Cette stratégie de référence devrait être celle qui est censée, en l'absence du nouveau DM, donner les **meilleurs résultats** chez les patients éligibles dans l'essai.

Le dernier point important consiste à préciser la **place du traitement de contrôle dans la stratégie thérapeutique**. Cette précision a le mérite de renforcer l'intérêt de mener à bien cet essai pour assurer la démonstration du bénéfice clinique potentiel du nouveau DM dans la prise en charge des patients atteints de la pathologie concernée.

Le choix de mener un essai de supériorité, d'équivalence ou de non-infériorité tient compte à la fois de l'existence d'un traitement de contrôle et de l'apport supposé du nouveau DM en termes d'efficacité par rapport à ce contrôle.

Le choix des centres investigateurs

Les essais sont préférentiellement **multicentriques**. L'objectif est double, faciliter :

- le recrutement des patients afin d'obtenir une période d'inclusion la plus brève possible (23) ;
- l'extrapolation des résultats de l'étude. En effet, les différentes équipes participant à l'essai peuvent être plus représentatives d'une certaine variabilité des pratiques médicales.

Les équipes susceptibles de participer à un essai multicentrique doivent maîtriser la technique d'implantation ou l'intervention chirurgicale (23). Au moment de l'élaboration du protocole, un véritable **cahier des charges** est proposé pour l'**éligibilité** des équipes pouvant participer à l'essai. Le cahier des charges comprend la standardisation de la technique d'implantation, l'expérience de l'équipe médicale, le plateau technique nécessaire et le contrôle de qualité des données médicales.

Dans le cas de la pratique d'actes et de la prescription de certains DM nécessitant un encadrement spécifique pour des raisons de santé publique ou susceptibles d'entraîner des dépenses injustifiées³⁴, des règles fixées par arrêté conjoint des ministres chargés

34. Article L. 1151-1 du Code de la santé publique

de la santé et de la sécurité sociale, après avis de la HAS, pourront être appliquées. Ces règles concernent notamment la **formation** et la **qualification** des professionnels et les conditions techniques de réalisation. L'utilisation de ces DM et la pratique de ces actes pourront être limitées pendant une **période donnée à certains établissements de santé** (24).

Le calcul du nombre de sujets nécessaires

L'estimation *a priori* du nombre de patients à inclure est indispensable. La taille de l'effectif dépend de deux paramètres : l'importance de l'effet thérapeutique et la prévalence de l'événement recherché. En effet, plus l'effet thérapeutique est important, moins le nombre de patients nécessaires pour mettre en évidence une différence est grand. À l'opposé, pour des événements rares, l'effectif est important.

Compte tenu des spécificités du DM, il peut arriver parfois que le recrutement des patients soit limité. Dans ce cas, il peut être intéressant de mettre en place des **études multicentriques internationales** et souligner le rôle d'accompagnement des agences d'évaluation.

La gestion des écarts au protocole et des valeurs manquantes

Il peut y avoir un biais au niveau du suivi. Ceci va se traduire par une différence au niveau des « sorties » d'étude avec notamment les arrêts de traitement, les perdus de vue ou le recours aux traitements concomitants.

Les « sorties » d'étude peuvent être causées par des événements indésirables ou une inefficacité thérapeutique. Les conséquences peuvent être de faire disparaître l'effet du traitement ou à l'inverse, de faire apparaître une fausse différence.

Le plan expérimental est conçu afin que les perdus de vue ou les abandons de traitement soient le moins nombreux possible. Le fabricant, en collaboration avec les investigateurs, met en œuvre tous les moyens pour **limiter le nombre de perdus de vue**.

Ces différents points doivent être systématiquement abordés et les **questions doivent être posées au moment de la construction de tout essai de démonstration du bénéfice clinique** d'un nouveau DM. Cette **démarche systématique** permet d'élaborer l'essai qui valorisera au mieux le nouveau DM. En effet, elle peut notamment permettre l'élaboration de l'essai optimal qui s'adaptera aux spécificités du DM. Il est possible que cet essai, compte tenu des **spécificités du DM**, ne puisse pas être contrôlé randomisé ; la démarche systématique permet alors d'**expliquer les options choisies pour lesquelles les interprétations tiendront compte des biais éventuels** (19).

4.2. Stratégie du développement clinique

Il est essentiel d'avoir une **vision stratégique et anticipative** lors de la conception du plan de développement clinique. Il s'agit de prévoir dès le départ les éléments qui valoriseront le DM jusqu'à sa mise à disposition auprès du patient. Cette démarche permet au porteur de projet de **gagner du temps** en évitant par exemple de devoir

commencer un nouvel essai, celui mis en place pour l'obtention du marquage CE (données de sécurité et de performance) ne démontrant pas nécessairement les bénéfices cliniques d'un point de vue stratégie thérapeutique.

Si par exemple le remboursement du dispositif est envisagé en France, il serait alors opportun de prendre en compte, en amont de la mise en place des essais cliniques en vue de l'obtention du marquage CE, les exigences cliniques qui seront demandées par la HAS afin de les anticiper. Les études obtenues pourront alors servir tout au long du circuit de mise à disposition (Figure 8).

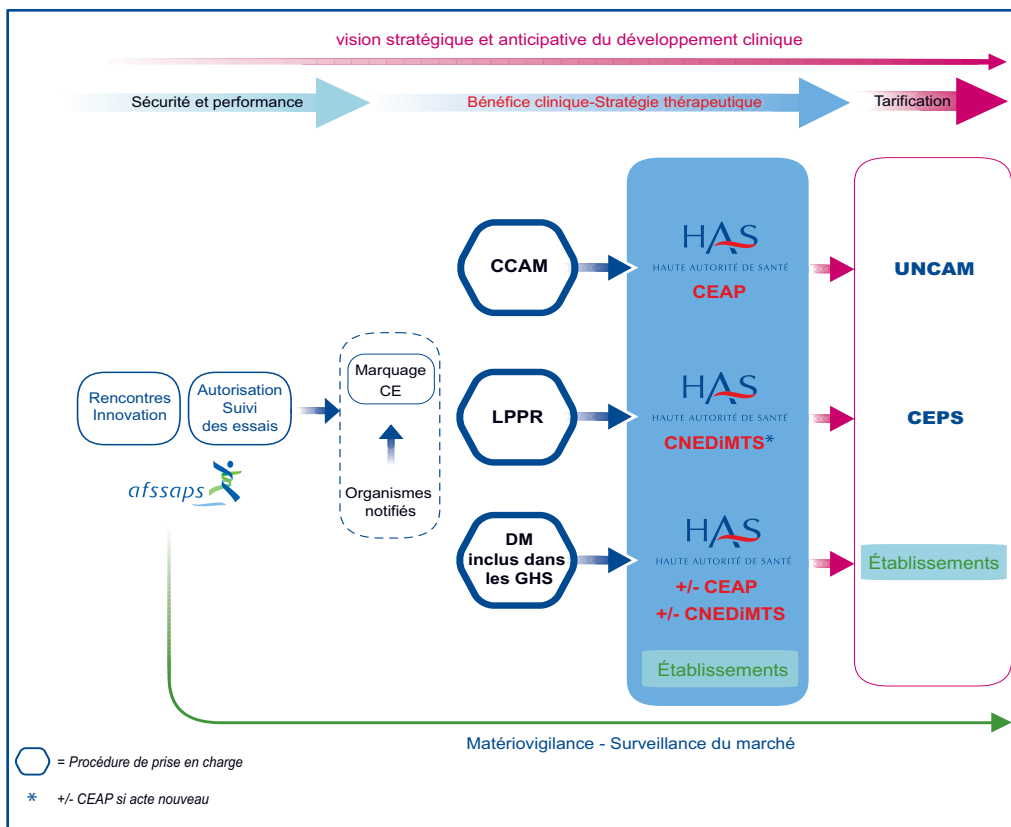


Figure 8. Circuit du DM en fonction de la procédure de prise en charge dans le système de santé français (hors générique)

Dans le cas d'un **DM innovant**, en termes de stratégie de développement clinique, il est à noter :

- la **mise en place par la HAS** d'une évaluation permettant un accès rapide aux technologies innovantes (25) ;

La HAS a mis en place un processus spécifique ayant quatre objectifs prioritaires **dans l'intérêt du patient** : repérer les innovations potentielles majeures, favoriser le recueil de données pertinentes grâce à des **contacts précoces en vue d'une consultation scientifique**, évaluer ces innovations sans retard et enfin, accompagner leur introduction dans le système de soins.

Le DM réellement innovant peut ainsi être mis à disposition du patient en limitant la prise de risque par une évaluation dès la première période de mise à disposition.

- la **mise en place par l’Afssaps**³⁵ d’une structure d’accueil et d’accompagnement de l’innovation.

Cette structure est composée d’un référent innovation et d’un réseau d’innovation interne multidisciplinaire.

4.3. Suivi clinique après CE et/ou après prise en charge par l’Assurance maladie

► Le suivi clinique après le marquage CE

Le concept de suivi clinique post-CE a été introduit par la directive 2007/47/CE qui pose le **principe d’une collecte de données cliniques pendant la commercialisation** pour confirmer les performances et la sécurité d’utilisation, sauf à pouvoir justifier, dans le dossier de marquage CE, que cela n’est pas nécessaire.

L’Afssaps peut intervenir à tout moment **de la vie du dispositif par une évaluation des bénéfiques et des risques** dans le cadre de la matériovigilance³⁶ et de la surveillance du marché *a posteriori* (10).

En ce qui concerne la surveillance du marché, l’Afssaps contrôle les conditions de mise sur le marché des DM et s’assure de la conformité à la réglementation des dispositifs déclarés par le fabricant. Elle organise à son initiative ou sur saisine du ministère de la Santé la mise en œuvre d’actions permanentes, d’enquêtes ponctuelles et de programmes thématiques décidés annuellement.

Ces opérations de **contrôle du marché et d’évaluation** n’ont pas pour objectif de déterminer les performances des dispositifs, ce qui est de la responsabilité de l’industriel, mais de **mettre en évidence une éventuelle non-conformité aux performances annoncées** et/ou à l’état de l’art.

Ces opérations peuvent aboutir à des **demandes de mise en conformité, à des recommandations ou des restrictions d’utilisation, ou à des arrêts de mise sur le marché.**

► Les études demandées par la CNEDiMTS après prise en charge par l’Assurance maladie

L’avis rendu lors de la première inscription³⁷ peut comporter une demande d’études complémentaires **nécessaires** à l’évaluation du service rendu, ou de l’amélioration, qui **devront être fournies** à l’occasion du renouvellement d’inscription.

35. Afssaps, accompagnement de l’innovation : <http://www.afssaps.fr/Activites/Accompagnement-de-l-innovation/Afssaps-et-innovation/>

36. Article R. 5212-1 du Code de la santé publique et suivants

37. Article R. 165-11-1 du Code de la sécurité sociale

Les **études demandées après inscription sur la LPPR** concernent les **DM inscrits sous nom de marque**.

Elles permettent de répondre à des questions restées sans réponse lors de l'évaluation faite par la CNEDiMTS, concernant l'opportunité et/ou les modalités de la prise en charge du DM par la collectivité en pratique. Ces questions peuvent concerner :

- un besoin de données cliniques supplémentaires ;
- une estimation des performances cliniques des dispositifs dans leurs conditions réelles d'utilisation (si incertitudes constatées) ;
- une connaissance des modalités d'utilisation et une vérification de leur adéquation à celles préconisées dans les avis de la CNEDiMTS ;
- un besoin de données médico-économiques.

Lors du renouvellement d'inscription, l'analyse des résultats apporte des éléments d'information pour l'évaluation par la CNEDiMTS du service rendu (SR) par le dispositif. Les données apportées par ces études sont également d'une importance déterminante pour l'appréciation de l'amélioration du service rendu (ASR) apportée par le DM aussi évalué lors de la demande de réinscription.

Les demandes d'études post-inscription par la CNEDiMTS font en général l'objet d'une **clause conventionnelle entre le CEPS et l'entreprise**.

En cas de demande d'étude post-inscription par la CNEDiMTS, cette dernière donne un avis sur la composition du comité scientifique ainsi que sur la méthodologie envisagée.

Dans le cadre des **DM innovants**, la CNEDiMTS peut recommander un remboursement pour une période transitoire dans un premier temps, en encadrant la prescription et en **conditionnant la prise en charge à la mise en place immédiate d'études cliniques complémentaires dans des centres sélectionnés**. L'analyse de ces études complémentaires sera, dans ce cas, déterminante lors de la réévaluation par la CNEDiMTS à l'issue d'une première mise à disposition du DM innovant.

Les enjeux du développement clinique

Principes méthodologiques appliqués aux DM

- Des règles relatives aux étapes du développement clinique existent dans le cadre du marquage CE.
- Les étapes clés du développement clinique sont les **études de faisabilité** puis les études de **démonstration du bénéfice clinique** ; elles doivent être conçues le plus **précocement** possible au moment de la phase préclinique.
- Un **recueil des données cliniques dès le premier patient** doit être mis en place et un protocole doit être rédigé afin de garantir la qualité de ce recueil. Le type d'étude le plus convaincant pour démontrer la supériorité clinique d'un nouveau DM est l'**essai contrôlé randomisé**.

... / ...

Les enjeux du développement clinique (suite et fin)

- Différents points doivent être systématiquement abordés et les **questions doivent être posées au moment de la construction de tout essai de démonstration du bénéfice clinique** d'un nouveau DM. Cette démarche systématique permet d'élaborer l'essai qui valorisera au mieux le nouveau DM.
- Il est possible que cet essai, compte tenu des **spécificités du DM**, ne puisse pas être contrôlé randomisé ; la démarche systématique permet alors d'**expliquer les options choisies** pour lesquelles les **interprétations tiendront compte des biais** éventuels.
- L'**objectif principal** est essentiel à définir **avant l'élaboration du protocole**, il doit être **unique**, sa formulation **claire, précise**.
- Le **critère de jugement principal** doit être **unique, pertinent cliniquement, validé**.
- Les **essais multicentriques** facilitent l'extrapolation des résultats.

Stratégie du développement clinique

- Importance d'avoir une **vision stratégique et anticipative** lors de la conception du plan de développement clinique.
- Cas de l'innovation : existence d'un processus spécifique **à la HAS** et d'une **structure d'accueil et d'accompagnement de l'innovation à l'Afssaps** pour soutenir les DM innovants.

Suivi clinique après CE et/ou prise en charge par l'Assurance maladie

- Renforcement du suivi clinique après commercialisation dans le cadre du marquage CE.
- Suivi par l'Afssaps dans le cadre de la **matérovigilance** et de la **surveillance du marché a posteriori** du marquage CE.
- Possibilité de demande d'études post-inscription par la CNEDIMTS pour le renouvellement d'inscription du DM.

Conclusion

Ce document marque la volonté de la HAS de poursuivre son objectif d'amélioration de la qualité en santé au bénéfice du patient. Ce bilan et ces retours d'expérience de la HAS sont mis au service des chercheurs et professionnels de santé qui participent au développement des dispositifs médicaux.

Ce guide formalise une démarche proactive d'accompagnement de chercheurs et/ou de très petites entreprises porteurs de projets. La HAS souhaite s'inscrire ainsi dans une dynamique constructive de valorisation de l'évaluation du dispositif médical en favorisant le développement clinique et la mise à disposition sans délais pour les patients des technologies médicales efficaces et efficientes.

Annexe 1. Méthode de travail

Sources d'informations

Sources principales :

- The *Cochrane Library* (Royaume-Uni) ;
- *National Guideline Clearinghouse* (États-Unis) ;
- *HTA Database (International Network of Agencies for Health Technology Assessment - INAHTA)* ;
- bibliothèque médicale A.F. Lemanissier (France) ;
- CISMéF Bonnes Pratiques (France) ;
- *CMA Infobase - Clinical Practice Guidelines* (Canada) ;
- *National Library for Health - Guidelines Finder* (Royaume-Uni).

Autres sources:

- sites des ministères de santé internationaux ;
- sites d'évaluation et de régulation des dispositifs et/ou des médicaments (ex. : FDA, PMDA, MHRA) ;
- sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;
- bibliographie des articles et documents sélectionnés.

Stratégie de recherche

La stratégie documentaire a consisté à identifier des recommandations et documents parus entre 1999 et 2009 sur les thèmes de la mise sur le marché des dispositifs médicaux et du parcours d'un DM dans le système de santé.

Cette recherche s'est poursuivie par :

- une veille systématique, jusqu'au 31 octobre 2009, des revues suivantes : *British Medical Journal* (BMJ), *Journal of the American Medical Association* (JAMA), *The Lancet*, *The New England Journal of Medicine*, la presse quotidienne médicale et paramédicale et l'Agence Presse Médicale (APM) ;
- ainsi que par des mises à jour de la recherche sur les sites d'intérêt en utilisant la même stratégie.

La dernière mise à jour a été réalisée en octobre 2009.

Il n'a pas été trouvé de **document synthétique et pratique du parcours à suivre pour mettre à disposition un dispositif médical**. Des documents parcellaires sont en général émis par des institutions différentes au sein d'un même pays. Ils font donc référence à une partie du parcours à suivre et non à un *continuum* de mise à disposition du DM.

Annexe 2. Bibliographie

1. Haut Conseil pour l'avenir de l'Assurance maladie. Note sur les dispositifs médicaux. Paris: HCAAM; 2008.
2. Feldman MD, Petersen AJ, Karliner LS, Tice JA. Who is responsible for evaluating the safety and effectiveness of medical devices? The role of independent technology assessment. *J Gen Intern Med* 2007;23(Suppl 1):57-63.
3. Vaulont C, Vielfaure N, Rigollot N, Guérin A, Courtois J, Poiteau P. Les dispositifs médicaux : situation et évolution en 2007. *Point de Repère* 2008;15.
4. Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés. Analyse des dépenses de la LPP. Une étude inédite de l'Assurance maladie sur les dispositifs médicaux. Paris: CNAMTS; 2007.
5. Plumb J, Campbell B, Lyratzopoulos G. How guidance on the use of interventional procedures is produced in different countries. An international survey. *Int J Technol Assess Health Care* 2009;25(2):124-33.
6. Organisation de coopération et de développement économiques. Le projet de l'OCDE sur la santé. Technologies de la santé et prise de décision. Paris: OCDE; 2005.
7. Haute Autorité de Santé. Projet 2009-2011. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2009.
8. European Commission. Borderline products, drug-delivery products and medical devices incorporating, as an integral part, an ancillary medicinal substance or an ancillary human blood derivative. Brussels: EC; 2009.
9. European Commission. Manual on borderline and classification in the community regulatory framework for medical devices. Brussels: EC; 2008.
10. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Guide, non opposable, à l'attention des porteurs de projet. « Développement et marquage CE d'un dispositif médical : information de base ». Saint-Denis: Afssaps; 2009.
11. Laboratoire national de métrologie et d'essais, Groupement des laboratoires d'essais des matériels de technique médicale. Marquage CE des dispositifs médicaux. Mode d'emploi. Paris: LNE/G-MED; 2005.
12. European Commission. Medical devices: guidance document MEDDEV 2.4/1 Rev.8. Part 1. Guidelines for the classification of medical devices. Bruxelles: EC; 2001.
13. Directive 2007/47/CE du Parlement européen et du Conseil du 5 septembre 2007 modifiant la directive 90/385/CEE du Conseil concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs, la directive 93/42/CEE du Conseil relative aux dispositifs médicaux et la directive 98/8/CE concernant la mise sur le marché des produits biocides. *J Officiel Union européenne* 2007;L 247:21-55.
14. Ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes handicapées. Mise en place et fonctionnement des Comedims en 2001. Paris: Ministère de la Santé; 2003.
15. Haute Autorité de Santé. Commission d'évaluation des produits et prestations mentionnés à l'article L. 165-1. Règlement intérieur. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2005.
16. Haute Autorité de Santé. Guide pour le dossier de demande d'inscription, de modification des conditions d'inscription et de renouvellement d'inscription d'un produit inscrit sous le nom de marque sur la liste prévue à l'article L. 165-1 par la commission d'évaluation des produits et prestations. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2009.

17. Comité économique des produits de santé. Rapport d'activité 2007. Paris: CEPS; 2008.
18. Belgian Health Care Knowledge Centre. Search for evidence & critical appraisal. Health technology assessment (HTA). Brussels: KCE Process notes; 2007.
19. National Institute for Health and Clinical Excellence. Single technology appraisal (STA). Specification for manufacturer/sponsor submission of evidence. Update to reflect the new guide to the methods of technology appraisals. London: NICE; 2008.
20. Bernard A, Vicaut E. Dispositif médicaux. Première partie : de quels types d'études avons-nous besoin ? Médecine 2008;4(10):464-7.
21. Bernard A, Vicaut E. Dispositif médicaux. 2^e partie : lecture critique des essais. Médecine 2009;5(1):34-7.
22. Australian Medical Devices Guidelines. Clinical evidence requirements for inclusion of medical devices in the Australian register of therapeutic goods. Woden: AMD; 2003.
23. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. EC Medical devices directives. Guidance notes for manufacturers on statistical considerations for clinical investigations of medical devices. London: MHRA; 2008.
24. Projet de loi portant réforme de l'hôpital et relatif aux patients, à la santé et aux territoires, (urgence déclarée). Paris: Assemblée nationale; 2008.
25. Haute Autorité de Santé. Comment repérer et évaluer l'innovation porteuse de progrès ? Lettre Info HAS 2007;Mars/Avril(6):1-5.

Participants

Pilotage du projet :

Ce document a été rédigé par Agnès Cudennec, chargée de projet avec la participation de Laurence Matheron, chef de projet de la HAS, sous la direction de Catherine Denis, chef de service et de Corinne Collignon et Hubert Galmiche, adjoints au chef de service.

La recherche et la gestion documentaire ont été effectuées par Aurélien Dancoisne, documentaliste, Laurence Frigère, assistante-documentaliste, la maquette et le graphisme ont été réalisés par Valérie Combe sous la direction de Frédérique Pagès, responsable du service documentation et information des publics.

L'organisation des réunions et le travail de secrétariat ont été réalisés par Hélène de Turckheim, assistante de gestion et Patricia Roussel, secrétaire de direction.

L'Afssaps a participé à la rédaction concernant ses missions.

Une relecture a été effectuée par les membres de la CNEDiMTS, l'APPAMED, le SNITEM, vingt petites entreprises choisies sur proposition de l'APPAMED et du SNITEM.

Le document a été validé par le bureau de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS) : Jean-Michel Dubernard (Président), Alain Bernard et François Parquin (Vice-présidents).

Vos contacts sur les dossiers sont les chefs de projets de la HAS :

Romain Aubourg	Anne-Sophie Grenouilleau	Estelle Piotto-Peylan
Sandrine Bouché	Anne Lesquelen	Emmanuelle Shapiro
Nathalie Caparros-Euzen	Albane Mainguy	Valérie Thieuzard
Muguette Depardon	Laurence Matheron	Michel Vaneau
Emmanuelle Fouteau	Leslie Pibouleau	Élodie Velzenberger

Sous la direction de :

François Meyer, directeur de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

Catherine Denis, chef du service évaluation des dispositifs

Corinne Collignon et Hubert Galmiche, adjoints au chef de service

Les membres de la CNEDiMTS sont :

Jean-Michel DUBERNARD Urologie et transplantation, Alain BERNARD Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire, François PARQUIN Réanimation et pneumologie, Dominique COSTAGLIOLA Méthodologie Statistique, Philippe DEBODINANCE Chirurgie gynécologie, Nathalie ELBAZ Cardiologie Rythmologie, Anne-Florence FAY Ingénierie biomédicale, Bernard FRAYSSE ORL, Pascal GIRAUX Médecine physique et réadaptation, Anne GRUMBLAT Pharmacie hospitalière Jean-Claude GUIMBERTEAU Chirurgie de la main, Bernard GUILLOT Dermatologie, Paul LEGMANN Radiologie, Jacques MACHECOURT Cardiologie interventionnelle, Daniel MAITROT Neurochirurgie, Noël MARTINET Médecine physique et de réadaptation, Christian PARTENSKY Chirurgie digestive, Thierry REIX Chirurgie vasculaire, Alexandre ROCHWERGER Chirurgie orthopédique.

Achévé d'imprimer en décembre 2009
Imprimé par Mozzon S.R.L. – Florence Italie



2, avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00