

FICHE

Évolutions incrémentales des dispositifs médicaux : évaluation par la CNEDiMTS selon leur impact

Validée par la CNEDiMTS le 19 octobre 2021

L'essentiel

- ➔ Les évolutions incrémentales de dispositifs médicaux peuvent avoir des impacts classés en deux catégories : mineurs ou majeurs.
 - **L'évaluation par la CNEDiMTS d'un dispositif dont l'évolution incrémentale est considérée comme ayant un impact majeur implique le dépôt d'un dossier complet¹** par le demandeur. Il inclut l'ensemble des nouvelles données soutenant l'argumentaire, dont les données cliniques.
 - **L'évaluation de dispositifs dont les modifications sont des évolutions incrémentales dont l'impact est mineur n'impose pas systématiquement la production par le demandeur de données cliniques spécifiques, sauf si celles-ci auraient été attendues par la CNEDiMTS pour le renouvellement de la version antérieure ou si le demandeur a des revendications spécifiques** pour cette nouvelle version (ASA supérieure revendiquée, nouvelle indication...).
- ➔ Une cartographie des types d'évolutions susceptibles d'être soumises à l'évaluation par la CNEDiMTS est proposée afin de permettre aux exploitants de déterminer si l'impact d'une modification peut d'emblée être considéré comme étant mineur ou majeur et de construire leurs dossiers en conséquence. Dans un certain nombre de cas, cela relève d'une analyse au cas par cas. Ces situations sont également décrites.

Contexte

Le secteur des dispositifs médicaux (DM), et plus largement des produits de santé, est marqué par un fort dynamisme résultant de l'évolution des connaissances, des techniques, des pratiques

¹ Guide de dépôt d'un dossier auprès de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS). HAS, 2021.

https://www.has-sante.fr/jcms/c_419016/fr/guide-pour-le-depot-de-dossier-lprr-actualisation-septembre-2021

professionnelles et des attentes des patients. Celle-ci conduit au développement de nouveaux dispositifs médicaux ou à la modification de ceux existants, tant dans leur conception que dans les matériaux qui les composent.

Les dispositifs médicaux peuvent s'appuyer ou intégrer des technologies issues d'autres domaines d'activité. C'est par exemple le cas des technologies numériques qui peuvent venir implémenter des solutions existantes permettant d'offrir aux DM des fonctionnalités nouvelles.

Définition

L'évolution d'un produit est dite incrémentale dès lors qu'elle s'appuie sur un développement continu donnant lieu à des versions itératives intégrant des modifications d'une caractéristique technique ou d'une fonctionnalité.

Au travers de ses avis, la CNEDIMTS peut être amenée à se prononcer sur une nouvelle version d'une technologie déjà évaluée pour laquelle l'entreprise revendique ou non une valeur ajoutée de l'évolution incrémentale apportée.

La Commission va donc évaluer les éléments apportés par le demandeur pour déterminer, selon les cas, si la nouvelle version du DM permet de rendre un service au moins équivalent à celui de la version antérieure, si elle permet d'améliorer le service attendu de la version précédente au regard de l'évolution de ses caractéristiques techniques ou si ses modalités d'utilisation doivent être modifiées. Dans certains cas, l'entreprise fournit à l'appui de sa demande des données cliniques spécifiques au DM qui est soumis pour évaluation ; dans de nombreux cas, seul un argumentaire technique est produit, soulevant la question de l'extrapolation des résultats d'une version du DM à une autre ou du besoin de données cliniques spécifiques selon la nature des évolutions apportées.

Pour la CNEDIMTS, l'enjeu est d'optimiser le processus d'évaluation des DM afin de ne pas freiner leur évolution ou retarder l'accès des patients à des technologies ayant un intérêt pour leur prise en charge.

L'objectif de ce travail est de donner une meilleure visibilité aux demandeurs, qu'ils soient fabricants, mandataires d'un fabricant ou distributeurs, sur le raisonnement de la CNEDiMTS face à des évolutions incrémentales et sur les attentes de la commission sur le contenu du dossier en fonction du type d'évolution rencontrée.

N.B. : Dans ce document, le terme dispositif médical (DM) est utilisé par simplification rédactionnelle mais cette réflexion est ouverte à tout produit de santé entrant dans le périmètre de la commission.

Méthode

Le périmètre de ce travail a été limité aux dispositifs médicaux répondant à ces deux conditions cumulatives :

- Les DM visés sont des évolutions d'un produit d'un même fabricant ; ils ont donc des caractéristiques communes ;
- Une version antérieure a déjà été évaluée par la CNEDiMTS ou est déjà inscrite sur la LPPR.

Un groupe de travail constitué de membres de la CNEDIMTS a été réuni à quatre reprises. Des représentants des directions ministérielles (direction de la sécurité sociale, direction générale de la santé et direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins) et de l'ANSM ont participé à ces échanges. Des auditions du SNITEM et du GMED ont été menées. France Asso Santé a également été sollicitée pour participer à la relecture de ce document.

I / Critères de l'évaluation par la CNEDIMTS

Parmi ses missions, la CNEDIMTS apprécie le service attendu des DM pour lesquels une demande d'inscription sur la LPPR lui a été transmise par l'exploitant. Lorsque le service attendu est jugé suffisant, la Commission se prononce alors sur l'amélioration potentielle du DM par rapport à la stratégie de référence ou à d'autres DM.

II / Caractérisation d'une évolution incrémentale dans le cadre de l'évaluation par la CNEDIMTS

Le demandeur doit préciser la nature des modifications apportées par rapport à sa version antérieure, qu'elles concernent la conception du produit, son procédé de fabrication ou ses modalités d'utilisation. Une grille d'impact permettant de standardiser la description des évolutions apportées et leur impact potentiel est proposé en annexe (cf. Annexe 1).

La CNEDiMITS distingue deux catégories d'évolutions incrémentales :

- **Les évolutions ayant un impact considéré comme étant mineur.** Celles-ci ne sont pas susceptibles d'avoir un impact clinique ou organisationnel significatif.
- **Les évolutions ayant un impact considéré comme étant majeur.** Celles-ci sont susceptibles d'avoir un impact sur le traitement, sur le diagnostic ou sur la compensation du handicap ou organisationnel significatif.

Un niveau d'impact est associé à chaque modification. Trois niveaux d'impact sont établis :

- Niveau 1 (couleur verte) : l'impact de cette modification est d'emblée considéré comme étant mineur ;
- Niveau 2 (couleur orange) : la qualification *a priori* par la CNEDiMITS de l'impact de cette modification en mineur ou majeur n'est pas possible et implique une analyse de l'argumentaire produit par le demandeur ;
- Niveau 3 (couleur rouge) : l'impact de cette modification est d'emblée considéré comme étant majeur.

Pour un même DM, plusieurs modifications peuvent se cumuler. L'analyse de l'impact de l'ensemble des modifications apportées suit la même logique :

- ➔ Si toutes les modifications apportées au DM ont un impact de niveau 1, alors l'impact de l'évolution est considéré comme étant mineur.
- ➔ Si au moins une des modifications a un impact de niveau 2, alors la qualification *a priori* par la CNEDiMITS de l'impact en mineur ou majeur n'est pas possible et implique une analyse de l'argumentaire produit par le demandeur.
- ➔ Si au moins l'une des modifications a un impact de niveau 3, alors l'évolution est d'emblée considérée comme ayant un impact majeur.

III / Conséquences sur la constitution des dossiers de demande d'inscription sur la LPPR

La demande d'inscription sur la LPPR nécessite qu'un dossier soit constitué et soumis par le demandeur. Le guide de dépôt¹ et la matrice² associée permettent au demandeur de structurer les informations nécessaires à l'instruction de sa demande. A l'issue de ce projet, ils seront mis à jour pour intégrer la prise en compte du caractère incrémental d'un dispositif médical. Pendant une période transitoire, jusqu'au 1er janvier 2022, les dossiers soumis par les demandeurs pourront ne pas se conformer à la nouvelle trame et la HAS pourra demander des informations complémentaires si des éléments nécessaires à l'instruction du dossier y font défaut.

La grille d'impact proposée permet au demandeur de savoir s'il peut considérer d'emblée que l'évolution a un impact mineur ou majeur. Toutefois, lorsque l'impact global conduit à classer le DM comme une évolution de niveau 2, la qualification de l'impact de l'évolution n'est pas déterminée d'emblée et nécessite une analyse au cas par cas. Dès lors, il appartient au demandeur de déterminer le niveau d'impact de l'évolution et de constituer son dossier en conséquence.

Lorsque la demande porte sur un DM qui est la résultante d'une évolution incrémentale, alors, pour chaque évolution, le demandeur détaille :

- La nature des modifications apportées ;
- Les avantages et bénéfices attendus. Le lien de causalité entre la modification et le bénéfice attendu doit être argumenté ;
- Les inconvénients et les risques associés.

Le demandeur peut s'appuyer sur tous les éléments qui lui semblent appropriés pour argumenter son dossier, y compris ceux issus de la documentation technique utilisée pour l'obtention de la certification CE ou les conclusions de l'organisme notifié.

➔ **Lorsque l'évolution incrémentale du DM a un impact mineur et sauf revendication particulière de l'exploitant en termes d'indication et d'ASA notamment**, la demande peut s'appuyer sur un **dossier « allégé »** en l'absence de revendication spécifique de la part du demandeur (**absence de revendication d'ASA, indication revendiquée identique...**). L'évaluation de dispositifs dont les modifications sont des évolutions incrémentales ayant un impact mineur n'impose alors pas la production par le demandeur de données cliniques spécifiques. Néanmoins, afin d'actualiser les éléments sur lesquels la Commission s'est prononcée antérieurement, le demandeur devra inclure dans le dossier les nouvelles données disponibles relatives à la technologie n'ayant pas été fournies lors du précédent dépôt de dossier pour la version antérieure, notamment : les données cliniques nouvelles, les données de matériovigilance ou les éléments actualisés relatifs à la place dans la stratégie. Les résultats des études post-inscription qui auraient été demandées pour les versions antérieures et qui sont attendus par la CNEDIMTS doivent être fournis.

N.B. : Lors de l'instruction, la HAS peut, au vu des éléments fournis et sur la base d'une expertise interne ou externe, juger qu'il s'agit d'une évolution incrémentale ayant un impact majeur et demander à l'entreprise la transmission d'un dossier « complet »

² Matrice de dépôt de dossier. HAS, 2021.

https://www.has-sante.fr/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=p_3151810

→ Lorsque l'évolution a un impact majeur ou que l'exploitant revendique des indications nouvelles ou une valorisation en termes d'ASA, alors le demandeur doit déposer un **dossier complet** contenant l'ensemble des données soutenant l'argumentaire, dont les données cliniques. Ce dossier doit permettre d'apporter à la Commission les informations relatives au nouveau produit soumis à la CNEDiMTS pour évaluation. Il peut s'appuyer sur les éléments issus des versions antérieures mais doit principalement permettre d'éclairer ses membres sur l'impact des évolutions apportées et leur intérêt.

Lors de la demande d'inscription d'un DM résultant d'une évolution incrémentale, les éléments spécifiquement attendus en complément de ceux requis pour toute demande sont les suivants :

- Remplir la grille détaillant les évolutions.
- Préciser pour chaque évolution le bénéfice attendu et son argumentaire ainsi que les risques associés à cette modification.
- Transmettre les pièces soutenant l'argumentaire.
- Justifier, le cas échéant, l'extrapolation des données de la version antérieure à la nouvelle version proposée.
- Transmettre, en annexe de la demande, l'historique des différentes versions du produit.

IV / Choix du comparateur associé à la revendication d'amélioration du service attendu ou rendu

Dans ses principes d'évaluation³, la CNEDiMTS rappelle que le comparateur le plus pertinent doit préférentiellement être choisi en fonction de la stratégie de référence. De fait, si la version antérieure est également le traitement de référence dans l'indication revendiquée, alors la nouvelle version du DM pourra être comparée à la version antérieure. Si la version antérieure, n'est pas ou n'est plus le traitement de référence, alors la comparaison au traitement le plus pertinent sera faite.

³ Principes d'évaluation de la CNEDiMTS relatifs aux dispositifs médicaux à usage individuel en vue de leur accès au remboursement. HAS, 2019. https://www.has-sante.fr/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_2806037

Annexes

Annexe 1 Grille descriptive de l'évolution incrémentale

Les impacts de chaque modification doivent être décrits indépendamment les uns des autres. La grille proposée ci-dessous vise à déterminer l'impact propre de chaque modification apportée. Les items sont structurés en trois rubriques distinctes couvrant le champ de la conception, de la fabrication et de l'utilisation. Les modifications à l'étape de la conception du DM peuvent également impliquer des modifications au stade de la fabrication et de l'utilisation.

In fine, le caractère mineur ou majeur de l'impact de l'évolution incrémentale proposée est déterminé en prenant compte l'ensemble des modifications.

● impact mineur ● impact pouvant être majeur ● impact majeur

Conception				
Préciser la ou les modifications affectant les caractéristiques physiques ou techniques du produit				
				Impact de la modification
01	Modification d'un accessoire ou d'un composant n'ayant pas d'impact direct sur la performance ou le mode d'action		☐	●
02	Modification permettant au produit de transmettre ou de recevoir directement ou indirectement des données		☐	●
03	Modification des caractéristiques de la source d'énergie		☐	Si absence de source d'énergie, passer à 04
	03-1	Non rechargeable vers rechargeable ou vice versa (cf. ci-dessous l'exemple 1)	☐	●
	03-2	Modification de la batterie avec une longévité égale ou supérieure	☐	●
	03-3	Autre modification de la source d'énergie	☐	●
04	Modification de la nature (physique ou biologique) ou des proportions des matériaux ou composants du produit (par exemple, tout changement de composition d'un alliage ou d'une DADFMS ⁴ doit être mentionné ici)		☐	●
05	Modification des dimensions du produit (par exemple la modification de la taille du maillage d'un stent ou de son diamètre)		☐	●
06	Modification logicielle		☐	Si absence de composant logiciel, passer à 07
	06-1	Ajout ou modification de fonctionnalités non thérapeutiques ou non diagnostiques (par exemple : gestion et impression des rapports par l'utilisateur)	☐	●
	06-2	Modification d'une fonctionnalité impliquée dans l'effet thérapeutique ou diagnostic du DM.	☐	●

⁴ Denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales

	06-3	Changement de l'architecture ou des caractéristiques de l'un des composants logiciels	☐	
	06-4	Ajout d'une fonction de transmission à serveur distant permettant l'échange de données	☐	
	06-5	Modification automatisant un traitement de données et conduisant à une action automatique du système ayant un impact diagnostique ou thérapeutique sans intervention d'un utilisateur (boucle fermée ou semi fermée)	☐	
	06-6	Implémentation ou modification d'une fonctionnalité s'appuyant sur des procédés d'apprentissage automatique	☐	
07	Modification non listée ci-dessus susceptible d'avoir un impact sur les performances, le mode d'action ou l'ergonomie		☐	

Fabrication

Préciser la ou les modifications affectant le procédé de fabrication (Sinon passer à 12)

08	Modifications du processus de fabrication du DM lui-même (cf. ci-dessous l'exemple 2)		☐	
09	Modification du conditionnement		☐	
	09-1	Modification du conditionnement, accompagnée de la modification de la composition du kit ou du set	☐	
10	Modifications des caractéristiques finales du produit (par exemple, lorsque l'irradiation du produit modifie ses propriétés physiques)		☐	
11	Passage d'une fabrication de série à une fabrication sur mesure, c'est-à-dire réalisée expressément pour un patient déterminé, ou vice versa		☐	

Utilisation

12	Modification affectant les modalités de prescription ou d'utilisation (formation, fréquence d'utilisation...) ou l'environnement (plateau technique, matériel nécessaire utilisé par le patient, l'aidant ou le soignant) ?		☐	
----	---	--	--------------------------	---

Autre type de modification

Si la modification apportée n'est pas associée à l'un des cas prévus ci-dessus, le demandeur la décrira dans cette rubrique			☐	
---	--	--	--------------------------	---

Exemple 1 : dans le cas d'un DM portant sur le remplacement d'une batterie non rechargeable par une batterie rechargeable, il pourrait y avoir au moins deux modifications :

- Celle de conception ayant pour conséquence de permettre une utilisation de plus longue durée du DM. L'impact de cette modification peut *a priori* être considéré comme mineur, en l'absence de revendication par l'exploitant d'un bénéfice.
- Celle d'utilisation par le patient. Ce dernier, ou un aidant, devra recharger périodiquement la batterie. En fonction de la situation, l'impact peut être contraignant pour le patient ou, à l'inverse, ne pas l'être ; l'impact est alors de niveau 2.

Au total, le niveau le plus élevé d'impact des modifications est de niveau 2. Le demandeur devra donc déterminer s'il considère que l'évolution a un impact majeur ou mineur au regard de l'ensemble des impacts de chaque modification.

Exemple 2 : si la modification porte sur un procédé de fabrication sur mesure permettant de produire un substitut osseux en amont d'une intervention chirurgicale, et même si le produit fini est strictement identique à celui obtenu par le procédé antérieur, il peut toutefois y avoir un impact sur l'utilisation. En effet, ce changement est susceptible de modifier le parcours du patient, voire d'éviter une intervention. L'impact est donc de niveau 2.

Dans ces 2 exemples pour lesquels la qualification *a priori* par la CNEDiMTS de l'impact en mineur ou majeur n'est pas possible, l'argumentaire du dossier permettra d'éclairer la CNEDiMTS afin qu'elle soit en mesure d'apprécier au final l'impact pour le patient des modifications apportées.