



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Parcours du dispositif médical en France

Guide pratique

Novembre 2017

Ce document, comme l'ensemble des publications,
est téléchargeable sur www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé – Service Communication - Information
5 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

Sommaire

Abréviations et acronymes	4
Préface	6
Introduction	7
1. Mise sur le marché	8
1.1 Le marquage CE	8
1.2 Missions de l'ANSM	13
2. Démarches en vue d'une prise en charge et d'une tarification en France	16
2.1 Préambule	16
2.2 Les différentes modalités de prise en charge	16
2.3 Évaluation médico-technique de la CNEDiMTS	24
2.4 Évaluation médico-économique de la CEESP	27
2.5 Accompagnements par la HAS	28
2.6 Tarification des dispositifs médicaux inscrits sur la LPPR	30
3. Enjeux du développement clinique	32
3.1 Étapes clés du développement clinique	32
4. Surveillance et suivi clinique post-commercialisation	38
4.1 Surveillance et matériovigilance	38
4.2 Les études post inscription	41
Participants	43
Références bibliographiques	44

Abréviations et acronymes

ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ASA	Amélioration du service attendu
ASR	Amélioration du service rendu
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CEESP	Commission évaluation économique et santé publique
CEPS	Comité économique des produits de santé
CME	Commission médicale d'établissement
CNEDiMTS	Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et technologies de santé
CSP	Code de la santé publique
CSS	Code de la sécurité sociale
CT	Commission de la Transparence
DEMESP	Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique
DM	Dispositif médical
DMDIV	Dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i>
DMI	Dispositif médical implantable
DMIA	Dispositif médical implantable actif
EC	Évaluation clinique
EPI	Étude post inscription
EUDAMED	<i>European Database on Medical Devices</i>
GHS	Groupe homogène de séjour
HAS	Haute Autorité de santé
IC	Investigation clinique
IUD	Système d'identification des dispositifs
IUD-ID	Identifiant unique des dispositifs
IUD-IP	Identifiant de production des dispositifs
LNE/G-Med	Laboratoire national de métrologie et d'essai dans le domaine médical santé
LPPR	Liste des produits et prestations remboursables
ON	Organisme notifié
PLV	Prix limite de vente
PSUR	<i>Periodic Safety Update Report</i>
RCD	Résumé des caractéristiques du dispositif
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
RP	Rencontres précoces
SA	Service attendu
SCAC	Suivi clinique après commercialisation
SEAP	Service d'évaluation des actes professionnels
SED	Service d'évaluation des dispositifs
SEESP	Service évaluation économique et santé publique
SMQ	Système de <i>management</i> de la qualité
SR	Service rendu
TR	Tarif de responsabilité
UE	Union européenne
Uncam	Union nationale des caisses d'Assurance Maladie

Préface

Quelles que soient ses missions (évaluation des technologies de santé, définition des bonnes pratiques professionnelles, certification...) et les publics auxquels elle s'adresse (pouvoirs publics, professionnels du monde de la santé, industriels...), c'est au service des citoyens, des usagers du système de santé, des patients que la Haute Autorité de Santé (HAS) travaille. In fine, dans tout ce que la HAS entreprend, c'est l'utilité pour les bénéficiaires des soins qui guide son action.

La CNEDiMTS est donc tout particulièrement attachée à ce que les patients et les personnes en situation de handicap puissent bénéficier dans les plus courts délais des avancées cliniques et technologiques des Dispositifs Médicaux.

Dans le cadre de ses missions, évaluer la pertinence de la prise en charge d'un Dispositif Médical (DM) par la collectivité, la CNEDiMTS priorise ainsi deux objectifs : favoriser l'accès des patients et des professionnels de santé à une innovation utile et sécurisée.

De fait, il lui apparaît important que les industriels, les chercheurs ou les professionnels de santé porteurs d'un projet, connaissent le parcours du DM en France. Car si le marquage CE d'un DM permet sa libre circulation en Europe, les dispositifs de prise en charge par la collectivité sont spécifiques à chaque état membre.

En sensibilisant ainsi les acteurs aux prérequis réglementaires et aux enjeux d'un développement clinique pertinent, objet de ce document, la CNEDiMTS souhaite s'inscrire dans cette dynamique constructive d'amélioration de l'évaluation des dispositifs. Car si le règlement européen 20175/745 relève les exigences cliniques demandées aux industriels pour l'obtention du marquage CE, il n'en reste pas moins que l'évaluation de la CNEDiMTS se fait selon d'autres critères définis eux par la loi française.

Or si l'ensemble des attentes des différentes étapes du parcours du DM est pris en considération dès le début du développement clinique du DM, temps et ressources seront épargnés au bénéfice de tous, en premier lieu des patients et des personnes en situation de handicap.

Bonne lecture

I ADENOT

Président CNEDiMTS

Introduction

Selon le Comité économique, social et environnemental, en 2015, de 800 000 à 2 000 000 de références de dispositifs médicaux (DM) étaient disponibles en France (1). Ces dispositifs comportent une grande hétérogénéité, tant au niveau de la destination du produit, qu'au niveau du risque qui leur est associé.

Le nombre de DM remboursés est en constante augmentation. En 2015, ils ont été remboursés à hauteur de 8,7 milliards d'euros, avec une augmentation de l'ordre de 2,8 % par rapport à 2014 (2).

Pour autant, un manque de lisibilité du parcours à suivre en France pour mettre à disposition un DM auprès des patients est souvent déploré.

Faciliter l'accès des patients ou des personnes en situation de handicap à ces technologies est une préoccupation majeure pour la HAS. Dans ce contexte, la HAS a mis en œuvre des mesures d'accompagnement des industriels tels les rencontres précoces et rendez pré-dépôts. Ce guide, visant à aider les industriels à mieux comprendre les pré-requis réglementaires et les enjeux d'un développement clinique pertinent, en fait également partie.

L'évolution permanente du secteur imposant une mise à jour régulière des informations, cette version constitue donc la 3ème actualisation du guide pratique des DM par la HAS. Cette actualisation est d'autant plus importante que le règlement européen 2017/745 (3), entré en vigueur le 26 mai 2017, sera d'application obligatoire pour tout nouveau dispositif à partir de mai 2020. Il remplacera les directives relatives aux DM [directive 93/42/CEE (4)] et aux DMIA (dispositifs médicaux implantables actifs) [directive 90/385/CEE (5)]. Il est à noter que le règlement européen 2017/745 relève les exigences cliniques demandées aux industriels pour l'obtention du marquage CE : la démonstration de la conformité avec les exigences générales en matière de sécurité et de performances comprend une évaluation clinique.

L'ensemble des attentes concernant les évaluations cliniques, celles du règlement européen et celles en vue d'une demande de prise en charge par la solidarité nationale, doivent être prises en considération dès le début du développement clinique afin d'épargner du temps, des ressources, et d'apporter l'ensemble des éléments nécessaires aux évaluations successives du dispositif médical.

Ce guide suit le parcours chronologique du développement d'un DM :

- l'évaluation en vue de la **mise sur le marché** ;
- l'évaluation en vue d'une **prise en charge** et les principes de **tarification** en France ;
- un focus sur les enjeux du **développement clinique** avec ses concepts clés en amont de la demande de prise en charge ;
- le **suivi clinique** après la mise sur le marché et après le remboursement.

Le parti pris dans ce guide est de décrire les conditions d'accès au marché telles que prévues dans le règlement 2017/745 entré en vigueur le 26 mai 2017. Pour autant, ce guide ne constitue pas un guide d'application du nouveau règlement européen 2017/745. Il ne reprend qu'une partie de celui-ci pour ce qui concerne le continuum de l'évaluation dans le cycle de vie d'un DM. Les fabricants doivent se saisir dès à présent de ce texte pour préparer leur mise en conformité avec le règlement 2017/745. Des communications tant européennes que nationales viendront les accompagner tout au long de la période transitoire.

1. Mise sur le marché

Avant de s'engager dans le développement d'un produit, il est important de déterminer précisément son statut en s'appuyant sur les définitions réglementaires disponibles (ex. : cosmétique, médicament, dispositif médical (DM¹), tissus ou cellules d'origine animale...). Ce statut conditionnera la réglementation à laquelle le produit devra se conformer.

Le règlement européen 2017/745, qui remplacera définitivement les directives 93/42/CEE (4) et 90/385/CEE (5) en 2020, définit un dispositif médical comme étant « tout instrument, appareil, équipement, logiciel, implant, réactif, matière ou autre article, destiné par le fabricant à être utilisé, seul ou en association, chez l'homme pour l'une ou plusieurs des fins médicales précises suivantes :

- diagnostic, prévention, contrôle, prédiction, pronostic, traitement ou atténuation d'une maladie ;
- diagnostic, contrôle, traitement, atténuation d'une blessure ou d'un handicap ou compensation de ceux-ci ;
- investigation, remplacement ou modification d'une structure ou fonction anatomique ou d'un processus ou état physiologique ou pathologique ;
- communication d'informations au moyen d'un examen *in vitro* d'échantillons provenant du corps humain, y compris les dons d'organes, de sang et de tissus ;

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. »

Cette définition souligne à nouveau l'**importante hétérogénéité** du secteur du DM comportant des dispositifs aussi divers que des pansements, des lunettes de vue, des stimulateurs cardiaques ou des appareils d'imagerie médicale.

Changements apportés par le règlement :

La définition d'un DM inscrite dans le règlement 2017/745 a été élargie par rapport aux directives antérieures sur les DM et intègre explicitement la finalité médicale.

Le champ d'application du règlement a été précisé. Il couvre, outre les DM, leurs accessoires et des produits sans finalité médicale, notamment à finalité esthétique, listés à l'annexe XVI du règlement.

À noter :

Le règlement européen 2017/745 sera d'application obligatoire le 26 mai 2020 et les directives 93/42/CEE et 90/385/CEE seront abrogées à l'exception de quelques dispositions. Une période de transition est instaurée jusqu'à cette date, les fabricants peuvent ainsi choisir une procédure de marquage CE selon les directives 93/42/CEE et 90/385/CEE ou le règlement 2017/745. Les certificats délivrés au titre des directives par un organisme notifié resteront valables jusqu'à la fin de leur période de validité, au maximum 5 ans après leur délivrance et au plus tard le 27 mai 2024. Les dispositifs pourront continuer à être mis à disposition sur le marché ou mis en service jusqu'au 27 mai 2025.

1.1 Le marquage CE

Afin d'être commercialisé sur le marché européen, un DM doit être **conforme aux exigences générales en matière de sécurité et de performances** qui lui sont applicables. Ces exigences dépendent de différents critères dont la destination du DM et sa classe de risque. Elles sont énoncées dans l'annexe I du règlement 2017/745 pour les DM et DM implantables actifs (DMIA). Les DM de diagnostic *in vitro* (DMDIV) sont encadrés par le règlement 2017/746 (6); les éléments spécifiques à ce règlement ne seront pas abordés dans ce guide.

¹ Pour simplifier la lecture de ce guide, la notion de DM intègre les dispositifs médicaux implantables actifs (DMIA)

C'est à un **organisme notifié**² (ON) **choisi par le fabricant** que revient la mission de conduire l'évaluation³ de cette conformité (à l'exception de certains DM de classe I où cette responsabilité est reportée sur le fabricant). Une fois la conformité démontrée, les fabricants peuvent établir la déclaration de conformité UE et apposer le marquage de conformité CE.

Les DM peuvent être mis sur le marché uniquement si le **marquage CE a été préalablement apposé sous la responsabilité du fabricant**⁴ (les DM destinés à des investigations cliniques ou les DM « sur mesure » ne sont pas concernés) et que ce dernier a rédigé la **déclaration de conformité UE**⁵.

À noter :

Chaque pays de l'UE possède une ou plusieurs autorités compétentes pour la sécurité des produits de santé. En France, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) est en charge de la surveillance du marché des dispositifs et est responsable de la désignation sur son territoire et du contrôle des organismes notifiés. Plusieurs ON peuvent être désignés dans un même pays ; ces ON peuvent avoir des domaines de compétence spécifiques.

Un fabricant est libre de choisir l'ON qu'il souhaite, à condition que le DM à évaluer entre dans le champ de compétences de l'organisme.

Changements apportés par le règlement :

Les organismes notifiés seront désignés sur la base de critères renforcés notamment en matière de compétence clinique avec évaluation conjointe de plusieurs experts européens.

► Classe de risque du dispositif

Déterminer la classe de risque d'un DM est primordial. Elle conditionnera les démarches à réaliser pour l'obtention du marquage CE, notamment le choix de la procédure d'évaluation ainsi que les exigences cliniques requises.

Les DM sont répartis en quatre classes : classe I, classe IIa, classe IIb et classe III⁶ en fonction de leur **niveau de risque** (Tableau 1).

Tableau 1. Classification des dispositifs médicaux en fonction du risque⁷

Classe	Niveau de risque
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

Les règles à suivre pour déterminer la classe du DM sont énoncées dans l'annexe VIII du règlement 2017/745 et prennent 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 concernée.

Les DM de classe I non stériles ou n'ayant pas de fonction de mesurage sont autocertifiés par le fabricant. Pour les autres dispositifs, l'intervention d'un organisme notifié est systématique pour le processus de certification CE.

Changements apportés par le règlement :

Le nombre de règles et de critères de classification a été étendu (22 règles et 80 critères se substituent aux 18 règles et 56 critères).

Par exemple, les logiciels font l'objet d'une règle de classification.

² Articles 35 à 50 du règlement européen 2017/745

³ Articles 52 à 55 du règlement européen 2017/745

⁴ Articles 20 et 56 du règlement européen 2017/745

⁵ Article 19 du règlement européen 2017/745

⁶ Règles de classification définies dans l'annexe VIII du règlement européen 2017/745.

⁷ Article 51 du règlement européen 2017/745

► Identification du dispositif

Changements apportés par le règlement :

Cette section complète est une nouveauté du règlement.

L'identification et la traçabilité des DM sont renforcées par la création d'un système d'identification unique des dispositifs (système IUD). Chaque DM aura un identifiant unique et le cas échéant, pour chaque conditionnement. L'IUD est composé d'un :

- **identifiant unique des dispositifs (IUD-ID)** propre à un modèle de dispositif
- **identifiant production IUD (IUD-IP)** propre à l'unité de production du DM

À noter :

L'apposition, sur l'étiquette et sur tous les niveaux de conditionnement supérieurs, des supports d'IUD rentrera en vigueur à différentes dates, en fonction de la classe de risque :

- DM implantables et classe III : 26 mai 2021
- Classes IIa et IIb : 26 mai 2023
- Classe I : 26 mai 2025

Pour les DM réutilisables, le support IUD doit être apposé sur le dispositif lui-même.

Les fabricants sont responsables de l'introduction initiale et de la mise à jour des données d'identification et des autres éléments de données concernant le dispositif dans la base de données IUD⁸.

► Choix de la procédure d'évaluation

Les procédures d'évaluation pour l'obtention du marquage CE varient **en fonction de la classe de risque et de spécificités propres** à certains dispositifs. Ces procédures intègrent à la fois l'audit du système de management de la qualité (SMQ) du fabricant (à l'exception de certains dispositifs de classe I) et un contrôle de la documentation technique (DT) des dispositifs par l'ON (Cf. figure 1).

Deux méthodes d'évaluation du SMQ (SMQ1 et SMQ2) sont possibles. L'article 52 du règlement 2017/745 précise d'avantage ces procédures.

⁸ Annexe III, Partie C - Article 5.2 du règlement européen 2017/745

	I	I*	IIa	IIb	IIb ^y	III
Documentation technique (DT)	Annexes II et III					
Évaluation de la DT	NA		Annexes IX (chap.2) sur au moins un DM de la même catégorie		Annexes IX (chap.2) sur tous les DM de la même catégorie	
SMQ 1 au choix	NA	Annexes IX (certaines sections)	Annexes IX (chap.1 et 3) sur au moins un DM de la même catégorie			
SMQ 2	NA	Annexes XI (partie A)	Annexes XI (sections 10 ou 18)	Annexes X et XI		

Cette figure concerne les dispositifs appartenant aux classes I à III, autres que les dispositifs sur mesure ou faisant l'objet d'investigations.
SMQ : système de management de la qualité.
 I* : DM de classe I stérile, ayant une fonction de mesure ou DM chirurgical réutilisable.
 IIb^y : DM de classe IIb ne figurant pas dans la liste de l'article 52.4 du règlement CE 2017/745.
 NA : non applicable

Figure 1. Procédures d'évaluation de la conformité en fonction de la classe du dispositif médical

Pour les DM ne faisant pas l'objet de normes harmonisées ou dont les normes existantes sont insuffisantes ou en cas de préoccupation de santé publique, la Commission européenne pourra définir des spécifications communes à ces dispositifs. Ces spécifications pourront définir des exigences complémentaires en termes de sécurité, de performance, de documentation technique, d'évaluation clinique, de SCAC ou d'investigations cliniques⁹.

Changements apportés par le règlement :

Les éléments constitutifs de la documentation technique sont précisés (cf. Annexe II du règlement 2017/745). De plus, le système de management de la qualité intègre désormais **l'évaluation clinique et le suivi clinique après commercialisation (SCAC)**. Un plan d'évaluation clinique doit être constitué préalablement à l'évaluation clinique (cf. Annexe XIV – 1a du règlement 2017/745).

Des spécifications communes définissant des exigences complémentaires pourront être mises en place pour certains dispositifs.

► Exigences cliniques pour le marquage CE

Le règlement 2017/745 renforce les exigences de l'évaluation clinique (EC). Elle comprend notamment la **phase de collecte des données cliniques** déjà disponibles dans la littérature mais également la **mise en place des éventuelles investigations cliniques** (également nommées essais cliniques) nécessaires. Dans un nombre restreint de situations, il est possible de faire appel à la notion « d'équivalence »¹⁰.

⁹ Article 9 du règlement européen 2017/745

¹⁰ Article 61 du règlement européen 2017/745

► Évaluation clinique

Il appartient au fabricant de planifier, réaliser et documenter une évaluation clinique. Il **précise et justifie le niveau de preuve clinique nécessaire** pour démontrer la conformité aux exigences de sécurité et performance du règlement qui dépendent des caractéristiques et de la destination du dispositif.

L'évaluation clinique du DM doit suivre une procédure définie et méthodologiquement fondée sur une **évaluation critique des publications scientifiques pertinentes, des résultats de toutes les investigations cliniques disponibles** ainsi que la **prise en compte des alternatives** actuellement disponibles.

Le règlement 2017/745 exige du fabricant un **plan de surveillance après commercialisation** afin de permettre l'actualisation des connaissances sur le DM, tout au long du cycle de vie de celui-ci. Ce plan de surveillance doit notamment intégrer un **suivi clinique après commercialisation (SCAC)** qui correspond à un processus continu de mise à jour de l'évaluation clinique *via* lequel le fabricant collecte et évalue de manière proactive les données cliniques (déjà obligatoire depuis mars 2010).

Pour certains DM (*cf.* ci-dessous), la réalisation d'une investigation clinique sera nécessaire pour obtenir le marquage CE.

► Investigation clinique

Le règlement 2017/745 précise que, dans le cas des dispositifs implantables et des dispositifs de classe III, des investigations cliniques (IC) **doivent être conduites, sauf si les trois critères suivants sont respectés** :

- le dispositif a été conçu en modifiant un dispositif déjà commercialisé **par le même fabricant** ;
- l'équivalence avec ce dispositif est démontrée et approuvée par l'ON ;
- l'évaluation clinique du dispositif actuellement commercialisé suffit à démontrer la conformité du dispositif modifié avec les exigences pertinentes en matière de sécurité et de performance.

Exceptions supplémentaires :

Le fabricant d'un DM pour lequel il a été démontré **l'équivalence** à un dispositif déjà commercialisé et **non fabriqué par lui**, peut également se fonder sur les 3 critères cités précédemment pour ne pas conduire d'investigation clinique, pour autant que les conditions suivantes soient également remplies :

- les deux fabricants ont conclu un contrat qui accorde explicitement au fabricant du second dispositif un accès total et permanent à la documentation technique, et
- l'évaluation clinique d'origine a été effectuée conformément aux exigences du présent règlement, et le fabricant du second dispositif en apporte la preuve manifeste à l'organisme notifié.

À noter :

Alors que les investigations cliniques mises en place pour l'obtention du marquage CE sont principalement réalisées en vue de démontrer les performances et la sécurité d'un dispositif, les investigations cliniques attendues pour le remboursement et la tarification doivent également répondre à la question de la place du dispositif dans l'arsenal disponible (thérapeutique, diagnostic ou de compensation du handicap). Afin de gagner du temps, il est donc important pour un industriel d'anticiper dans son programme de développement clinique, en amont de la mise sur le marché, les attentes pour:

- l'obtention du marquage CE ;
- l'accès au remboursement, le cas échéant.

► Notion d'équivalence

Il est important de bien comprendre la notion de **dispositif équivalent** par rapport à un autre dispositif. En effet, deux dispositifs sont considérés comme équivalents s'il est possible de vérifier à la fois¹¹ :

- l'équivalence **clinique** (destination, localisation, population...);
- l'équivalence **technique** (spécifications, propriétés, installation...);
- l'équivalence **biologique** (biocompatibilité, tissus, matériaux...).

Les caractéristiques énumérées ci-dessus doivent être similaires au point qu'il n'y aurait pas de différence cliniquement significative en ce qui concerne la sécurité et les performances cliniques du dispositif. Les questions d'équivalence s'appuient sur une justification scientifique appropriée. Il doit être démontré clairement que les fabricants ont un **accès suffisant aux données relatives aux dispositifs** qu'ils considèrent comme équivalents pour justifier leurs allégations d'équivalence.

Changements apportés par le règlement :

L'évaluation clinique est l'un des éléments qui a été le plus remanié dans le règlement.

Les exigences liées aux investigations cliniques sont maintenant plus précises *via* l'article 62 et l'annexe XV. Sauf exceptions listées ci-dessus, les DM implantables et les DM de classe III doivent procéder à des investigations cliniques afin d'obtenir le marquage CE.

Les obligations concernant l'équivalence des DM sont renforcées.

Pour tous les dispositifs de classe III et pour les dispositifs de classe IIb destinés à administrer/éliminer un médicament de l'organisme, le fabricant peut, avant d'effectuer son évaluation clinique et/ou son investigation clinique, consulter un groupe d'experts européens.

► Résumé des caractéristiques des dispositifs

En France, depuis le 1^{er} juillet 2017¹², les fabricants ou les mandataires de DM implantables et de DM de classe III - à l'exception des DM sur mesure - doivent transmettre, par voie électronique, à l'ANSM un résumé des caractéristiques du dispositif (RCD).

Les informations à renseigner dans le RCD sont précisées dans l'article R5211-66-1 du Code de la santé publique (éléments d'identification, d'utilisation, de description et d'évaluation clinique du DM).

Cette même obligation figure à l'article 32 du règlement 2017/745.

L'article 32 du règlement 2017/745 prévoit en effet que le fabricant produise un résumé des caractéristiques de sécurité et des performances cliniques (RCD) pour les dispositifs implantables et les dispositifs de classe III. Le RCD sera validé par l'ON. Il est destiné à l'utilisateur/ patient dudit dispositif et sera mis à disposition du public *via Eudamed*.

Changements apportés par le règlement :

Dans le règlement, le RCD représentera un élément constitutif du dossier technique transmis à l'ON. Il aura pour vocation à être communiqué au public par Eudamed (*European Database on Medical Devices*); ainsi, il sera rédigé afin d'être compréhensible par les patients.

1.2 Missions de l'ANSM

L'Agence nationale de sécurité des médicaments et produits de santé (ANSM) intervient à certaines étapes en amont et en aval du marquage CE mais ne prend pas directement part à l'instruction de la demande de marquage CE (qui relève du champ de compétence des organismes notifiés).

¹¹ Annexe XIV-A-3 du règlement européen 2017/745

¹² Décret n° 2016-1716 du 13/12/2016 relatif au résumé des caractéristiques du dispositif médical, publié au Journal Officiel de la République Française le 15/12/2016. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 02/10/2017].

► Essais cliniques

L'ANSM intervient pendant la phase des **essais cliniques conduits en France** par l'évaluation et l'autorisation des recherches impliquant la personne humaine.

Le règlement européen 2017/745 fera converger les règles avec celles qui vont entrer en vigueur en application du règlement européen sur les essais cliniques des médicaments (7).

► Organismes notifiés

L'ANSM, en tant qu'autorité compétente, est chargée d'évaluer, de **désigner** et de **contrôler** les organismes notifiés en France. A ce jour, seul le Groupement pour l'évaluation des dispositifs médicaux (G-Med) du laboratoire national de métrologie et d'essai dans le domaine médical santé (LNE/G-Med) est notifié en France pour les directives DM et DMDIV.

► Surveillance du marché

L'ANSM est l'autorité compétente responsable de la surveillance du marché. A ce titre, elle peut notamment contrôler la documentation technique, effectuer des inspections (annoncées et inopinées) et prononcer des mesures de police sanitaire de mise en conformité ou d'interdiction de mise sur le marché.

L'ANSM doit être tenue informée (par le fabricant ou son mandataire) de l'arrivée sur le marché de tout nouveau **DM et DMIA de classe IIa, IIb, III** permettant ainsi d'éventuels contrôles de conformité. Toutes les données permettant d'identifier ces dispositifs, ainsi qu'un exemplaire de l'étiquetage et de la notice d'instruction, doivent être communiquées¹³.

Lorsque la fabrication d'un DM fait intervenir un produit d'origine animale, le fabricant doit le préciser auprès de l'ANSM, ainsi que l'espèce d'origine.

De plus, tout fabricant dont le **siège social est en France** et qui met pour la première fois sur le marché français ou dans tout autre état membre de l'union européenne un **DM sur mesure ou de classe I**, doit déclarer à l'ANSM ces dispositifs médicaux¹⁴.

Plus d'informations sont accessibles dans le document de l'ANSM : « Guide à l'attention des porteurs de projet développant un dispositif médical / dispositif médical de diagnostic *in vitro* ».

L'article 29.4 du règlement 2017/745 prévoit qu'avant la mise sur le marché d'un dispositif autre que sur mesure, le fabricant enregistrera dans la base de données européenne *Eudamed* un certain nombre d'informations sur son dispositif visées à l'annexe VI.

¹³ Articles L5211-4 et R5211-66 du Code de la santé publique qui transposent l'article 14 de la directive européenne 93/42/CEE du 14 juin 1993

¹⁴ Article R5211-65 du Code de la santé publique

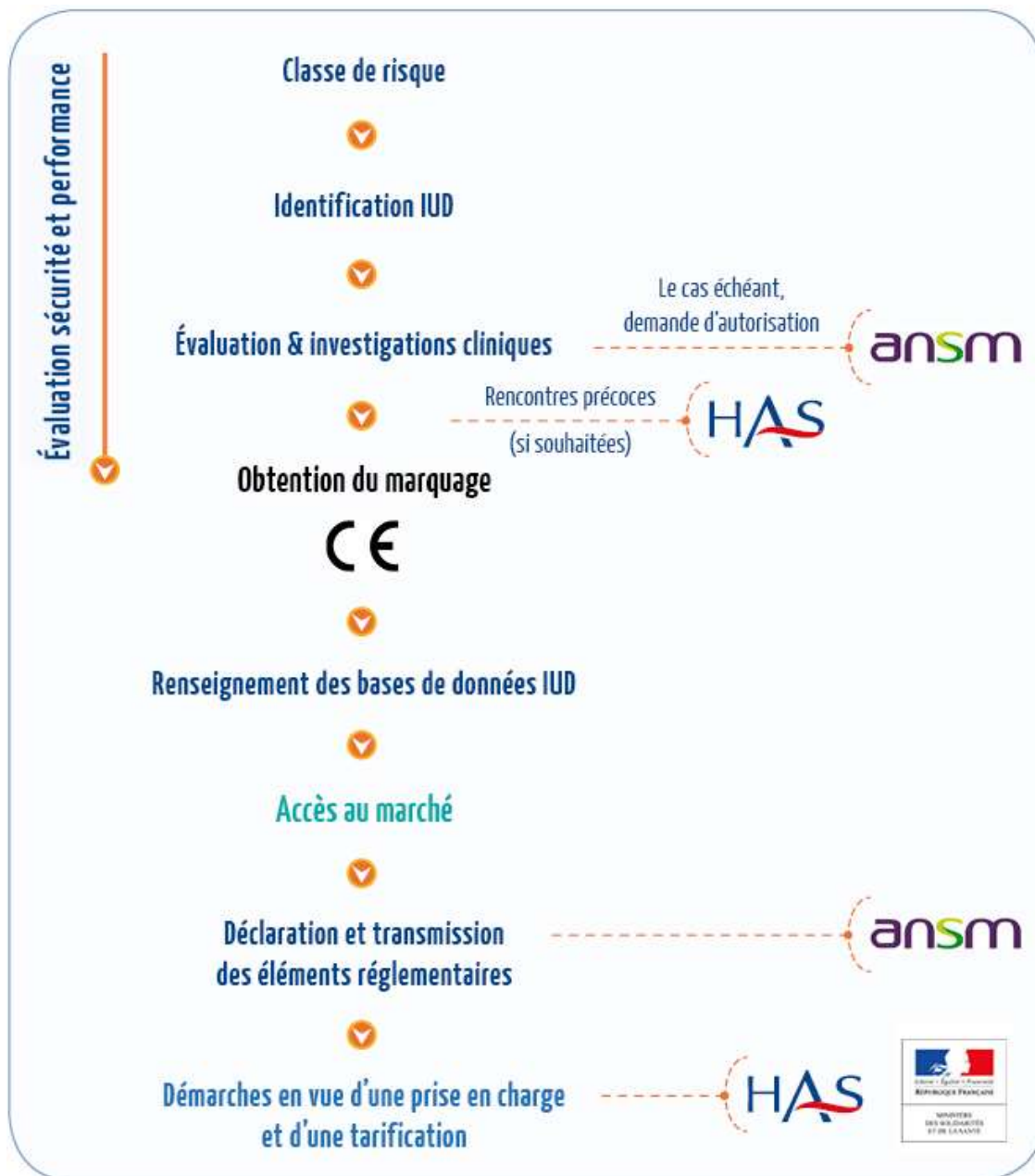


Figure 2. Étapes simplifiées de l'accès au marché*

*Les modifications prévues par le règlement 2017/745 seront mises en place progressivement et seront applicables obligatoirement le 26 mai 2020.

2. Démarches en vue d'une prise en charge et d'une tarification en France

2.1 Préambule

Suite à l'obtention du marquage CE, le DM peut être commercialisé sur le marché européen. Cette étape n'implique pas sa prise en charge de façon systématique par la collectivité d'un état membre, ici la France. Pour cela, des procédures complémentaires doivent être réalisées.

Pour la prise en charge par la collectivité, des données relatives au bénéfice clinique et à la place dans la stratégie thérapeutique sont attendues.

Les modalités de prise en charge conditionnent le circuit d'évaluation en vue du remboursement

Les informations relatives à la demande de prise en charge et la tarification décrites s'appliquent aux DM, DMIA et DMDIV.

2.2 Les différentes modalités de prise en charge

Différentes modalités de prise en charge des dispositifs médicaux coexistent et dépendent, entre autres, des modalités d'utilisation du dispositif.

En ville, les DM à usage individuel utilisés au domicile du patient (en dehors de tout contexte d'hospitalisation) peuvent être pris en charge grâce à leur inscription sur la LPPR, tandis que ceux liés à un acte réalisé par un professionnel de santé sont intégrés dans le tarif de l'acte. En effet, lorsqu'ils sont utilisés pour ou pendant la réalisation d'un acte professionnel, les DM utilisés en dehors de tout contexte d'hospitalisation ne font pas l'objet d'une tarification individualisée ; ils sont valorisés au travers de l'acte. Ce dernier est inscrit à la classification commune des actes médicaux (CCAM).

Les DM utilisés dans les **établissements de santé** sont principalement financés à travers les groupes homogènes de séjour (GHS), excepté certains DM financés en sus du GHS (ils sont dans ce cas inscrits sur la liste des produits et prestations pris en charge en sus des prestations d'hospitalisation, plus communément appelée « liste en sus »¹⁵).

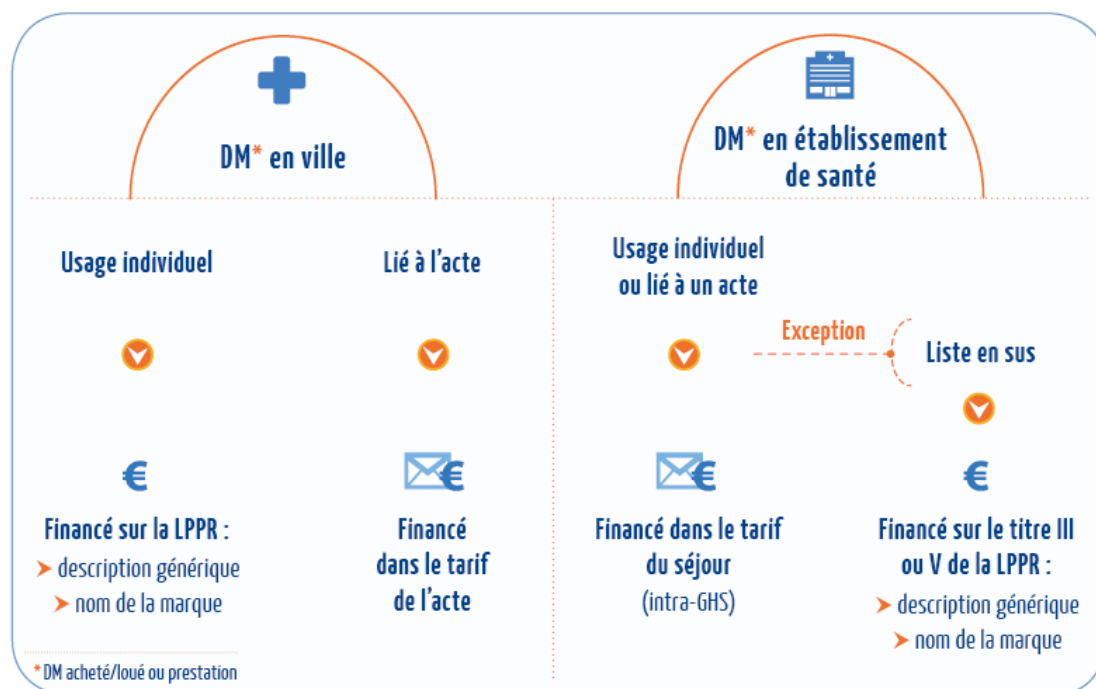


Figure 3. Mode de prise en charge des dispositifs médicaux : ville / établissement de santé

¹⁵ Article L162-22-7. La liste en sus peut être retrouvée à l'adresse suivant : <http://www.atih.sante.fr/dispositifs-medicaux-pris-en-charge-en-sus> [consulté le 04/09/2017]

► Financement par groupes homogènes de séjour (GHS)

Ce mode de prise en charge concerne uniquement les établissements de santé. Depuis 2005, ces derniers sont financés dans le cadre de la **tarification à l'activité (T2A)** où les dépenses de la plupart des DM sont directement intégrées dans les prestations d'hospitalisation. Ainsi, en 2017, les DM tels que les implants cristalliniens, les implants d'ostéosynthèse ont été inclus dans le coût des groupes homogènes de séjours (GHS).

Pour la plupart des DM, aucune évaluation spécifique n'est réalisée pour la prise en charge des dispositifs via les GHS. Il appartient aux commissions médicales d'établissement (CME) des établissements publics de santé ou aux conférences médicales d'établissement des établissements privés de santé d'élaborer la liste des dispositifs stériles dont l'utilisation est préconisée dans l'établissement¹⁶. Le tarif du DM est ensuite directement négocié avec chaque acheteur ou groupement d'achats hospitalier.

► Liste « positive » intra-GHS

Une évaluation spécifique de certaines catégories de DM est néanmoins apparue nécessaire. La loi de 2011, relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé a ainsi introduit la possibilité d'inscrire certaines catégories homogènes de DM sur une liste positive. Cette disposition conditionne, non seulement la prise en charge pour ces produits, mais aussi leur achat, fourniture et utilisation par les établissements de santé.

En application de cette disposition, un arrêté du ministre chargé de la Santé¹⁷ a été publié. Il vise 4 catégories de DM.

Tableau 2. Catégories homogènes de produits de santé soumises à la liste positive par arrêté¹⁷

Libellé	Modalité d'inscription
Stents intracrâniens utilisés dans l'angioplastie des sténoses athéromateuses	Nom de marque
Défibrillateurs cardiaques implantables conventionnels : avec sonde endocavitaire (simple, double et triple chambre)	Description générique
Défibrillateurs cardiaques implantables sans sonde endocavitaire (simple, double et triple chambre)	Nom de marque
Valves cardiaques chirurgicales biologiques	Nom de marque

Si le dispositif appartient à l'une de ces catégories, les fabricants, leurs mandataires ou les distributeurs concernés doivent déposer une demande d'inscription sur cette liste intra-GHS auprès de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS). Ces DM doivent alors répondre, au regard de leur caractère invasif ou des risques qu'ils peuvent présenter pour la santé humaine, à au moins l'une des exigences suivantes¹⁸ :

- validation de leur efficacité clinique,
- définition de spécifications techniques particulières,
- appréciation de leur efficacité au regard des alternatives thérapeutiques disponibles.

Cette inscription est prononcée pour une durée déterminée, renouvelable, et peut être assortie de conditions de prescription et d'utilisation ou subordonnée à la réalisation, par les fabricants (ou leurs mandataires) ou les distributeurs, d'études complémentaires demandées sur les produits concernés.¹⁸

► Financement par la LPPR

La LPPR¹⁹ est la liste des produits et prestations remboursables par l'Assurance Maladie. Elle permet le financement des DM à usage individuel en ville ou de quelques dispositifs, financés en dehors des GHS, dans les établissements de santé (cf. l'encart ci-dessous sur la liste « en sus »).

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

¹⁶ Article R6111-10 du Code de la santé publique

¹⁷ Arrêté du 29 janvier 2016 modifiant l'arrêté du 28 novembre 2013 modifié fixant au titre de l'année 2013 les catégories homogènes de produits de santé mentionnées aux articles L165-11 et R165-49 du Code de la sécurité sociale

¹⁸ Article L165-11 du Code de la sécurité sociale

¹⁹ Article L165-1 du Code de la sécurité sociale

adapter et régler la prothèse au cas particulier du patient). Cette complémentarité entre le dispositif et la prestation est une des caractéristiques de la LPPR.

Elle se divise en cinq parties :

- **Titre I** : DM pour traitements à domicile, aides à la vie, aliments et pansements
- **Titre II** : Orthèses et prothèses
- **Titre III** : Dispositifs médicaux implantables, implants et greffons tissulaires d'origine humaine
- **Titre IV** : Véhicules pour handicapés physiques
- **Titre V** : Dispositifs médicaux invasifs non éligibles au titre III de la LPPR

Création du titre V :

Jusqu'en 2015, la LPPR était réservée aux DM utilisés en ville et aux DM implantés ou présent dans le corps plus de 30 jours.

En 2015, le titre V de la LPPR a été créé (Cf. arrêté du 4 mai 2017 publié au journal officiel du 6 mai 2017) pour permettre l'inscription sur la LPPR des dispositifs invasifs non éligibles au titre III répondant aux deux critères suivants :

- **caractère invasif** : ceux qui pénètrent partiellement ou entièrement à l'intérieur du corps, soit par un orifice du corps, soit à travers la surface du corps ;
- **critère de pose** : ceux qui ne peuvent être utilisés que par un médecin.

L'objectif du titre V est de pouvoir prendre en charge certains dispositifs invasifs, utilisés dans le cadre d'une intervention réalisée par un médecin et ne répondant pas aux critères du titre III.

Si le fabricant ou distributeur d'un DM à usage individuel souhaite qu'il soit remboursé par l'Assurance Maladie, il doit faire une demande d'inscription de son DM sur la LPPR. L'inscription est effectuée soit par la **description générique** de tout ou partie du produit concerné, soit sous forme de **nom de marque**. C'est au fabricant ou distributeur que revient l'initiative de la demande de prise en charge.

Les fabricants ou distributeurs **sont tenus de déclarer auprès de l'ANSM** l'ensemble des produits ou prestations qu'ils commercialisent et inscrivent sur la LPPR, en précisant le code qui correspond à l'inscription. Ils sont tenus de la même obligation pour toute modification affectant le code d'un produit ou d'une prestation antérieurement déclaré^{20,21}.

► 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 un produit ou une prestation est conforme au libellé et spécifications techniques minimales de l'une des descriptions génériques de la LPPR déjà existante, il suffit au fabricant, ou au distributeur, d'étiqueter son produit selon la nomenclature LPPR comme définie dans l'arrêté du 26 juin 2003²², et d'effectuer la déclaration d'inscription sous le code correspondant à l'ANSM. **Cette inscription est sous la responsabilité du fabricant ou du distributeur.**

Dans ce cas, le produit ne fait pas l'objet d'une évaluation par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS) lors de l'inscription. Les descriptions génériques ont une durée **maximale de 10 ans renouvelable**^{23,24}.

○ **Description générique renforcée**

Depuis 2015, la description générique renforcée a été introduite parmi les modes d'inscription des DM sur la LPPR, dans le but à la fois de renforcer la sécurité sanitaire et de réduire les dépenses indûment supportées par l'Assurance Maladie²⁵. Cette disposition n'a, en 2017, pas encore été utilisée.

²⁰ Article L165-5 du Code de la sécurité sociale

²¹ Article 11 de la loi n° 2008-337 du 15 avril 2008

²² Arrêté du 26 juin 2003 relatif à la codification de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale

²³ Décret 2004-1419 du 23 décembre 2004

²⁴ 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.

²⁵ Décret 2015-1649 du 11 décembre 2015

► **L'inscription peut se faire sous nom de marque ou nom commercial**

Dans certains cas, l'inscription sous ligne générique n'est pas possible. L'alternative est alors **l'inscription sous nom de marque** ou nom commercial. C'est le cas, notamment²⁶ :

- pour un produit présentant un **caractère innovant** (selon l'article R165-3 du Code de la sécurité sociale (CSS)) ;
- pour un **produit unique** et/ou ne permettant pas la rédaction d'une description générique ;
- pour assurer le **suivi d'un dispositif** lorsque l'impact sur les dépenses de l'assurance maladie, les impératifs de santé publique ou le contrôle des spécifications techniques minimales le nécessitent.

Dans les autres cas, l'inscription sur la LPPR s'effectue sous description générique qui constitue le choix d'inscription par défaut.

L'inscription par nom de marque nécessite de déposer un dossier de demande de remboursement auprès du ministère de la santé et d'adresser simultanément une copie du dossier à la CNEDiMTS²⁷. La CNEDiMTS évalue le bien-fondé de cette demande en s'appuyant notamment sur le dossier de demande de remboursement déposé par l'industriel (fabricant ou distributeur). En cas d'avis favorable au remboursement, 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.

L'inscription sous nom de marque a vocation à être transitoire²⁸. En effet, dès lors que le produit innovant fait l'objet d'une concurrence (inscription par nom de marque de DM de la même classe), l'inscription sous forme de description générique pourra apparaître justifiée. En revanche, quand l'inscription sous forme de nom de marque se fait pour des raisons de santé publique, elle s'inscrit *a priori* dans la durée.

Des procédures dérogatoires au principe de l'inscription sur la LPPR sont possibles, notamment pour certains dispositifs sur mesure ou dans le cas de certains patients atteints de maladies rares ou d'affections de longue durée.

²⁶ Accord cadre du 16 décembre 2011 entre le CEPS et les organisations professionnelles concernées par les produits et prestations inscrits sur la LPPR

²⁷ Article R165-7 du code de la sécurité sociale

²⁸ Article R165-3 du Code de la sécurité sociale « (...) À 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 »

Liste « en sus » dans les établissements de santé :

Le principe de la tarification T2A implique une forfaitisation des soins. Les dépenses de la plupart des DM sont ainsi directement intégrées dans les prestations d'hospitalisation (GHS). **Par dérogation**, et afin de soutenir et diffuser l'innovation **dans les établissements de santé**, 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 **pris en charge en sus** du tarif des prestations d'hospitalisation. Ces dispositifs sont alors inscrits sur une liste, dite « liste en sus » (Cf. article L162-22-7 du Code de la sécurité sociale).

L'inscription sur la liste en sus est une décision du ministre chargé de la Santé après avis de la CNEDiMITS. Pour être inscrits sur cette liste, les produits doivent être parallèlement inscrits sur la LPPR au titre III ou V.

L'inscription, ou le refus d'inscription, des DM sur la liste en sus dans une indication thérapeutique ayant fait l'objet d'un avis de la CNEDiMITS seront examinés par le ministère au regard des éléments mentionnés ci-dessous :

- l'usage attendu du DM dans l'indication thérapeutique considérée ;
- le niveau de service attendu (SA)
- le niveau d'amélioration du service attendu (ASA)
- l'estimation de la fréquence de la pose au sein des groupes homogènes de malades (GHM)
 - une fréquence d'utilisation inférieure à 20% dans les GHM est en faveur d'une inscription sur la liste en sus ;
- l'estimation du coût du ou des dispositifs en tenant compte des DM associés rapporté au tarif de la prestation d'hospitalisation ;
 - un tarif du DM supérieur à 30% du tarif dans un des GHS est un élément en faveur de l'inscription sur la liste en sus ;
- l'application du principe d'égalité de traitement au regard des comparateurs existant dans l'indication considérée.

Les DM pris en charge par le titre V sont, par nature, financés en plus de l'acte professionnel. Il est donc attendu une démonstration de la supériorité de ces dispositifs par rapport aux autres dispositifs. Par exemple, une ASA mineure (IV) ou inexistante (V) pour ces DM ne permet pas l'inscription sur la liste en sus sauf lorsque son comparateur est un DM du titre V déjà inscrit sur la liste en sus.

La procédure de demande d'inscription d'un produit ou d'une prestation sur la liste en sus est décrite sur le site internet du ministère des solidarités et de la santé (www.solidarites-sante.gouv.fr).

La figure ci-dessous résume le schéma général de l'inscription d'un DM sur la LPPR.

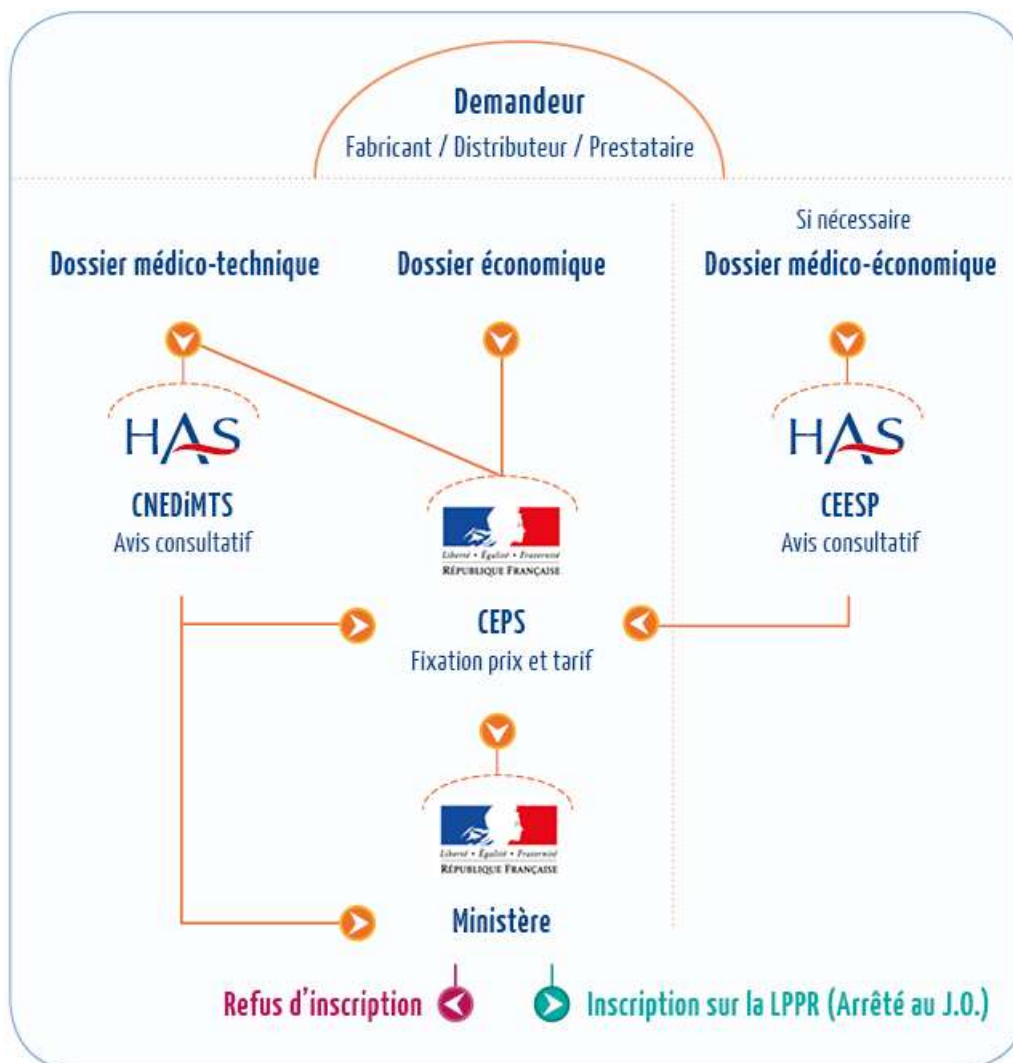


Figure 4. Inscription d'un dispositif médical sur la LPPR

► Financement dans le cadre d'un acte professionnel

Un « acte professionnel » est une catégorie de technologies de santé qui concerne tout geste clinique ou technique réalisé par un professionnel de santé²⁹ dans un but de diagnostic, de prévention, de traitement ou de rééducation. En fonction des situations, l'acte professionnel peut impliquer le recours à des DM à usage individuel ou à usage collectif ou également à des médicaments.

Certains DM à usage individuel, utilisés pour ou pendant la réalisation d'un acte par des professionnels de santé et dont l'action ne s'exerce pas au-delà de l'intervention médicale, sont financés à travers ces actes professionnels.

Lorsqu'aucun acte ne correspond au geste utilisant le DM, la CNEDiMTS s'autosaisit et procède à l'évaluation de l'acte en même temps que l'évaluation du dispositif.

²⁹ Médecin / chirurgien, biologiste médical, chirurgien-dentiste, sage-femme, masso-kinésithérapeute, infirmier...

► Forfait innovation

Principe :

Le forfait Innovation permet la **prise en charge dérogatoire et temporaire d'un DM ou acte innovant conditionnée à la réalisation d'une étude** visant à fournir des données cliniques ou médico-économiques manquantes (8). Cette prise en charge dérogatoire est une décision, prise après avis de la HAS, du ministre chargé de la Santé par la publication d'un arrêté spécifique. S'agissant d'une prise en charge dérogatoire, sa mise en œuvre implique une sélection des technologies susceptibles d'en bénéficier.

La prise en charge peut être partielle ou totale. L'objectif est de favoriser la mise en place d'une étude clinique déterminante pour permettre une prise en charge du DM selon le principe « payer pour voir » (à l'inverse du droit commun : « voir pour payer »). La détermination du forfait prend en compte la durée de l'étude et également la durée nécessaire à l'évaluation et la tarification du produit.

Le suivi du déroulement de l'étude est assuré par le ministère chargé de la Santé.

Les critères d'éligibilité reposent sur le caractère **innovant** de la technologie et sur la **pertinence de l'étude clinique ou médico-économique** proposée. Le respect de ces critères est évalué par le collège de la HAS et le ministère chargé de la Santé.

Plus d'informations sur le forfait innovation, notamment les [critères d'éligibilité](#) (9) ainsi que les [procédures de dépôt³⁰ de dossier](#) (auprès de la HAS et du ministère chargé de la Santé) et les [demandes de rencontres précoces](#) (10), peuvent être retrouvées sur le site internet de la HAS (www.has-sante.fr).

Quatre points importants sont à souligner :

- le dossier de demande repose sur des premières données disponibles ;
- les critères d'éligibilité impliquent que ces données sont en faveur de la technologie;
- le protocole de l'étude proposée fait partie intégrante du dossier de demande ;
- le demandeur du forfait innovation est également le promoteur de l'étude.

³⁰ Article R165-66 du Code de la sécurité sociale

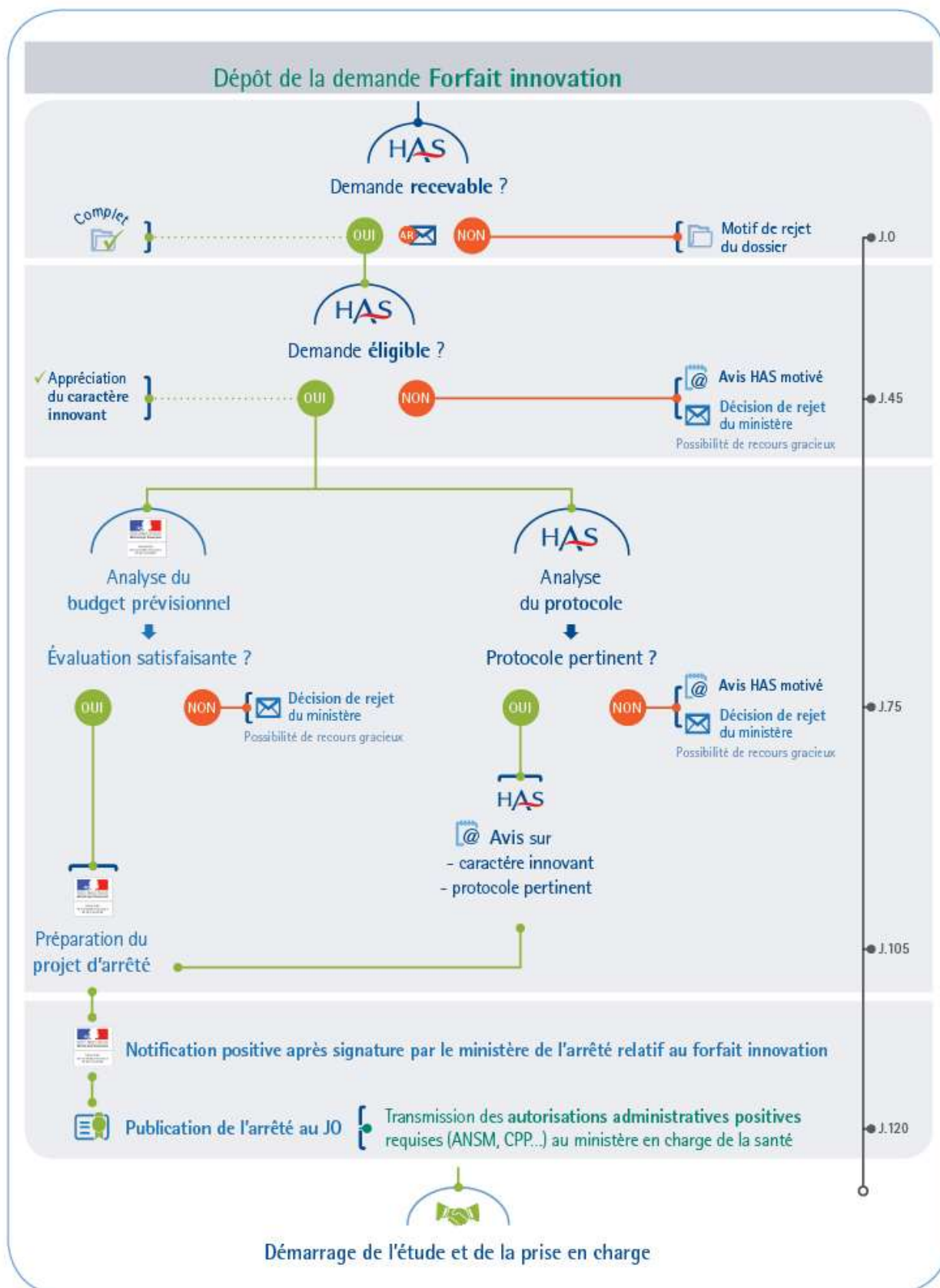


Figure 5. Procédure de demande de forfait innovation (11)

2.3 Évaluation médico-technique de la CNEDiMITS

L'évaluation médico-technique de la CNEDiMITS concerne **uniquement** les dispositifs relevant du champ de la LPPR et les dispositifs inscrits sur la liste dite « intra-GHS ».

À noter :

Alors que les investigations cliniques mises en place dans l'objectif d'obtenir le marquage CE sont principalement réalisées en vue de démontrer les performances et la sécurité d'un dispositif, les investigations cliniques attendues pour le remboursement doivent également répondre à la question de la place du dispositif dans la stratégie thérapeutique et permettre de déterminer sa plus-value par rapport à l'arsenal existant.

► La Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et technologies de santé (CNEDiMITS)

La CNEDiMITS est la commission de la HAS qui évalue, en vue de leur remboursement par l'Assurance Maladie et de leur bon usage, les DM et les technologies de santé y compris ceux financés dans le cadre des prestations d'hospitalisation (Cf. [Règlement intérieur de la CNEDiMITS](#)) (12).

La CNEDiMITS est composée de (12):

- 21 membres titulaires ayant voix délibérative : 20 ayant des compétences scientifiques ou techniques dans le domaine des produits et prestations de santé (médecins spécialistes, infirmiers, ergothérapeutes, pharmaciens) et un représentant d'une association de malades et d'usagers ; et 7 suppléants.
- 8 membres ayant une voix consultative : représentants des directions du ministère chargé de la Santé, de l'ANSM et des 3 principaux régimes de l'Assurance Maladie.

Au sein de la HAS, le Service d'évaluation des dispositifs (SED) et le Service d'évaluation des actes professionnels (SEAP) appuient la CNEDiMITS dans ses missions et assurent l'expertise interne de tous les thèmes examinés.

Chaque dossier ou thème instruit par le SED ou SEAP fait l'objet d'une délibération et d'un vote en séance de la CNEDiMITS. Les avis et recommandations sont ainsi fondés sur le principe de la collégialité.

[Trois types d'activité](#) sont assurés (13) :

- évaluation des dossiers de demande de remboursement de DM (sous nom de marque ou sur liste intra-GHS) avec production d'avis ;
- évaluation des catégories homogènes de produits notamment descriptions génériques ;
- évaluation de technologies de santé (hors médicament).

► Avis médico-technique

L'évaluation médico-technique est préparée par le SED pour les membres de la CNEDiMITS à partir de la demande du fabricant. Cette demande peut être de différentes natures. Elle peut correspondre à l'inscription d'un DM sur la LPPR, ou, lorsque le DM a déjà été inscrit une première fois, à une modification des conditions d'inscription ou encore au renouvellement d'inscription du dispositif.

Les principes d'évaluation par la CNEDiMITS des dispositifs médicaux ont été publiés et sont disponibles sur le site internet de la HAS (14).

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)**.

Considérant que les patients ont un savoir spécifique sur leur maladie, la HAS a développé les [modalités d'implication des patients dans l'évaluation médico-technique](#) suivantes (15) :

- la possibilité donnée aux associations de patients de soumettre une « contribution patient » sur un DM (dans le cadre d'un dépôt de dossier de demande d'inscription sous nom de marque) ;
- les auditions de parties prenantes.

► **Demande d'inscription sur la LPPR**

○ **Évaluation du service attendu**

Le service attendu (SA) est un service clinique. Il est évalué **dans chacune des indications du produit** ou de la prestation et, le cas échéant, par groupe de population. L'évaluation du SA se fonde sur deux critères définis dans l'article R165-2 du code de la sécurité sociale ³¹ :

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

Le SA 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 ou prestations dont le service attendu est insuffisant ne sont pas destinés à être inscrits au remboursement.

○ **Évaluation de l'amélioration du service attendu**

Lorsque le SA est suffisant pour justifier l'inscription au remboursement, la CNEDiMTS doit également rendre un avis 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 remboursement³² ».

Cette évaluation conduit à considérer l'ASA comme majeure (I), importante (II), modérée (III), mineure (IV) ou 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. L'ASA est un des critères utilisés par le CEPS pour déterminer le tarif d'un dispositif.

À noter :

Dans le cas d'une **évaluation médico-technique d'un DM inscrit sur la liste « intra-GHS », l'ASA n'est pas évaluée.**

³¹ Article R165-2 du Code de la sécurité sociale

³² Article R165-11 du Code de la sécurité sociale

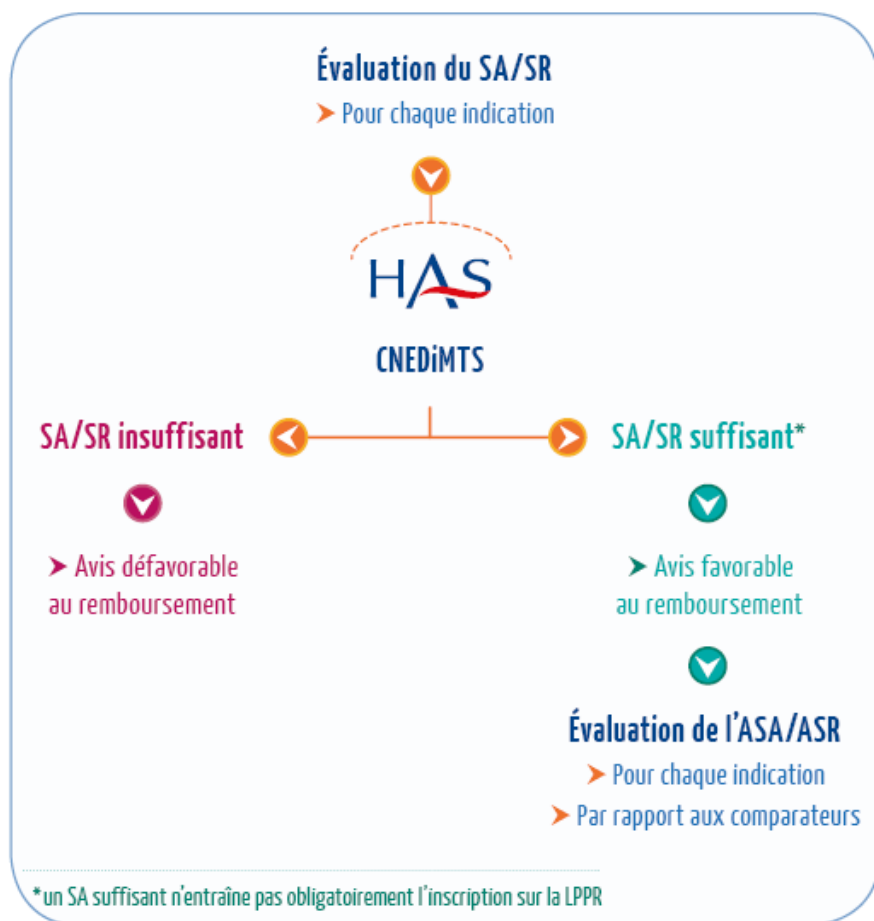


Figure 6. Appréciation de l'amélioration du service attendu ou rendu par la CNEDiMITS lorsque le service attendu ou rendu est suffisant

Pour une même catégorie de DM, les niveaux d'ASA attribués par la CNEDiMITS évoluent au regard de l'arsenal disponible et de l'acquisition de données nouvelles. En règle générale, lorsqu'il s'agit d'une demande d'inscription d'un DM d'une catégorie de produits non encore évaluée, l'ASA est accordée **par rapport à la stratégie thérapeutique, diagnostique ou de compensation du handicap existante**.

Dans son avis, la Commission peut également préciser les études complémentaires nécessaires à l'évaluation du service rendu, ou de son amélioration, qui devront être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription.

► **Renouvellement d'inscription**

L'inscription d'un produit inscrit sous nom de marque est octroyée pour une durée maximale de 5 ans. Ses SR et ASR sont ainsi réévalués périodiquement. L'inscription du produit ne peut être renouvelée uniquement si le produit ou la prestation apporte un service rendu suffisant pour justifier le maintien de son remboursement.

Le service rendu (SR) est déterminé par la réévaluation des critères ayant conduit à l'appréciation du SA en tenant compte des nouvelles données disponibles (nouvelles études cliniques, nouvelles recommandations internationales, autres produits et prestations inscrits depuis, les données de l'étude post-inscription demandée le cas échéant, etc.). L'appréciation du SR est effectuée dans chacune des indications initialement admises au remboursement.

Lorsque le SR est suffisant pour justifier le renouvellement d'inscription, l'appréciation de l'amélioration du service rendu (ASR) par rapport au comparateur, considéré comme la référence selon les données actuelles, est effectuée.

Dans le cas des descriptions **génériques**, les révisions effectuées par la CNEDiMITS reviennent à évaluer la **justification du maintien de leur inscription en fonction des critères précédemment cités et si nécessaire à préciser leurs spécifications techniques, leurs indications et définir leurs modalités d'utilisation**.

2.4 Évaluation médico-économique de la CEESP

L'évaluation médico-économique concerne uniquement certaines demandes d'inscription sur la LPPR.

► Commission évaluation économique et de santé publique (CEESP)

Pour garantir la pérennité du système de santé fondé en majeure partie sur une prise en charge financière collective des soins de santé, des choix en matière d'allocation des ressources doivent être faits. [La Commission évaluation économique et de santé publique \(CEESP\)](#) de la HAS a été créée pour contribuer à ce que la **mesure de l'intérêt pour la société d'une stratégie ou d'un produit** soit prise en compte dans les décisions les concernant, notamment celles de leur prix (16). La CEESP s'appuie principalement sur les travaux du Service évaluation économique et santé publique (SEESP) de la HAS.

La **mesure de l'intérêt, pour la société, d'une nouvelle stratégie ou d'un produit, comparé à l'existant**, est établie par la comparaison des moyens employés (coûts) avec les résultats obtenus, ce qui permet d'en évaluer l'efficacité. Cette analyse permet d'articuler de façon adéquate les objectifs de santé publique et les moyens qui y sont consacrés.

La CEESP prend position et élabore des avis et des recommandations en se fondant sur un certain nombre de considérants et d'éléments établis scientifiquement. Les avis d'efficacité de la CEESP sont destinés au CEPS. Les avis de la CEESP concernant les évaluations de santé publique et de technologies de santé sont validés par le collège de la HAS. Ces avis s'articulent avec ceux des deux commissions médico-techniques de la HAS, à savoir la Commission de la transparence (CT) pour les médicaments et la CNEDiMTS pour les dispositifs médicaux. La CEESP est *in fine* garante de la validité scientifique, de la méthodologie et de la qualité déontologique des travaux de la HAS en matière d'évaluation économique et d'évaluation des actions et programmes de santé publique ([Cf. rapport d'activité 2016](#)) (17).

► Avis d'efficacité

Une évaluation médico-économique est requise lorsqu'un DM revendique une ASA de I à III et est susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'Assurance Maladie^{33,34}.

L'impact sur les dépenses de l'Assurance Maladie est qualifié de significatif :

- lorsque l'industriel revendique, pour son produit, un impact sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades ;
- en l'absence d'une telle revendication, lorsque le chiffre d'affaires annuel du produit, toutes indications confondues, est supérieur ou égal à 20 millions d'euros TTC (la 2^{ème} année pleine de commercialisation).

Le Collège de la HAS s'assure de l'application des termes du décret et considère que l'évaluation économique n'est pas requise lorsqu'une procédure de baisse de prix conventionnelle est prévue ou que le brevet du produit est dans le domaine public ([Cf. rapport d'activité 2016](#)) (17).

Lorsqu'une évaluation médico-économique est requise, le fabricant doit réaliser un dossier d'évaluation économique présentant le contexte de la demande, les données utilisées ainsi que l'explication des choix structurants de l'évaluation, les paramètres de la modélisation et les résultats obtenus, selon les [recommandations méthodologiques établies par la HAS](#) (18).

La CEESP émet alors un avis sur l'efficacité prévisible ou constatée de la prise en charge par l'Assurance Maladie du produit de santé ou de la technologie.

³³ Décret n° 2012-1116 du 2 octobre 2012 relatif aux missions médico-économiques de la Haute Autorité de santé

³⁴ Décision n°2013.0111/DC/SEESP du 18 septembre 2013 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'impact significatif sur les dépenses de l'Assurance Maladie déclenchant l'évaluation médico-économique des produits revendiquant une ASMR ou une ASA de niveaux I, II ou III

L'avis émis se fonde sur :

- l'analyse comparative, entre les différentes alternatives thérapeutiques pertinentes ;
- le rapport entre les coûts engagés et les bénéfices attendus ou observés pour la santé ;
- la qualité de vie des personnes concernées.

Des informations complémentaires concernant le contenu de l'avis d'efficience et de ses annexes sont disponibles dans le document de la HAS « [format de l'avis d'efficience](#) » (19) disponible sur le site internet de la HAS (www.has-sante.fr).

► Conclusion de la CEESP

La conclusion de la Commission porte notamment sur la conformité méthodologique du modèle médico-économique déposé (évaluée au regard des déterminants précédemment cités et développés dans le guide méthodologique). En cas de non-conformité méthodologique, la CEESP statue sur le caractère non conforme de l'étude en raison de réserves majeures et considère que les résultats de l'étude soumise ne sont pas exploitables. Ainsi, aucun résultat quantitatif n'est repris dans sa conclusion et il est précisé que l'efficience ne peut être évaluée.

Lorsque la méthode de l'étude est considérée comme acceptable, la CEESP précise :

- le ratio différentiel coût-résultat (RDCR) du produit ou le bénéfice net moyen permettant d'interpréter le résultat ;
- la nature des éventuelles réserves méthodologiques ;
- l'appréciation du niveau d'incertitude caractérisant les résultats et les principales sources d'incertitude ;
- les éléments permettant d'apprécier l'impact d'une variation de prix sur le RDCR.

À noter :

Dans un souci d'aide à la décision publique et en vue de la négociation des prix, la CEESP peut être amenée à se prononcer sur le caractère élevé du RDCR. Pour autant, à ce stade, aucune valeur de référence n'a été définie pour considérer un RDCR comme « trop » élevé.

L'avis d'efficience définitif rendu par la CEESP est principalement destiné au CEPS en vue de la négociation de la tarification. Il est rendu public sur le site internet de la HAS (www.has-sante.fr).

Un [guide méthodologique](#) (20) à destination des industriels a été rédigé par la HAS. Il a pour objectif d'explicitier le cadre de référence en matière d'évaluation économique en présentant les principes et méthodes adoptés pour la réalisation et l'analyse de ces évaluations.

Les industriels peuvent compléter le dossier d'efficience par une analyse d'impact budgétaire de l'introduction de leur produit sur le marché. [Le format et les pré-requis méthodologiques](#) ont également été publiés par la HAS (18).

2.5 Accompagnements par la HAS

Préalablement au dépôt d'un dossier, des échanges entre les demandeurs et les services de la HAS sont souhaitables. Ces échanges peuvent avoir lieu selon différentes modalités en fonction de l'avancement du dossier.

► Rencontres précoces

Pour les dispositifs en cours de développement clinique – y compris en amont de l'obtention du marquage CE – la Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique (DEMESP) de la HAS a mis en place la possibilité de [rencontres précoces \(RP\)](#) (21).

L'entreprise ou le développeur peut solliciter une RP portant sur des questions liées au **développement clinique du produit de santé** concerné ou une RP conjointe abordant également des questions portant sur la réalisation d'une étude médico-économique, si une évaluation de l'efficience du produit est envisagée.

Les RP organisées par la HAS sont optionnelles, non liantes, confidentielles et gratuites.

Aucun membre de la CNEDiMTS ne participe à ces rencontres.

Les réponses apportées au cours de ces RP, par les services de la HAS, aux entreprises ou aux développeurs ne constituent en rien une évaluation et ne préjugent pas des conclusions qui pourront être celles de l'évaluation par les Commissions concernées, à savoir la CNEDiMTS et, le cas échéant, la CEESP (en cas de dépôt d'un dossier d'évaluation économique).

► RP pour les produits en cours de développement clinique

L'objectif de ces RP est d'apporter des réponses à des questions posées par les entreprises ou les développeurs sur **la manière dont ils peuvent conduire les essais cliniques**, afin d'être en mesure de fournir les données répondant aux exigences de l'évaluation menée en vue du remboursement et du prix.

La mise en œuvre d'une telle rencontre n'est utile que pour les produits pour lesquels le développement clinique est en cours :

- une fois le projet de protocole établi ;
- avant de débiter l'étude clinique.

Aucun membre de la CNEDiMTS ne participe à ces rendez-vous.

Pour ces RP se référer au document dédié aux dispositifs médicaux : "Rencontre précoce avec la HAS pour un dispositif médical en cours de développement clinique - Modalités de soumission et déroulement DM" disponible sur le site internet de la HAS (www.has-sante.fr).

► RP avant dépôt d'une étude médico-économique

Afin de favoriser la conformité des études économiques déposées avec les recommandations de la HAS, la possibilité est offerte à l'industriel de solliciter une rencontre précoce avec le SEESP. Cette rencontre permet à l'industriel, d'une part, de **présenter à la HAS les principaux choix méthodologiques** vers lesquels il s'oriente pour structurer son étude économique, et d'autre part, de **partager les questions méthodologiques soulevées**.

Aucun membre de la CEESP ne participe à ces rencontres.

Les réponses apportées par le SEESP n'engagent pas la Commission quant aux avis qu'elle sera amenée à rendre lors de l'évaluation du dossier déposé par l'industriel.

Pour ces RP se référer au document : « Dossier économique des RP » disponible sur le site internet de la HAS (www.has-sante.fr).

Pour les dispositifs sollicitant le SEESP et le SED de manière concomitante, une collaboration entre ces deux services sera réalisée.

► Rendez-vous pré-dépôt

Il est possible, pour les fabricants ou prestataires de services et distributeurs de matériel à domicile qui souhaitent bénéficier d'un **éclairage sur les aspects technico-réglementaires nécessaires à la constitution du dossier médico-technique**, de demander un [entretien pré-dépôt](#) (22).

Ces rencontres sont organisées, par la HAS (sur demande), avant le dépôt d'un dossier pour une inscription sur la LPPR.

Ce type de rendez-vous ne pourra pas donner lieu à des conseils en termes de stratégie de l'entreprise. Ils sont optionnels, non liants, confidentiels et gratuits.

Ces entretiens sont à distinguer des rencontres précoces qui portent, elles, sur les éléments méthodologiques liés au développement du dispositif.

2.6 Tarification des dispositifs médicaux inscrits sur la LPPR

► Le Comité économique des produits de santé

Le Comité économique des produits de santé (CEPS), **organisme interministériel** placé sous l'autorité conjointe des ministères chargés de la Santé et de l'Économie, est principalement chargé par la loi de fixer les prix des médicaments et les tarifs des dispositifs médicaux à usage individuel pris en charge par l'Assurance Maladie obligatoire (23).

Les décisions du CEPS sont prises de manière collégiale, en conformité avec les orientations qu'il reçoit publiquement des ministres, et sous le contrôle du juge administratif. Les prix ou les tarifs sont fixés de préférence par la voie de **conventions** conclues avec les entreprises commercialisant les produits ou, pour certains DM, avec les organisations professionnelles représentatives de ces entreprises.

Le CEPS contribue également, par ses propositions, à la définition de la politique économique des produits de santé.

Le CEPS est chargé de proposer les tarifs de remboursement des produits et prestations inscrits sur la LPPR et, le cas échéant leur prix. Il peut, pour la fixation de ces tarifs et de ces prix, conclure avec les fabricants et/ou les distributeurs concernés des conventions portant sur les volumes de ventes ou la réalisation d'étude post inscription.

► La fixation du tarif de responsabilité et prix

Le CEPS a conclu, en 2011, un accord-cadre²⁶ avec les organisations professionnelles concernées par les produits et prestations inscrits sur la LPPR.

Tarif de responsabilité (TR) : Le tarif de responsabilité est le tarif sur la base duquel intervient le remboursement de la sécurité sociale.

Prix limite de vente (PLV) : Il correspond au prix maximum qu'il est possible de facturer le produit au public.

La différence entre le PLV et le TR est ainsi à la charge du patient ou relève du système d'assurance privé.

Dans la majorité des cas, le TR et le PLV sont identiques afin qu'il n'y ait pas de reste à charge pour les patients qui disposent d'une assurance complémentaire.

La **détermination des tarifs tient compte principalement**³⁵ :

- de l'ASA ou ASR ;
- le cas échéant, des résultats de l'évaluation médico-économique des tarifs des produits ou prestations comparables ;
- des volumes de vente prévus ou constatés ;
- des montants remboursés par l'Assurance Maladie obligatoire prévus ou constatés ;
- des conditions prévisibles et réelles d'utilisation.

À noter :

Un nombre important d'informations peut être retrouvé par la lecture de l'accord-cadre mentionné ci-dessus, portant notamment sur : les études post-inscription, les principes de tarification (clauses prix volumes, prise en compte de l'innovation, etc.).

Le tarif des actes inscrits à la classification commune des actes médicaux (CCAM) n'est pas négocié avec le CEPS mais avec l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (Uncam).

³⁵ Articles L165-2 et R165-14 du Code de la sécurité sociale

La figure ci-dessous reprend les principales étapes des demandes de prise en charge et de tarification.

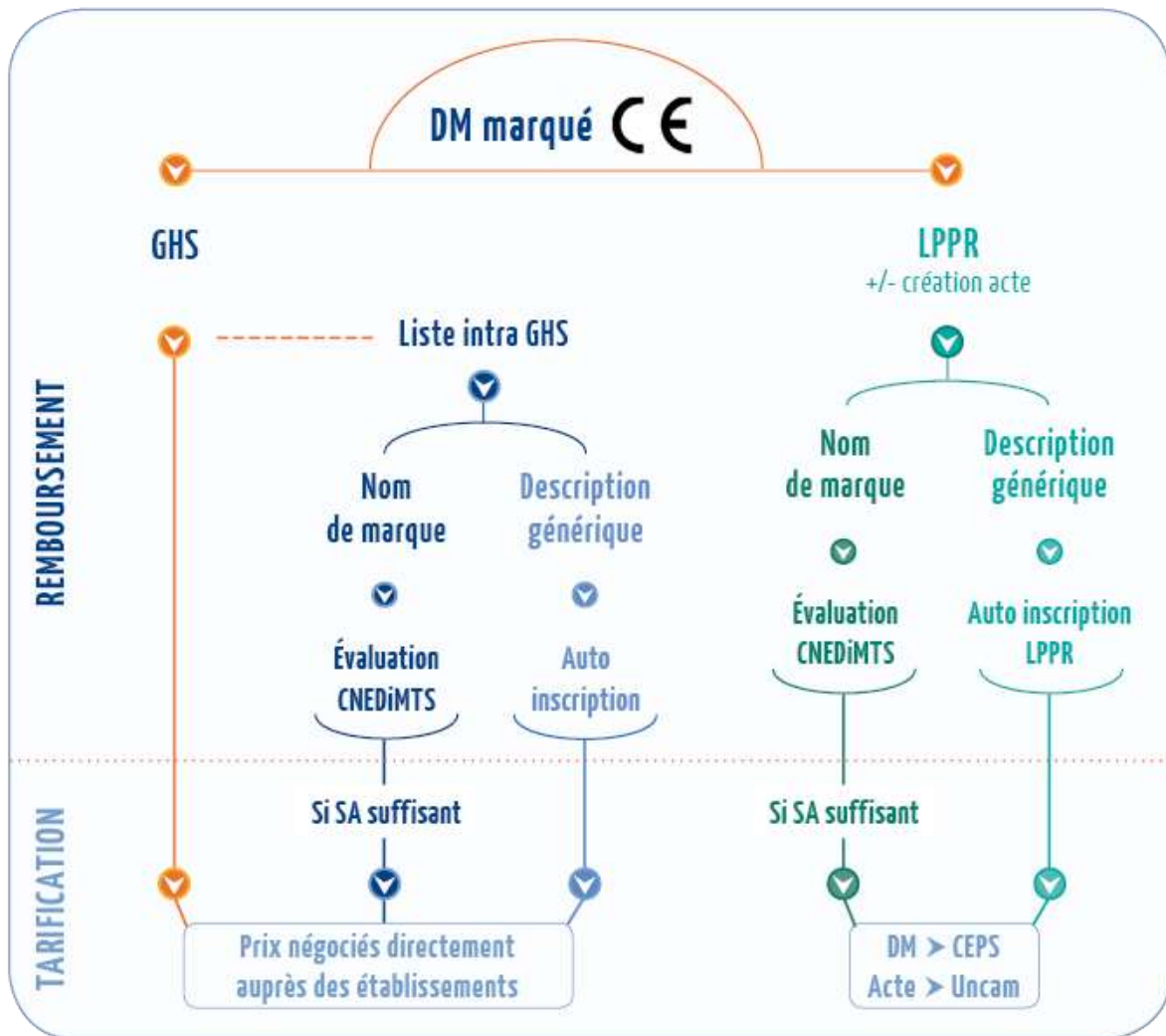


Figure 7. Parcours simplifiés des démarches en vue d'une prise en charge et d'une tarification

3. Enjeux du développement clinique

3.1 Étapes clés du développement clinique

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

Ces étapes doivent être préparées le plus précocement possible. 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. La réalisation d'une étude clinique de qualité est une opportunité pour valoriser le nouveau DM aussi bien vis-à-vis des patients que pour obtenir la prise en charge. Pour améliorer la lisibilité du guide, il a été décidé de regrouper sous un même terme de patient les personnes malades et les personnes en situation de handicap.

Il est important **d'identifier dès le départ, à travers une recherche systématique, les données cliniques déjà disponibles, ou en cours, dans le domaine du nouveau DM** ou de la stratégie de référence concerné ainsi que les recommandations éventuelles.

- 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), ainsi que les études démontrant le bénéfice clinique. La mise en place d'un recueil des données cliniques **protocoles** dès le premier patient est un atout pour la diffusion d'une nouvelle technologie. L'existence d'un protocole et la qualité de ce recueil sont déterminants.

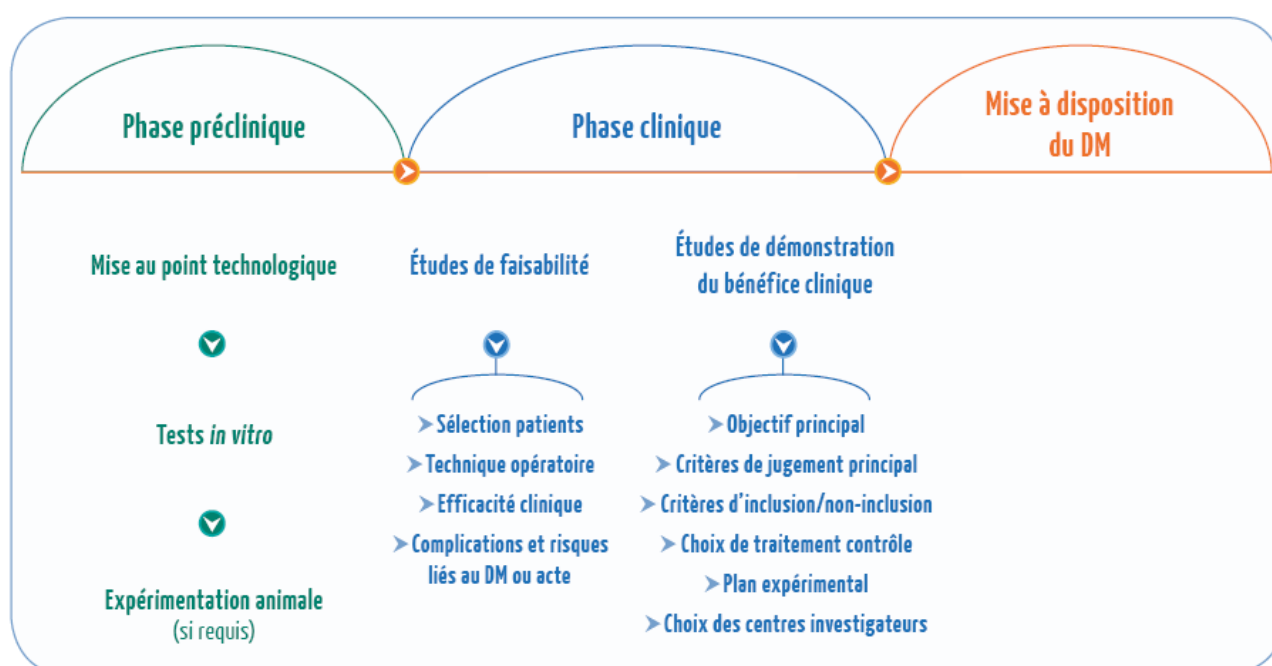


Figure 8. Étapes clés du développement clinique

Tout au long du développement clinique d'un DM, certaines spécificités doivent être prises en compte, notamment :

- le **statut du produit** en fonction, par exemple, de son association ou non à un médicament ;
- le **cycle de vie** qui peut être très court du fait de l'évolution technique rapide ;
- la **durée de vie** qui dépend de l'obsolescence du DM 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 ;
- la **population cible** concernée par le DM, qui peut parfois être faible.

► Les études de faisabilité

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

Les résultats des études de faisabilité peuvent notamment fournir les éléments pour :

- déterminer la taille d'effet qui sera utilisée pour construire les études futures
- estimer le nombre de patients nécessaires pour les futurs essais ;

Selon le contexte, une ou plusieurs études sont nécessaires pour répondre à différentes questions, notamment :

- le type de 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.

Elle doit également préciser les caractéristiques des patients (âge, sexe, comorbidités acceptables) **ayant le moins d'influence possible sur le résultat, dans le but de sélectionner un groupe de patients suffisamment homogène pour les futures études.**

Toutefois, même à ce stade précoce du développement, il convient de faire un choix, souvent délicat, entre une sélection très fine des patients qui pourrait optimiser l'amplitude de l'effet observé, et une sélection plus large qui optimiserait 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.

► Les complications et les risques

Deux types d'évènements indésirables peuvent être rapportés :

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

A ce stade, l'objectif des études est d'identifier les principales complications. Cette estimation est essentielle pour établir le futur rapport bénéfice / risque.

► Les études pour la démonstration de l'intérêt 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.**

Selon l'enjeu, les essais choisis peuvent être des essais de supériorité, d'équivalence ou de non infériorité.

Le type d'essai ayant le meilleur niveau de preuve pour démontrer la supériorité clinique d'un nouveau DM par rapport à la stratégie de référence est l'essai contrôlé randomisé. Ce type d'essai, quand il peut être réalisé et qu'il est bien construit, 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. Au moment de l'élaboration du protocole de l'étude, un certain nombre de points, présentés ci-dessous, doivent faire l'objet d'une attention toute particulière.

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. Il est possible que cet essai, compte tenu des **spécificités du DM**, ne puisse pas être contrôlé et randomisé. Dans ce cas, les porteurs de projet peuvent avoir recours à d'autres plans expérimentaux adaptés au contexte : la démarche systématique permet alors **d'expliquer les options choisies pour lesquelles les interprétations tiendront compte des biais éventuels**.

À noter :

Dans la plupart des cas, la réalisation d'un essai contrôlé randomisé est possible. **Cependant, dans certaines situations bien particulières, ce type d'études n'est pas applicable et le recours à un autre plan expérimental devra être justifié**. Un guide présentant les choix méthodologiques pour le développement clinique des DM est mis à disposition par la HAS pour guider les porteurs de projet. Le guide « Choix méthodologiques pour le développement clinique des dispositifs médicaux » est disponible sur le site internet de la HAS www.has-sante.fr.

► L'objectif principal

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

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 et reposant sur des critères cliniques pertinents et valides.

Les éléments suivants sont précisés dans la formulation de l'objectif :

- le traitement testé ;
- le traitement contrôlé, qui correspond idéalement à la stratégie de référence ;
- le type d'essai : supériorité, équivalence, non-infériorité ;
- les patients concernés.

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 ».

L'objectif principal d'une étude peut-être la démonstration de l'amélioration de la qualité de vie du patient si le produit étudié a démontré son efficacité.

► Le critère de jugement principal

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** ([Cf. guide méthodologique pour le développement clinique des dispositifs médicaux](#)) (24) et permettre de quantifier l'effet thérapeutique du nouveau DM par rapport au traitement de contrôle.

Le choix du critère de jugement principal doit être cohérent avec la pathologie traitée et l'action clinique du nouveau DM et du traitement de contrôle. Pour obtenir une démonstration valable du bénéfice clinique du nouveau DM, le critère retenu doit être pertinent et validé.

Il doit être au mieux un critère clinique ou de commodité d'emploi avec bénéfice clinique pour les patients.

Les critères de jugement des études soutenant les demandes d'inscription sur la LPPR doivent ainsi être adaptés au type de technologie considéré **et être en cohérence avec les revendications de l'industriel.**

Principales caractéristiques des critères de jugement pouvant être utilisés dans les différents essais :

- la réduction de la mortalité à court, moyen ou long terme ;
- la réduction ou l'amélioration de la morbidité : douleur, cicatrisation, diminution des rechutes, réduction de la douleur... ;
- la compensation du handicap (degré de dépendance et d'autonomie, reprise des habitudes de vie, mobilité, insertion socio-professionnelle...) ;
- la réduction des complications ou événements indésirables de la technique ou de l'acte opératoire : nombre de séjours, durée de séjour, infections, hémorragies, ré-interventions... ;
- l'amélioration de la qualité de vie du patient ;
- 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, moindre recours à des transports médicalisés...

La dimension de la qualité de vie des patients ou des personnes en situation de handicap est essentielle.

La qualité de vie peut être un critère de jugement très pertinent pour certaines technologies, notamment celles qui impliquent une adhésion du patient pour l'utilisation du produit. Ce type de critère doit être pris en compte aussi souvent que possible dans les études soutenant les demandes.

Les principes concernant les critères de jugement sont détaillés dans le document « Principes d'évaluation de la CNEDiMTS relatifs aux dispositifs médicaux à usage individuel en vue de leur accès au remboursement (14) ».

► Les critères d'éligibilité : critères d'inclusion et de non-inclusion

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

Les patients inclus dans l'essai doivent être suffisamment homogènes pour ne pas augmenter la variabilité, ce qui pourrait 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 pouvoir être intégrés à l'ensemble des groupes de traitements à comparer.

Il est important d'anticiper la faisabilité de l'étude en tenant compte de la taille de la population cible et de l'effectif calculé nécessaire à la démonstration du bénéfice clinique ; les formes cliniques de la pathologie doivent être suffisamment fréquentes pour permettre un recrutement des patients dans un délai réaliste.

► Le choix du comparateur

Le comparateur est issu de la stratégie de référence selon les données actuelles de la science. Il est défini pour **une indication donnée et peut être admis ou non au remboursement**.

Ce comparateur peut être de nature très variable :

- un produit (dispositif médical ou médicament ou autre produit de santé) ;
- et/ou un acte ou un groupe d'actes ;
- et/ou une prestation.

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 atteints de la pathologie ou de la situation de handicap concernée.

Le dernier point important consiste à préciser la **place du comparateur dans la stratégie thérapeutique ou de compensation du handicap**. 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'une stratégie de référence et de l'apport supposé du nouveau DM en termes d'efficacité par rapport à la stratégie de référence.

► 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 ;
- l'extrapolation des résultats de l'étude. En effet, les différentes équipes participant à l'essai seront 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. 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 injustifiées, des règles fixées par arrêté du ministre chargé de la Santé, 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**³⁶.

► 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 prévue de l'effet thérapeutique ;
- la prévalence de l'évènement recherché.

Plus l'effet thérapeutique est important, moins le nombre de patients nécessaires pour mettre en évidence une différence est grand. À l'opposé, si les évènements recherchés sont rares, l'effectif devra être 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 de souligner le rôle d'accompagnement des agences d'évaluation.

► La gestion des écarts au protocole et des valeurs manquantes

Un biais au niveau du suivi peut apparaître pendant le déroulement de l'étude. Ceci se traduit 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 liées à des évènements indésirables ou à une inefficacité thérapeutique. Les conséquences peuvent être la disparition de l'effet lié au traitement, ou à l'inverse, de faire apparaître une fausse différence.

Le plan expérimental doit être conçu afin de **minimiser les perdus de vue ou les abandons de traitement**. Le fabricant, en collaboration avec les investigateurs, doit mettre en œuvre tous les moyens possibles pour limiter ces biais.

³⁶ Article L1151-1 du Code de la santé publique

► La qualité des données

Le protocole doit rapporter les méthodes qui seront utilisées pour limiter les perdus de vue et les valeurs manquantes. Le contrôle de la qualité des données est essentiel, il devra être décrit avec précision aussi bien pour les centres investigateurs que la base de données utilisée.

► 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, en supplément de celui réalisé pour le marquage CE au moment de l'arrivée du DM sur le marché, afin de satisfaire les demandes de la HAS concernant les données sur les bénéfices cliniques d'un point de vue stratégie thérapeutique ou compensation du handicap.

Si, par exemple, le remboursement du DM est envisagé en France, il serait alors opportun de prendre en compte, en amont de la mise en place des investigations cliniques en vue de l'obtention du marquage CE, les exigences cliniques qui seront demandées par la CNEDiMITS afin de les anticiper. **Les études obtenues pourront alors servir tout au long du parcours du DM.**

4. Surveillance et suivi clinique post-commercialisation

Une fois le marquage CE obtenu, une surveillance et une matériovigilance doivent être mises en place dans le but d'évaluer en continu les risques liés à l'utilisation du DM. En parallèle, une fois l'accès au remboursement obtenu, il peut être demandé dans certain cas une étude post-inscription afin d'obtenir de nouvelles données relatives aux **performances cliniques** en vue du renouvellement d'inscription.

4.1 Surveillance et matériovigilance

► Matériovigilance

La matériovigilance concerne tous les dispositifs médicaux après leur mise sur le marché, qu'ils soient marqués CE ou non, en dehors de ceux faisant l'objet d'investigations cliniques³⁷.

La matériovigilance a pour objectif d'éviter que ne se (re)produisent des incidents et risques d'incidents graves mettant en cause des dispositifs médicaux, en prenant les mesures préventives et/ou correctives appropriées (25).

Le règlement 2017/745 modifie les règles de matériovigilance³⁷.

► Matériovigilance au cas par cas

Les fabricants devront notifier via *Eudamed* à l'ANSM les éléments suivants :

- tout incident grave (sauf ceux concernés par les rapports de tendance) ;
- toute mesure corrective de sécurité prise à l'égard d'un dispositif présent sur le marché de l'Union européenne;
- la notification sera faite dès l'établissement de l'imputabilité et en tout état de cause dans les délais spécifiés ci-dessous :

Tableau 3. Délai maximal en matériovigilance avant information auprès de l'ANSM

	Incident grave	Décès ou détérioration grave inattendu de l'état de santé	Menace grave pour la santé publique
Délai maximum de notification après connaissance de l'incident ou de la menace	15 jours	10 jours	2 jours

Sauf urgence, les mesures correctives doivent être signalées à l'ANSM avant leur mise en place.

³⁷ Chapitre VII du règlement européen 2017/745

Incident grave :

Tout incident ayant entraîné directement ou indirectement, susceptible d'avoir entraîné ou susceptible d'entraîner :

- la mort d'un patient, d'un utilisateur ou de toute autre personne ;
- une grave dégradation, temporaire ou permanente, de l'état de santé d'un patient, d'un utilisateur ou de toute autre personne ;
- une menace grave pour la santé publique.

Menace grave pour la santé publique :

Un événement susceptible d'entraîner un risque imminent de mort, de grave détérioration de l'état de santé ou de maladie grave pouvant nécessiter une mesure corrective rapide, et susceptible d'entraîner une morbidité ou une mortalité importante chez l'homme ou qui présente un caractère inhabituel ou imprévu au lieu et au moment considérés.

Ces définitions sont issues du règlement européen 2017/745.

Les autres types d'incidents donnent lieu à un signalement facultatif auprès de l'ANSM³⁸ mais devront faire l'objet d'un rapport de tendance conformément à l'article 88 du règlement 2017/745.

► Évaluation par l'ANSM

L'évaluation des incidents par l'ANSM se déroule en 3 étapes. Après l'enregistrement et le tri à réception des signalements d'incidents, l'évaluation est organisée selon 4 procédures dont 3 sont définies par la criticité (la 4^{ème} procédure, indépendante de la criticité, concerne les évaluations globales).

Les incidents peuvent être considérés comme étant **mineurs**, **majeurs** ou **critiques**. De cette classification, dépendront les modalités et les délais de l'instruction qui sera donnée par l'ANSM. Une **évaluation globale** peut également être mise en place pour des incidents connus et de fréquence élevée, ils sont alors collectés et analysés statistiquement.

Correspondant de matériovigilance :

Le Code de la santé publique, *via* l'article R5212-13, précise que tout fabricant de dispositifs médicaux, ou son mandataire, doit désigner un correspondant de matériovigilance et communiquer son nom à l'ANSM.

► Rapport de synthèse périodique et rapport de tendances

Lorsque les incidents graves similaires ayant trait au même dispositif ou type de dispositif, dont la cause a été déterminée ou pour lesquels une mesure corrective de sécurité a été appliquée, ou lorsque les incidents sont communs et bien documentés, le fabricant peut transmettre périodiquement des rapports de synthèse au lieu de rapports d'incidents graves individuels³⁹.

Les fabricants devront notifier dans un rapport de tendance *via* Eudamed toute augmentation statistiquement significative de la fréquence ou de la sévérité des incidents qui ne sont pas graves ou qui constituent des effets secondaires indésirables attendus pouvant avoir une incidence sur le rapport bénéfice/risque et pouvant entraîner des risques pour la santé et la sécurité des patients⁴⁰.

► Surveillance après commercialisation

► Par les fabricants

Pour chaque dispositif, les fabricants conçoivent, établissent, documentent, appliquent, maintiennent et mettent à jour un **système de surveillance après commercialisation** en fonction de la classe de risque

³⁸ Article R5212-15 du CSP

³⁹ Articles 86 et 87 du règlement européen 2017/745

⁴⁰ Article 88 du règlement européen 2017/745

et du type de dispositif⁴¹. Ce système fait partie intégrante du système de gestion de la qualité mis en place par le fabricant⁴².

Ce système de surveillance permet de collecter, d'enregistrer et d'analyser, d'une manière active et systématique, les données pertinentes sur la qualité, les performances et la sécurité d'un dispositif pendant toute sa durée de vie, de tirer les conclusions qui s'imposent et de définir et d'appliquer toute mesure préventive ou corrective et d'en assurer le suivi.⁴²

Les documents relatifs à la surveillance après commercialisation composent l'annexe III du règlement 2017/745, qui est nécessaire à l'obtention du marquage CE. On retrouve notamment :

- Le **plan de surveillance après commercialisation** sur lequel est fondé le système de surveillance et a pour objectif de préciser les méthodes et les procédures qui seront suivies pour collecter et évaluer de manière proactive les données cliniques.
 - ▶ Ce plan de surveillance doit comporter *a minima* un certain nombre d'éléments dont le plan de collecte de données cliniques de confirmation du rapport bénéfice/risque du SCAC (mentionné précédemment dans ce guide).
- Le **rapport périodique actualisé de surveillance (PSUR)** (classes IIa, IIb, III) et le **rapport sur la surveillance** (classe I) qui font la synthèse des résultats et des conclusions de l'analyse des données de surveillance exposant la justification de toute mesure préventive ou corrective prise et les décrivant
 - ▶ Rapport sur la surveillance après commercialisation : le rapport est mis à jour selon les besoins et mis à la disposition de l'autorité compétente sur demande.
 - ▶ Rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR) : établi pour chaque dispositif et, le cas échéant, pour chaque catégorie ou groupe de dispositifs :
 - IIa : une mise à jour doit être réalisée selon les besoins et au moins tous les deux ans ;
 - IIb et III : une mise à jour doit être réalisée tous les ans.

Pour les dispositifs de classe III), les fabricants communiquent les PSUR à l'ON intervenant dans l'évaluation. Pour les autres dispositifs, le PSUR est mis à disposition de l'ON concerné.

Changements apportés par le règlement :

Les principaux changements concernent la demande d'un PSUR ou d'un rapport sur la surveillance qui sont intégrés en amont du développement, dans le plan de surveillance.

▶ Par l'ANSM

L'ANSM 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 (26). Elle organise à son initiative ou sur saisine du ministère chargé de la Santé la mise en œuvre d'actions permanentes, d'enquêtes ponctuelles et de programmes thématiques.

Ces opérations de contrôle de 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 par rapport aux performances annoncées et/ou par rapport à l'état de l'art.

Elles peuvent correspondre à :

- des évaluations ponctuelles portant sur un seul dispositif ;
- des évaluations portant sur l'ensemble d'une catégorie de dispositifs mis sur le marché en France.

Pour chacune de ces évaluations deux types de procédures peuvent être utilisés :

- l'analyse sur dossier (documentation technique, bibliographie...) ;
- l'analyse technique réalisée dans les laboratoires de l'ANSM ou dans des laboratoires experts.

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.

⁴¹ Articles 83 à 86 du règlement européen 2017/745

⁴² Article 83 du règlement européen 2017/745

Ces opérations peuvent également aboutir au constat que rien ne s'oppose à la mise sur le marché. Cette conclusion de contrôle de conformité ne doit pas être présentée comme une caution ou une validation du dispositif médical à des fins commerciales ou promotionnelles.

De plus, l'ANSM exerce une surveillance des dispositifs à risque particulier et des dispositifs innovants. Cette activité repose sur les données transmises par les fabricants du secteur, et sur une veille de l'innovation.

Au plan national, l'ANSM a également les missions de contrôle :

- de la publicité: vérification de la conformité de la publicité selon la réglementation en vigueur;
- du respect des spécifications techniques

4.2 Les études post inscription

Les demandes [d'étude post-inscription \(EPI\)](#) interviennent lors de l'inscription du dispositif sur la LPPR ou lors de certaines révisions de lignes génériques et sont inscrites dans les avis de la CNEDiMTS (27). En général, ces demandes d'études complémentaires font l'objet d'une clause conventionnelle entre le CEPS et l'entreprise. Les études post-inscription pour les dispositifs médicaux s'inscrivent dans un contexte particulier :

- les courts cycles de vie des DM avec de fréquentes modifications incrémentales peuvent remettre en question la validité des résultats déjà obtenus avec des versions antérieures ;
- l'évaluation d'un DM est en général une évaluation du « couple » dispositif/opérateur et l'élaboration d'un protocole doit donc tenir compte de la courbe d'apprentissage des opérateurs, de l'expérience de l'équipe, du plateau technique, *etc.*

Les EPI sur les DM ont pour but de répondre, pour la population française, à certaines questions qui persistent encore sur ces produits, en vue de leur réinscription ou d'une réévaluation anticipée. Ces questions sont généralement de deux ordres :

- l'efficacité et la sécurité d'utilisation du dispositif dans la population cible ne sont pas clairement démontrées : en effet, il n'est pas rare que des données cliniques complémentaires soient nécessaires afin de confirmer l'efficacité et la sécurité d'utilisation du dispositif concerné ;
- la transposabilité des résultats des essais cliniques à la pratique courante n'est pas assurée : ces problèmes de transposabilité peuvent survenir en raison de multiples facteurs (interactions avec l'environnement des patients, modalités d'utilisation différentes par rapport à celles suivies dans les essais, expérience des équipes hétérogène, observance non optimale, population cible différente de celle incluse dans les essais, *etc.*).

Ainsi, les principaux objectifs des études post-inscription sur les dispositifs médicaux sont :

- de décrire les caractéristiques des médecins utilisateurs et des patients chez lesquels le dispositif concerné est utilisé (population rejointe), les conditions d'utilisation du dispositif (indications, bilan clinique et paraclinique initial et effectué lors du suivi...), permettant ainsi de vérifier le respect des indications et des recommandations (champ du remboursement notamment) ;
- de mesurer les bénéfices du dispositif pour les patients en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie, les complications, ou encore la place du dispositif médical dans la stratégie thérapeutique et son impact sur l'organisation des soins et médico-économique ;
- de confirmer l'efficacité et la sécurité d'utilisation du dispositif dans la population cible. Dans ce cas, la demande d'étude explicite clairement la nécessité de mettre en place un essai clinique. Ces études post-inscription doivent être différenciées des études d'utilisation intégrées dans un processus de surveillance après commercialisation (« post market surveillance ») qui pourraient être demandées par les organismes notifiés qui délivrent le certificat de marquage CE.

L'accord-cadre du 16 décembre 2011 entre le CEPS et les organisations professionnelles concernées²⁶ précise la mise en œuvre de ces études en fonction du mode de prise en charge du produit ou prestation (ligne générique, nom de marque). Cet Accord-cadre est caduc, mais il sert toujours de guide dans les relations entre le CEPS et les entreprises ou leurs organisations professionnelles.

L'objectif des études, l'obligation de constituer un comité scientifique, ainsi que les délais dans lesquels les études doivent être entreprises et leurs résultats obtenus sont définis dans la convention d'inscription, sur LPPR, du produit.

Que la CNEDiMITS soit ou non à l'initiative de l'étude, le protocole de l'étude doit lui être soumis afin qu'elle donne son avis, sous trois mois, sur la capacité de l'étude à répondre aux questions posées.

Les résultats des études conventionnelles, y compris les résultats intermédiaires quand la convention le prévoit, sont remis au CEPS et à la CNEDiMITS lors de la demande de renouvellement d'inscription du DM concerné. En revanche, s'ils sont de nature à modifier les conclusions de la Commission, ils doivent être communiqués sans délais.

Participants

Pilotage du projet :

Ce document a été rédigé par Pierre-Emmanuel De Joannis, étudiant en pharmacie stagiaire au SED, avec la participation de Fabienne Quentin, Chef de projet au SED, sous la direction de Corinne Collignon, adjointe au chef de service et de Hubert Galmiche, Chef de service.

Le travail de secrétariat a été réalisé par Banedé Sako, assistante de gestion.

L'ANSM a participé à la rédaction des parties concernant son champ de compétences.

Une relecture a été effectuée par le CEPS et l'Assurance Maladie.

Ce document a été validé par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS).

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

Romain Aubourg	Anne Lesquelen	Fabienne Quentin
Catherine Auger	Albane Mainguy	Emmanuelle Schapiro-Dufour
Emmanuelle Fouteau	Camille Marguerite	Valérie Thieuzard
Aude Gautier	Nadia Naour	Michel Vaneau
Aurélie Garel Pacull	Cyril Olivier	Elodie Velzenberger Maquart
Caroline Guérin	Estelle Piotto Peylan	

Sous la direction de :

Chantal Belorgey, directrice de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

Hubert Galmiche, chef du service évaluation des dispositifs

Corinne Collignon, adjointe au chef de service

À noter :

Pour toutes questions complémentaires, une [Foire aux questions \(FAQ\)](#) – CNEDiMTS est disponible sur le site internet de la HAS (www.has-sante.fr).

Références bibliographiques

1. Comité économique social et environnemental. [La place des dispositifs médicaux dans la stratégie nationale de santé. 2015.](#) www.lecese.fr
2. Comité économique des produits de santé. [Rapport d'activité 2015](#); 2016. www.solidarites-sante.gouv.fr
3. [Règlement \(UE\) 2017/745](#) du parlement européen et du conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) n° 178/2002 et le règlement (CE) n° 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE. 2017. Journal officiel de l'union européenne 2017.
4. [Directive](#) 93/42/CEE du Conseil du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux. Journal officiel de l'union européenne 1993.
5. [Directive du conseil du 20 juin 1990](#) concernant le rapprochement des législations des états membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs (90/385/CEE). Journal officiel de l'union européenne 1990.
6. [Règlement \(UE\) 2017/746](#) du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro et abrogeant la directive 98/79/CE et la décision 2010/227/UE de la Commission
7. [Règlement \(UE\) n°536/2014](#) du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE
8. Ministère des Solidarités et de la Santé. [Le forfait innovation.](#) www.solidarites-sante.gouv.fr
9. Haute Autorité de Santé. [Conditions d'éligibilité au forfait innovation.](#) www.has-sante.fr.
10. Haute Autorité de Santé.. [Le forfait innovation.](#) www.has-sante.fr.
11. Haute Autorité de Santé. [Qu'est-ce que le forfait innovation.](#) www.has-sante.fr
12. Haute Autorité de Santé. [Règlement intérieur de la CNEDiMTS.](#) www.has-sante.fr
13. Haute Autorité de Santé. [Brochure présentation de la CNEDiMTS. Octobre 2013.](#) www.has-sante.fr
14. Haute Autorité de Santé. Principes d'évaluation de la CNEDiMTS relatifs aux dispositifs médicaux à usage individuel en vue de leur accès au remboursement. Novembre 2017. www.has-sante.fr
15. Haute Autorité de Santé. [Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations de médicaments et dispositifs médicaux.](#) www.has-sante.fr
16. Haute Autorité de Santé. [La Commission évaluation économique et de santé publique \(CEESP\). Novembre 2012.](#) www.has-sante.fr
17. Haute Autorité de Santé. [Rapport d'activité 2016.](#) Juillet 2017. www.has-sante.fr
18. Haute Autorité de Santé. Avis d'efficience - [Format du rapport technique. Mai 2016.](#) www.has-sante.fr
19. Haute Autorité de Santé. Avis d'efficience – [Format de l'avis d'efficience. Juillet 2013.](#) www.has-sante.fr.
20. Haute Autorité de Santé. Guide Méthodologie – [Choix méthodologiques pour l'évaluation économiques à la HAS. Octobre 2011.](#) www.has-sante.fr
21. Haute Autorité de Santé. [Déposer une demande de rencontre précoce.](#) www.has-sante.fr
22. Haute Autorité de Santé. [Rendez-vous pré-dépôt avec la HAS en vue d'une demande d'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables. Modalités de demande et déroulement. Novembre 2017.](#) www.has-sante.fr
23. [Ministère des solidarités et de la Santé. CEPS \(Comité économique des produits de santé\).](#) <http://solidarites-sante.gouv.fr>.
24. Haute Autorité de Santé. [Guide méthodologique pour le développement clinique des dispositifs médicaux. 2013.](#) www.has-sante.fr
25. [Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Qu'est-ce que la matériovigilance ?](#) <http://ansm.sante.fr/>
26. [Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Surveillance du marché.](#) <http://ansm.sante.fr/>
27. Haute Autorité de Santé. [Les études post-inscription sur les technologies de santé \(médicaments, dispositifs médicaux et actes\). novembre 2011.](#) www.has-sante.fr.



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr