

# **Évaluation Et accès à l'innovation des DMx**

**A Grumblat, Pharmacien Praticien Hospitalier  
Responsable UF C.A.M.S.P. – Pôle Pharmaceutique  
CHU de Besançon**

## **PLAN**

- **Évaluation des DM :**
  - **Contexte**
  - **Spécificités**
  - **Critères de qualité**
  - **Données d'évaluation «réglementaires»**
  - **USA**
  - **Sources**
- **Accès à l'innovation des DM**

## ■ Évaluation des DM : principes & généralités

### □ Contexte

### □ Spécificités

### □ Critères de qualité

### □ Données d'évaluation «réglementaires»

### □ USA

### □ Sources

## ■ Accès à l'innovation des DM

A Grumblat CAMSP Pôle Pharmaceutique CHRU Besançon, mars 2022

## Évaluation des DM Contexte

→ DM : progrès thérapeutique +++ & dépenses +++

→ « les affaires »



=> augmentation pression réglementaire  
**SÉCURITÉ EFFICACITÉ EFFICIENCE**  
**France, Europe, USA**

A Grumblat CAMSP Pôle Pharmaceutique CHRU Besançon, mars 2022

## ■ Évaluation des DM :

☐ Contexte

☐ **Spécificités**

☐ Critères de qualité

☐ Données d'évaluation «réglementaires»

☐ USA

☐ Sources

## ■ Accès à l'innovation des DM

A Grumblat CAMSP Pôle Pharmaceutique CHRU Besançon, mars 2022

## Évaluation des DM

# Spécificités de l'évaluation des DM

## État des lieux

☐ Peu d'essais cliniques

☐ Encore moins d'essais cliniques de bonne qualité méthodologique

☐ **Causes**

- Réglementation des DM vs médicament
- Tissu industriel vs coût des études, fourniture DM
- Spécificités DM => Spécificités « méthodo »

A Grumblat CAMSP Pôle Pharmaceutique CHRU Besançon, mars 2022

- **Hétérogénéité des DM**
- **Cycle de vie court / développement incrémental**
- **Performances techniques / bénéfices cliniques**
- **Difficultés du choix du comparateur**
- **Difficultés d'acceptabilité de la randomisation**
- **Difficultés d'évaluation à l'aveugle**
- **Opérateur dépendant**
- **Environnement dépendant**
- **Population cible réduite**
- **Critères de jugement à long terme**

A Grumblat CAMSP Pôle Pharmaceutique CHRU Besançon, mars 2022

## **1- Hétérogénéité des DM**

- **Équipement, consommables, DMI, logiciels**
- **Indication clinique : vitale, fonctionnelle, handicap ou diagnostique**
- **Niveau de risque différent**
- **Niveau d'innovation différent**
- **Contraintes réglementaires différentes**

A Grumblat CAMSP Pôle Pharmaceutique CHRU Besançon, mars 2022

## **2- Cycle de vie court & développement incrémental**

### **■ Modifications techniques p/ améliorer**

- ☐ **Problèmes d'utilisation**
- ☐ **Intégration de nouvelles technologies**
- ☐ **Sécurité ?**
- ☐ **Efficacité ?**

A Grumblat CAMSP Pôle Pharmaceutique CHRU Besançon, mars 2022

## **2- Cycle de vie court & développement incrémental**

### **■ Cycle de vie < durée essai clinique**

- ☐ **Quelle méthodologie / ≠ versions DM**
  - Uniquement version initiale => pas de biais mais quelle applicabilité à la fin de l'étude ?
  - Intégration des versions incrémentales => biais ?
  - Essais suiveurs « tracker trials » ou méth Bayésiennes (FDA)
- ☐ **Comparabilité des EC antérieurs**
- ☐ **Quand faire un nouvel EC / modification incrémentale**
  - Incrémental ou rupture
  - Quel impact de la modification technique :
    - Équivalence efficacité ? Sécurité ?

A Grumblat CAMSP Pôle Pharmaceutique CHRU Besançon, mars 2022

### **3- Performances techniques / bénéfices cliniques**

- **Technique prédictif / effet « clinique »**
  - Compresses, seringues, béquilles, gants, pousse seringue ....
  
- **Technique NON prédictif / effet « clinique »**
  - DM à « effet thérapeutique », à risques

A Grumblat CAMSP Pôle Pharmaceutique CHRU Besançon, mars 2022

### **4- Choix du comparateur**

- **Beaucoup de possibilités ?**
  - Placébo, autre DM, médicament, technique de soin, ...
- **... Peu de possibilités**
  - Choix éthique d'un placebo / cicatrice, intervention chirurgicale, ... ?
  - Choix éthique d'une ancienne technique ?
  - Ttt par DM de référence non évalué
  - Pas de ttt de référence / innovation de rupture

A Grumblat CAMSP Pôle Pharmaceutique CHRU Besançon, mars 2022

## 5 - randomisation

- ECR = gold standard
- Pb Acceptabilité par le médecin et / ou patient
  - Préférence d'un ttt
    - croyance / technique déjà diffusée mais non évaluée
    - Si comparateur non interventionnel
  - réticence / changement de pratique (médecin),
  - Maîtrise de la technique (médecin)
  - Acceptation du principe d'ambivalence
  - La chirurgie est définitive, impossible de choisir le meilleur ttt à la fin de l'ECR
  - Situation d'urgence
  - ...

A Grumblat CAMSP Pôle Pharmaceutique CHRU Besançon, mars 2022

## 6 – Évaluation en « aveugle »

- Objectif : maintenir l'effet de la randomisation çàd comparabilité des groupes
- Difficultés +++
  - « opérateur » aveugle : majoritairement impossible  
=> « évaluateur » aveugle +++
  - Aveugle du patient : plus facile mais ....

A Grumblat CAMSP Pôle Pharmaceutique CHRU Besançon, mars 2022

## 7 – Opérateur dépendant

- 1 DM = 1 ACTE (ou 1 TECHNIQUE) : médical(e), chirurgical(e), infirmier(e), patient, ...

=> dépendance des résultats au geste

- Effet opérateur :

- ☐ Courbe d'apprentissage
- ☐ Compliance au protocole
- ☐ « compétence » de l'opérateur

A Grumblat CAMSP Pôle Pharmaceutique CHRU Besançon, mars 2022

## 8 – Environnement dépendant

- 1 DM = 1 ACTE (ou 1 TECHNIQUE) : médical(e), chirurgical(e), infirmier(e), patient, ...

=> multiplicité d'acteurs, de lieux (effet centre),

- Standardiser l'intervention :

- ☐ Prise en charge pré-opératoire,
- ☐ Protocole d'anesthésie,
- ☐ Protocole d'antibioprophylaxie
- ☐ Voie d'abord
- ☐ DM
- ☐ Soins post-intervention le cas échéant
- ☐ Programme de rééducation ....

A Grumblat CAMSP Pôle Pharmaceutique CHRU Besançon, mars 2022



## 9 – Population cible réduite

### ■ Quelques chiffres

- Maladie orpheline en France : < 30 000
- DMI : 140 000 PTH > 115 000 stent coronaire > 30 000 stimulateur cardiaque > 25 000 valves cardiaques > 12 000 défibrillateur > 7 000 EAA > 1 000 EAT > 200 stent intracrânien ...

### ■ Conséquences

- Peu de patient par équipe, surtout si beaucoup de centres
- Peu de centre de référence

### ■ Solutions méthodologiques / exhaustivité, Europe, ...

- ↗ les inclusions = Multicentrique Europe ou Monde
- ↘ variabilité réponse : plan exp<sup>x</sup> / Essai en «cross-over», Plan de retrait aléatoire, Essais adaptatifs, Essais séquentiels, Fréquentistes, Bayésiens

A Grumblat CAMSP Pôle Pharmaceutique CHRU Besançon, mars 2022

## 10 – Critères de jugement à long terme

### ■ Surtout les DMI

### ■ CJ intermédiaire MAIS ROBUSTE & PREDICTIF

- = critère de substitution mais ∃ limites
- Quel résultat sur critère final (morbi-mortalité) ?
  - Intérêt des registre si ∃

### ■ Modélisation

- université Yale, modélisation informatique simulant cohorte de patient avec arthroplastie de genou, PTG standard vs « innovante » (N Engl J Med 2011; 365:1464-1466 20 Octobre 2011 extrait Cedit-lettre\_de\_veille\_n19\_Janvier\_2012)

A Grumblat CAMSP Pôle Pharmaceutique CHRU Besançon, mars 2022

## ■ Évaluation des DM :

- ☐ Contexte
- ☐ Spécificités
- ☐ Critères de qualité
- ☐ Données d'évaluation «réglementaires»
- ☐ USA
- ☐ Sources

## ■ Accès à l'innovation des DM

A Grumblat CAMSP Pôle Pharmaceutique CHRU Besançon, mars 2022

## Évaluation des DM : principes & généralités **Critères de Qualité**

### ■ ECR si possible

- ☐ 1 question claire
- ☐ 1 critère pertinent
- ☐ 1 puissance adéquate

A Grumblat CAMSP Pôle Pharmaceutique CHRU Besançon, mars 2022

# Évaluation des DM

## Critères de Qualité

- 1 Objectif principal formulé précisément, clinique, pertinent
- Critères d'inclusion = indications revendiquées
- Choix comparateur / si possible ECR
- 1 critère de jugement principal
- Objectivité dans le recueil de la mesure
- Taux de perdus de vue → le + bas possible
- Calcul de la taille de l'effectif
- Plan d'analyse statistique prévu a priori
  - Analyse en ITT (supériorité), en PP (non infériorité)
  - Si sous groupe : prévue, justifiée,
  - Si analyse intermédiaire : prévue
- **Statistiques** Calcul de la taille de l'effectif

A Grumblat CAMSP Pôle Pharmaceutique CHRU Besançon, mars 2022

## PLAN

- **Évaluation des DM :**
  - Contexte
  - Spécificités
  - Critères de qualité
  - Données d'évaluation «réglementaires»
  - USA
  - Sources
- Accès à l'innovation des DM

A Grumblat CAMSP Pôle Pharmaceutique CHRU Besançon, mars 2022

# Évaluation des DM : principes & généralités

## Données d'évaluation «réglementaires»

### 1- Marquage CE / MDR



≠AMM



#### ■ EVALUATION CLINIQUE ET NOUVEAU REGLEMENT EUROPEEN

**RÈGLEMENT (UE) 2017/745 SUR LES DISPOSITIFS MÉDICAUX,**  
**DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL**  
du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux,  
et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE  
entrera en vigueur le 26 mai 2017,  
et sera d'application obligatoire à compter du 26 mai 2020 **2021**.

règlement (UE) 2017/746 sur les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro,  
entrera en vigueur le 26 mai 2017,  
et sera d'application obligatoire à compter du 26 mai 2022.

A Grumblat CAMSP Pôle Pharmaceutique CHRU Besançon, mars 2022

# Évaluation des DM : principes & généralités

## Données d'évaluation «réglementaires»

### 1- Marquage CE / MDR : RAPPELS

#### ■ Acteurs



### 1- Marquage CE / MDR : RAPPELS

#### ■ Encadrement cycle DM



### 1- Marquage CE / MDR : quelques définitions

- Dispositif médical(1)
- Investigation clinique (45)
- Dispositif faisant l'objet d'une investigation (46)
- Protocole d'investigation clinique (47)
- Données cliniques (48)
- Promoteur (49)
- Participant (50)
- Preuve clinique (51)
- Performances cliniques (52)
- Bénéfice clinique (53)
- Investigateur (54)
- Consentement éclairé (55)
- Comité d'éthique (56)
- Evènement indésirable (57)
- Evènement indésirable grave (58)
- Défectuosité d'un dispositif (59)

### 1- Marquage CE / MDR : définitions

#### ■ Évaluation Clinique = évaluation des données cliniques

- **Évaluation clinique** : un processus systématique et planifié visant à produire, collecter, analyser et évaluer en continu les **données cliniques** relatives à un dispositif afin de vérifier la sécurité et les performances, y compris les bénéfices cliniques, de celui-ci lorsqu'il est utilisé conformément à la destination prévue par le fabricant.
- **Données cliniques** : informations relatives à la sécurité ou aux performances obtenues dans le cadre de l'utilisation d'un dispositif et qui proviennent des sources suivantes:
  - la ou les investigations cliniques du dispositif concerné,
  - la ou les investigations cliniques ou d'autres études citées dans des publications scientifiques d'un dispositif dont l'**équivalence** avec le dispositif concerné peut être **démontrée**,
  - publications scientifiques à comité de lecture relatifs à toute autre expérimentation clinique du dispositif concerné ou d'un dispositif dont l'équivalence avec le dispositif concerné peut être démontrée,
  - des informations pertinentes sur le plan clinique provenant de la surveillance après commercialisation, en particulier le suivi clinique après commercialisation (SCAC).

A Grumblat CAMSP Pôle Pharmaceutique CHRU Besançon, mars 2022

### 1- Marquage CE / MDR

#### ■ Évaluation Clinique ≠ Investigation Clinique

#### ■ Investigation clinique : toute investigation systématique impliquant un ou plusieurs participants humains destinée à évaluer la sécurité ou les performances d'un dispositif.

- « essai clinique » ou « étude clinique » sont synonymes « d'investigation clinique » [EN ISO 14155:2011]

A Grumblat CAMSP Pôle Pharmaceutique CHRU Besançon, mars 2022

### 1- Marquage CE / MDR : définitions



#### ■ Evidence clinique =

Données cliniques relatives à un dispositif médical, suffisantes **en qualité et en quantité** pour permettre une évaluation des bénéfices cliniques attendus et de sa sécurité lorsqu'il est utilisé conformément à la destination du fabricant;

A Grumblat CAMSP Pôle Pharmaceutique CHRU Besançon, mars 2022

### 1- Marquage CE / MDR : définitions



#### ■ Performance clinique =

**Capacité** du dispositif de réaliser les revendications énoncées par le fabricant, y compris les effets médicaux directs ou indirects sur l'homme ainsi que le bénéfice clinique pour le patient résultant des caractéristiques techniques ou fonctionnelles, y compris diagnostiques lorsqu'il est utilisé conformément à la destination définie par le fabricant

A Grumblat CAMSP Pôle Pharmaceutique CHRU Besançon, mars 2022

### 1- Marquage CE / MDR : définitions

#### ■ Bénéfice clinique =

Il s'agit de l'**impact** du dispositif sur la **santé** d'un individu cād des impacts cliniques ou diagnostiques, des impacts sur la gestion du patient ou sur la santé publique qui doivent être positifs, significatifs, mesurables, pertinents.

A Grumblat CAMSP Pôle Pharmaceutique CHRU Besançon, mars 2022

### 1- Marquage CE / MDR

#### ■ Mise sur le marché et mise en service art 5 du MDR

- ☐ 1. Un dispositif ne peut être mis sur le marché ou mis en service que s'il est conforme au présent règlement au moment où il est dûment fourni et dès lors qu'il est correctement installé, entretenu et utilisé conformément à sa destination.
- ☐ 2. Un dispositif est conforme aux exigences générales en matière de sécurité et de performances énoncées à l'annexe I qui lui sont applicables, compte tenu de sa destination.
- ☐ 3. La démonstration de la conformité avec les exigences générales en matière de sécurité et de performances comprend une évaluation clinique telle qu'elle est prévue à l'article 61 MDR
- ☐ ....

A Grumblat CAMSP Pôle Pharmaceutique CHRU Besançon, mars 2022



## Évaluation des DM : principes & généralités

### Données d'évaluation «réglementaires»

#### 1- Marquage CE / MDR



≠ AMM

- performance ≠ Efficacité
  - Comparaison ttt référence non obligatoire
  - Place dans la stratégie thérapeutique non exigée
- ⇒ **essai non comparatif sur petits échantillons**

- 2. Un dispositif est conforme aux exigences générales en matière de sécurité et de performances énoncées à l'annexe I qui lui sont applicables, compte tenu de sa destination.
- 3. La démonstration de la conformité avec les exigences générales en matière de sécurité et de performances comprend une évaluation clinique telle qu'elle est prévue à l'article 61 MDR
- ....

A Grumblat CAMSP Pôle Pharmaceutique CHRU Besançon, mars 2022

## Évaluation des DM : principes & généralités

### Données d'évaluation «réglementaires»

#### 1- Marquage CE / MDR



...AMM



Medical Devices Regulation  
EU MDR

- Chapitre VI – articles 61 à 82 « ÉVALUATION CLINIQUE ET INVESTIGATIONS CLINIQUES »
  - Le dossier clinique des nouveaux implants de classe III doit aussi être soumis à la consultation d'un panel d'experts européens
  - le dossier des implants de classe IIb doivent être examinés systématiquement par les organismes notifiés
- Annexe XIV : modalités de réalisation avant et après mise sur le marché
- Annexe XV sur les investigations cliniques
- deux guides MEDDEV : opposables

A Grumblat CAMSP Pôle Pharmaceutique CHRU Besançon, mars 2022

## 1- Marquage CE / MDR

### ■ Evaluation clinique art 61 + Annexe XIV MDR

- **Conformité EGSP + Effets secondaires indésirables + bénéfice risque fondés sur données cliniques => preuve clinique suffisante**
- **les options**
  - examen critique des résultats des investigations cliniques réalisées
  - examen critique de publications relatives à la sécurité et à la performance du DM ou d'un DM similaire
  - un mixte de ces deux options

A Grumblat CAMSP Pôle Pharmaceutique CHRU Besançon, mars 2022

## 1- Marquage CE / MDR

### ■ Evaluation clinique art 61 + Annexe XIV MDR (suite)

- **procédure définie et méthodologiquement fondée sur**
  - une évaluation critique des publications scientifiques disponibles ... à condition que l'équivalence du dispositif faisant l'objet de l'évaluation clinique soit démontrée « similarité »
  - une évaluation critique des résultats de toutes les investigations cliniques disponibles
  - prise en compte des alternatives de traitement actuellement disponibles à cette fin, s'il en existe.

□ ....

A Grumblat CAMSP Pôle Pharmaceutique CHRU Besançon, mars 2022

### 1- Marquage CE / MDR

#### ■ Evaluation clinique art 61 + Annexe XIV MDR (suite et fin)

##### □ DM implantables et les DM de classe III

- OBLIGATION INVESTIGATIONS CLINIQUES (§4)
- sauf justification incontestable (§10) => **Uniquement essai DM à risque ?**

##### □ SAUF

=> **essai DM innovant**

- DM nouveau = modification DM commercialisé par le même fabricant et démonstration équivalence
- DM nouveau = équivalent DM sur le marché par un autre fabricant
- certains DM implantables et DM de classe III sutures, agrafes, produits d'obturation dentaire, appareils orthodontiques, couronnes dentaires, vis, cales, plaques, guides, broches, clips ou dispositifs de connexion

A Grumblat CAMSP Pôle Pharmaceutique CHRU Besançon, mars 2022

### 1- Marquage CE

#### ■ Notion d'équivalence

Source : MEDDEV. 2.7.1, April 2003, « Guidelines on Medical Devices ; Evaluation of clinical data : A guide for manufacturers and notified bodies », European Commission.

Type d'équivalence	Critères d'équivalence auxquels le dispositif médical doit répondre pour prétendre à une évaluation clinique valable sans recourir aux essais cliniques
clinique	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Être utilisé pour les mêmes finalités ou être utilisé pour les mêmes états cliniques de patients</li> <li>- Être utilisé sur la même partie du corps humain</li> <li>- Être utilisé sur une population similaire (y compris l'âge, les caractéristiques anatomiques et physiologiques)</li> <li>- Avoir les mêmes performances que celles du dispositif comparé pour la même finalité d'utilisation</li> </ul>
Technique	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Être utilisé dans les mêmes conditions</li> <li>- Avoir des spécifications et propriétés similaires (viscosité, caractéristiques de surface...)</li> <li>- Avoir un design similaire</li> <li>- Utiliser les mêmes méthodologies de déploiement (si applicable)</li> <li>- Avoir le même principe d'action</li> </ul>
Biologique	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Utiliser les mêmes matériaux au contact des mêmes tissus humains ou fluides biologiques</li> </ul>

A Grumblat CAMSP Pôle Pharmaceutique CHRU Besançon, mars 2022

## 2- Évaluation / CNEDiMTS HAS



- DM traitements, aides a la vie, aliments & pansements => Titre I LPP
- DMI hors GHS Révision Ligne Générique => Titre III LPP
- DMI hors GHS Inscription Nom de Marque => Titre III LPP
- DM invasif médicaux => Titre V LPP
- DM intra-GHS : auto saisine & L165-11\_13 CSS
- Acte => Classification Commune des Actes médicaux (CCAM )

A Grumblat CAMSP Pôle Pharmaceutique CHRU Besançon, mars 2022

## 2- Évaluation / CNEDiMTS HAS

- DMI hors GHS Révision Ligne Générique => Titre III LPP
- DMI hors GHS Inscription Nom de Marque => Titre III LPP

### Rq : DMI LPP si 4 conditions

- 1/ Implantation en totalité dans le corps humain
- 2/ Pose uniquement par un médecin ;
- 3/ Durée d'implantation ou de présence dans l'organisme supérieure à 30 j
- 4/ Objectif principal de l'intervention chirurgicale

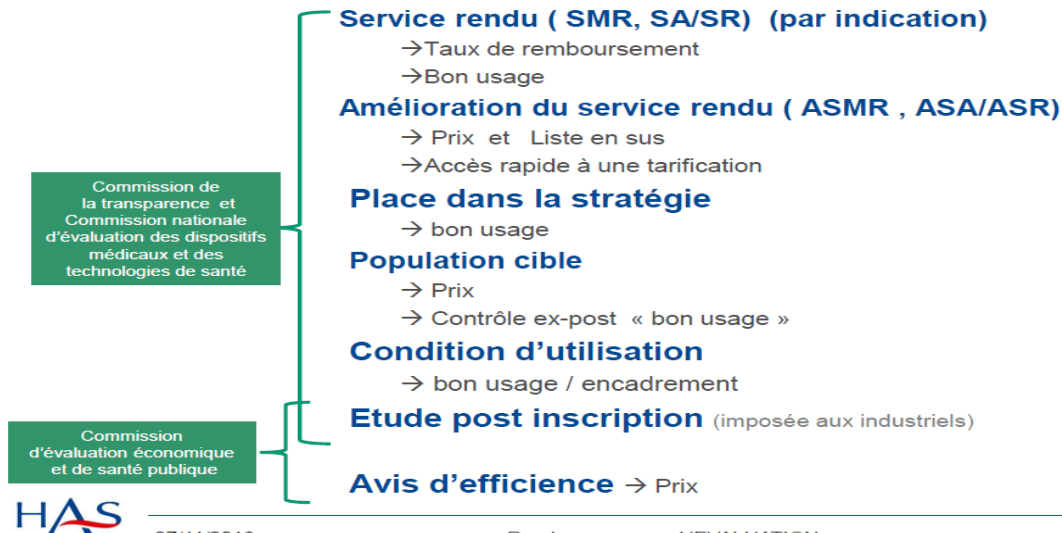
A Grumblat CAMSP Pôle Pharmaceutique CHRU Besançon, mars 2022

### 2- Évaluation / CNEDiMTS HAS

[http://www.snitem.fr/sites/default/files/ckeditor/6\\_strategies\\_applicables\\_point\\_de\\_vue\\_has.pdf](http://www.snitem.fr/sites/default/files/ckeditor/6_strategies_applicables_point_de_vue_has.pdf)

#### Avis des commissions de la HAS

Un échange d'informations standardisées



07/11/2016

Rendez-vous avec L'EVALUATION

5

à Grumblat CAMSP Pôle Pharmaceutique CHRU Besançon, mars 2022

### 2- Évaluation / CNEDiMTS HAS

DM hors GHS Rév Ligne Générique	DM hors GHS Nom de Marque	DM intra GHS	Acte
------------------------------------	------------------------------	--------------	------

- 2007 : PTH, Pansements
- 2008 : DACM
- 2009 : stents coronaires « actif »
- 2011 : embolisation artérielle (craniocéphaliques)
- 2012 : PTG, Coude, Cheville, rachis,
- 2013 : rachis, pontage, substitut osseux ...
- 2014 : Neurostimulateurs, PT Épaule, ...
- 2015 : PTH (phase contradictoire / JO 2013), Défibrillateurs cardiaques automatiques implantables avec sonde(s) endocavitaire(s)
- 2016 : implants endovasculaires
- 2017 : sondes de défibrillation cardiaque, systèmes de télésurveillance pour défibrillateurs cardiaques automatiques implantables, ciments a ou s/ ATB, Aspirateurs trachéaux, dispositifs de drainage et de recueil des urines et des selles
- 2018 : Endoprothèses (stents) coronaires
- 2019 : TAVI, implant rachis
- 2020 : AAA
- 2021 : Plug vasculaire
- À venir : DACM,

## 2- Évaluation / CNEDiMTS HAS

DMI hors GHS Rév Ligne Générique	DMI hors GHS Nom de Marque	DM intra GHS	Acte
-------------------------------------	-------------------------------	--------------	------

### ■ NOUVEAU 2015 : LG renforcée

- ☐ Décret n° 2015-1649 du 11 décembre 2015 relatif aux modalités et aux conditions d'inscription de certains produits et prestations sur la liste prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale
- ☐ Pas d'utilisation à ce jour

A Grumblat CAMSP Pôle Pharmaceutique CHRU Besançon, mars 2022

## 2- Évaluation / CNEDiMTS HAS

DM hors GHS Rév Ligne Générique	DM hors GHS Nom de Marque	DM intra GHS	Acte
------------------------------------	------------------------------	--------------	------

### ■ Avis CNEDiMTS

- ☐ SA / indication
  - Besoin + Stratégie + **EFFET CLINIQUE** + intérêt SP
  - => Pb : limites méthodo & démonstration similarité
  - => HAS : définition schéma d'étude requis
- ☐ ASA / comparateur
  - **DONNÉES COMPARATIVES CLINIQUES**
- ☐ Population cible
- ☐ Étude Post Inscription

A Grumblat CAMSP Pôle Pharmaceutique CHRU Besançon, mars 2022

### 2- Évaluation / CNEDiMTS HAS

#### CREATION DU TITRE V LPPR

- Avis de projet relatif à la création du titre V dans la codification de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale (Journal officiel, samedi 19 décembre 2016, texte 186)
  - Absence de valorisation pour certains DM implantables moins de 30 jours dits « Consommables, onéreux » avec un coût ou une utilisation qui entraîne une hétérogénéité dans le forfait hospitalier de prise en charge
  - **2 critères d'éligibilité**
    - **Caractère invasif :**
    - **Critère de pose : DM qui ne peuvent être utilisés que par un médecin en milieu hospitalier**
  - **Même modalités d'évaluation que les autres titres LPP (SA, ASA etc...)**

A Grumblat CAMSP Pôle Pharmaceutique CHRU Besançon, mars 2022

### 2- Évaluation / CNEDiMTS HAS

#### CREATION DU TITRE V LPPR

- **Inscription Catégories**
  - **Chapitre I. – Dispositifs médicaux utilisés en neurologie**
    - Section 1 - Stents retrievers **7 DM**
    - Section 2 - Systèmes de thrombo-aspiration **3 DM**
  - **Chapitre II - Dispositifs médicaux utilisés dans le système cardio-vasculaire**
    - Section 1 -Ballons actifs périphériques **8 DM**
    - Section 2 FFR (fraction flux réserve coronarien) **5 DM**
    - Section 3 Gaines Lasers Extraction Sondes Stim & Défibrillation **1DM**
    - Section 5 Athérectomie rotationnelle **2 DM (2020)**
    - Section 7 Ballons actifs coronaires **3 DM (2020)**
  - **Chapitre III Dispositifs médicaux utilisés en oncologie**
    - Section 1 - instrument pour exérèse tumorale **1 dm**
    - section 2 - systèmes d'ablation par radiofréquence **1 dm rein (leveen) !!!**
    - section 3 - dispositifs pour cholangioscopie **2 DM SPYDESCOPE**
  - **Chapitre IV -DM Système GASTRO-INTESTINAL :**
    - **Section 1 Systèmes d'ablation par radiofréquence 5 DM (BARRX)**
    - **Section 2 Endoprothèse œsophagienne 1 DM (2021)**

A Grumblat CAMSP Pôle Pharmaceutique CHRU Besançon, mars 2022



### 2- Évaluation / CNEDiMTS HAS

DMI hors GHS Rév Ligne Générique	DMI hors GHS Nom de Marque	DM intra GHS	Acte
-------------------------------------	-------------------------------	--------------	------

- Avant 2011 = auto saisine
  - Hémostatiques chirurgicaux & TPN
- Loi 29/12/2011 **Renforcement Sécurité Sanitaire & svt**  
= L165-11\_13 CSS = ÉVALUATION INTRA-GHS
  - Principe : sélection des DM

Au regard de leur caractère :

- **invasif** ou
- du **risque sanitaire**,  
doivent répondre à :

- ✓ Validation de leur **efficacité clinique** et/ou
- ✓ Définition de **spécifications techniques** minimales et/ou
- ✓ Appréciation de leur **efficience** au regard des alternatives thérapeutiques disponibles

A Grumblat CAMSP Pôle Pharmaceutique CHRU Besançon, mars 2022

### 2- Évaluation / CNEDiMTS HAS

DMI hors GHS Rév Ligne Générique	DMI hors GHS Nom de Marque	DM intra GHS	Acte
-------------------------------------	-------------------------------	--------------	------

- Avant 2011 = auto saisine
  - Hémostatiques chirurgicaux & TPN
- Loi 29/12/2011 **Renforcement Sécurité Sanitaire & svt**  
= L165-11\_13 CSS = ÉVALUATION INTRA-GHS
  - Principe : application

L'achat, la fourniture, la prise en charge et l'utilisation par les établissements de santé ...sont limités aux produits inscrits sur une liste établie par arrêté... Liste « intra\_GHS »

A Grumblat CAMSP Pôle Pharmaceutique CHRU Besançon, mars 2022



# Évaluation des DM : principes & généralités

## Données d'évaluation «réglementaires»

### 2- Évaluation / CNEDiMTS HAS

DMI hors GHS Rév Ligne Générique	DMI hors GHS Nom de Marque	DM intra GHS	Acte
-------------------------------------	-------------------------------	--------------	------

- Avant 2011 = auto saisine
  - Hémostatiques chirurgicaux & TPN
- Loi 29/12/2011 Renforcement Sécurité Sanitaire & svt  
= L165-11\_13 CSS = ÉVALUATION INTRA-GHS
  - Principe : application
  - Décret 2012 = R165-49 à 62 CSS
    - dont modalités d'évaluation CNEDiMTS
  - Liste : Arrêté du 28 novembre 2013 fixant au titre de l'année 2013 les catégories homogènes de produits de santé mentionnées aux articles L. 165-11 et R 165-49 du code de la sécurité sociale et suivants

A Grumblat CAMSP Pôle Pharmaceutique CHRU Besançon, mars 2022

# Évaluation des DM : principes & généralités

## Données d'évaluation «réglementaires»

### 2- Évaluation / CNEDiMTS HAS

DMI hors GHS Rév Ligne Générique	DMI hors GHS Nom de Marque	DM intra GHS	Acte
-------------------------------------	-------------------------------	--------------	------

- La liste « intra-GHS » consolidée accessible sur <http://social-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments-et-autres-produits-de-sante/dispositifs-medicaux/liste-intra-ghs>



A Grumblat CAMSP Pôle Pharmaceutique CHRU Besançon, mars 2022

## 2- Évaluation / CNEDiMTS HAS

DM hors GHS Rév Ligne Générique	DM hors GHS Nom de Marque	DM intra GHS	Acte
------------------------------------	------------------------------	--------------	------

- **1 DM = 1 ACTE (ou 1 TECHNIQUE) : médical(e), chirurgical(e),**
  - **DM intra-GHS via acte => évaluation de l'acte isolé**
  - **DM hors-GHS (éligible LPP titre III ou V)**
    - + acte dans nomenclature (CCAM/NGAP/NGAB) : ! DM évalué
    - + acte inexistant nomenclature : ÉVALUATION SIMULTANÉE
- **Complexité, lenteur, imprévisibilité inscription des actes LFSS 2021 modifications +++ à venir**
  - Attractivité de la France et développement de la filière (Note d'analyse 295 - Octobre 2012 Commissariat général à la stratégie et à la prospective)
  - <http://www.igas.gouv.fr/spip.php?article458> - Prévisibilité et rapidité des procédures d'évaluation des produits de santé - Compte-rendu de la conduite de projet confiée à l'IGAS

A Grumblat CAMSP Pôle Pharmaceutique CHRU Besançon, mars 2022

## 2- Évaluation / CNEDIMTS & ISPEP HAS + CEPS

- **Étude Post-inscription : OBJECTIFS**
  - **Besoin de données cliniques complémentaires sur efficacité et sécurité**
  - **Estimer les performances cliniques des dispositifs dans leurs conditions réelles d'utilisation (si incertitudes constatées) = transposabilité des données cliniques à la pratique courante**
  - **Connaître les modalités d'utilisation et vérifier leur adéquation à celles préconisées dans les avis de la CNEDIMTS**
- **Étude Post-inscription : UTILITÉ**
  - **Impact sur l'évaluation du SR du dispositif, lors du renouvellement d'inscription, et/ou sur l'ASR au vu des réponses apportées par les études demandées**
  - **Servir de support pour une évaluation économique de la mise à disposition et de l'utilisation du dispositif médical**

A Grumblat CAMSP Pôle Pharmaceutique CHRU Besançon, mars 2022

### 2- Évaluation / CEESP HAS : médico-éco



[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-11/brochure\\_imprimablea3rectoaverso.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-11/brochure_imprimablea3rectoaverso.pdf)  
A Grumblat CAMSP Pôle Pharmaceutique CHRU Besançon, mars 2022

### 2- Évaluation / CEESP HAS : médico-éco

- **R. 161-71 CSS** modifié par décret du 2 octobre 2012 pris en application de l'article 47 LFSS 2012 = Extension compétences de la HAS en matière **d'évaluation médico-économique** => **AVIS D'EFFICIENCE** par la Commission Évaluation Économique et de Santé Publique pour tout médicament ou dispositif médical remplissant les deux conditions suivantes :
  - "La reconnaissance ou la confirmation d'une amélioration du service médical rendu ou du service attendu, majeure, importante ou modérée, au sens du 2° de **l'article R 163-18** et du 3° de **l'article R 165-11**, est sollicitée par l'entreprise ;
  - Le produit ou la technologie a ou est susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie compte tenu de son incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades et, le cas échéant, de son prix.»
- **Objectif : négociation des prix avec le CEPS**

## 2- Évaluation / HAS

### ■ EN CONCLUSION

Une évaluation scientifique & indépendante  
pour aider la décision publique

A Grumblat CAMSP Pôle Pharmaceutique CHRU Besançon, mars 2022

## PLAN

### ■ Évaluation des DM :

- ☐ Contexte
- ☐ Spécificités
- ☐ Critères de qualité
- ☐ Données d'évaluation «réglementaires»
- ☐ USA
- ☐ Sources

### ■ Accès à l'innovation des DM

A Grumblat CAMSP Pôle Pharmaceutique CHRU Besançon, mars 2022

## Food Drug Administration

classe I	classe II	classe III
General Control	Pre Market Notification (FDA cleared device)	Pre Market Approval (FDA approved device)
Establishment registration Device listing Conformité au cGMP (21CFR820) système qualité + Conformité de l'étiquetage (21CFR 801)		
	510k ± Post Market Surveillance	(± IDE) PMA Post Market Surveillance

A Grumblat CAMSP Pôle Pharmaceutique CHRU Besançon, mars 2022

## PLAN

### ■ Évaluation des DM :

- Contexte
- Spécificités
- Critères de qualité
- Données d'évaluation «réglementaires»
- USA
- Sources

### ■ Accès à l'innovation des DM

### 1- Base de données

- Medline (<http://www.pubmed.gov>) pour identifier les données cliniques disponibles
- <http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html>
- <http://www.clinicaltrials.gov/> registre et résultats de tous les essais cliniques

### 2- Sites Internet français

- Haute Autorité de Santé <http://www.has-sante.fr>, dont
  - [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-11/guide\\_methodologique\\_pour\\_le\\_developpement\\_clinique\\_des\\_dispositifs\\_medicaux.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-11/guide_methodologique_pour_le_developpement_clinique_des_dispositifs_medicaux.pdf)
  - [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-12/guide\\_methodologique\\_17122013.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-12/guide_methodologique_17122013.pdf)
- ANSM <http://www.afssaps.sante.fr>,
- Ministère de la Santé <http://www.sante.gouv.fr>,
- CISMef (catalogue et index des sites médicaux francophones) <http://www.cismef.org/>,
- Cedit (Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques AP HP) <http://cedit.aphp.fr/> => lettre de veille technologie +++
- EuroPharmat <http://www.euro-pharmat.com/>
- ETSAD (Evaluation des Technologies de Santé pour l'aide à la décision) <http://www.etsad.fr/etsad/index.php>
- AGEPS Pharmadoc, sans identifiant, => bulletin COMEDIMS (avis CODIMS) [http://pharmadoc.aphp.fr/site/interface/afficher.php?id=comedims\\_iptv](http://pharmadoc.aphp.fr/site/interface/afficher.php?id=comedims_iptv)

A Grumblat CAMSP Pôle Pharmaceutique CHRU Besançon, mars 2022

### 3- Sites Internet étrangers

- NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) <http://www.nice.org.uk>,
- FDA (Food and Drug Administration) <http://www.fda.gov>,
- KCE (Belgian Federal Health Care) <http://www.kce.fgov.be>,
- NGC (National Guideline Clearinghouse) <http://www.guideline.gov>,
- INAHTA (International Network of Agencies for HTA) <http://www.inahta.org>
- EUnetHTA (European Network of Agencies for HTA) <http://www.eunetha.eu/>
- Cochrane <http://www.cochrane.org/>
  - Tutoriel = <http://tutoriel.fr.cochrane.org/>
- Comprendre la promotion pharmaceutique et y répondre. Un manuel pratique- Edition originale 2009 Première version pour expérimentation et évaluation Traduction française 2013 HAS [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-04/comprendre\\_la\\_promotion\\_pharmaceutique\\_et\\_y\\_repondre\\_-\\_un\\_manuel\\_pratique.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-04/comprendre_la_promotion_pharmaceutique_et_y_repondre_-_un_manuel_pratique.pdf)

A Grumblat CAMSP Pôle Pharmaceutique CHRU Besançon, mars 2022

## ■ Évaluation des DM :

- ☐ Contexte
- ☐ Spécificités
- ☐ Critères de qualité
- ☐ Données d'évaluation «réglementaires»
- ☐ USA
- ☐ Sources

## ■ Accès à l'innovation des DM

A Grumblat CAMSP Pôle Pharmaceutique CHRU Besançon, mars 2022

## Accès à l'innovation des DM

# ÉVALUER, FINANCER

- **La découverte** : les Curie découvrent la radioactivité naturelle **Le radium**
- **L'invention**: les Curie **inventent** les **procédés** d'obtention du radium en partant de résidus de pechblende
- **L'innovation** : on utilise le radium pour traiter les tumeurs



**Innovation**  
Produits/ Technologies  
Sur le marché

A Grumblat CAMSP Pôle Pharmaceutique CHRU Besançon, mars 2022



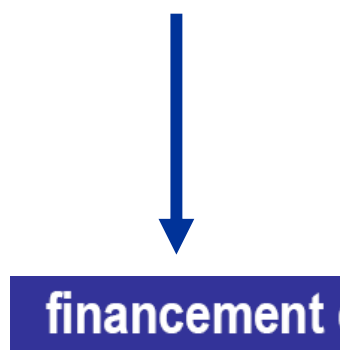
## Accès à l'innovation des DM ÉVALUER, FINANCER

### ■ IDENTIFIER INNOVATION

- Le caractère novateur
- Le potentiel d'utilisation effective .

### ■ L'INNOVATION : QUELLE VALEUR AJOUTÉE POUR

- quel prix ?
- Quelle efficacité ?



		Création de valeur	
		Forte	Faible
Soutenabilité	Forte	Cible	Innovation incrémentale
	Faible	Mirage	Gaspillage

Innovation de rupture

Lettieri E, Masella C (2009)

A Grumblat CAMSP Pôle Pharmaceutique CHRU Besançon, mars 2022

## Accès à l'innovation des DM ÉVALUER, FINANCER : National



DIRECTION GÉNÉRALE DE L'OFFRE DE SOINS



Ministère des Solidarités et de la Santé

Bureau Innovation et recherche clinique - PF4

### ■ De la Recherche à l'Innovation : appels à projet DGOS (évaluation innovation)

- PRTS = preuve de concept
- PHRC = Faisabilité clinique
  - suggestion d'un bénéfice potentiel de l'innovation médicale
  - démonstration de la sécurité et de l'efficacité clinique de l'innovation médicale
- PRME axe innovation (ex PSTIC) :
  - utilité médico-économique d'une innovation à efficacité clinique validée
- PREPS (organisation des soins)

Programme	PRT	PHRC	PRME	PREPS	PHRIP
Libellé	Programme de recherche translationnelle	Programme hospitalier de recherche clinique	Programme de recherche médico-économique	Programme de recherche sur la performance du système de soins	Programme hospitalier de recherche en soin infirmier et paramédical
Champ de recherche	Transposabilité en recherche clinique d'un concept innovant identifié lors d'une recherche fondamentale	Efficacité, sécurité, tolérance et faisabilité des technologies de santé <sup>1</sup>	Efficacité des technologies de santé innovantes ou des parcours de santé <sup>1</sup>	Efficacité des offreurs de soins et des dispositifs destinés à améliorer la qualité des soins et des pratiques	Amélioration des pratiques des auxiliaires médicaux
Dépôt et portage	Un porteur individuel + Un établissement de santé / un groupement de coopération sanitaire (GCS) / une maison de santé / un centre de santé auquel appartient le porteur (tout personnel concerné)				
Appel à projets	PRT-S <sup>2</sup>	PRT-K <sup>3</sup>	PHRC-N PHRC-K <sup>3</sup> PHRC-I <sup>4</sup>	PRME	PREPS PHRIP
Gestion	ANR	INSTITUT NATIONAL DU CANCER	DIRECTION GÉNÉRALE DE L'OFFRE DE SOINS GIRCI	DIRECTION GÉNÉRALE DE L'OFFRE DE SOINS	DIRECTION GÉNÉRALE DE L'OFFRE DE SOINS

A Grumblat CAMSP Pôle Pharmaceutique CHRU Besançon, mars 2022



- **De la Recherche à l'Innovation : appels à projet DGOS (évaluation innovation)**
  - **PRTS = preuve de concept**
  - **PHRC = Faisabilité clinique**
    - suggestion d'un bénéfice potentiel de l'innovation médicale
    - démonstration de la sécurité et de l'efficacité clinique de l'innovation médicale
  - **PRME axe innovation (ex PSTIC) :**
    - utilité médico-économique d'une innovation à efficacité clinique validée
  - **PREPS (organisation des soins)**
- **Diffusion encadrée pré HAS MERRI**
  - Part variable : financement des réalisations
  - Part modulable : compensation des charges
- **Diffusion encadrée post HAS**
  - **Post CE – pré LPP : prise en charge transitoire (Article L.165-1-5 CSS) + décision Ministre**
  - **Option « NON MAIS » : le Forfait innovation (Article L.165-1-1 CSS)**
  - **Options « OUI MAIS »**
    - diffusion encadrée innovation : L.1151-1 du CSP ;
    - études post-inscription relative à l'innovation

A Grumblat CAMSP Pôle Pharmaceutique CHRU Besançon, mars 2022

## Article L165-1-1 du CSS (modifié dans le cadre de la LFSS 2015)

- **FORFAIT INNOVATION**
  1. « ATU du DM »
  2. Financement dérogatoire

## Article L165-1-1 du CSS (modifié dans le cadre de la LFSS 2015)

### ■ FORFAIT INNOVATION

1. article de loi : L165-1-1 du Code de la sécurité Sociale (modifié en LFSS 2015)
2. décret d'application : décret n°2015-179 du 16 février 2015 (codifié dans le Code de la sécurité sociale aux articles R.165-63 à R.165-74)
3. arrêté relatif aux modèles de documents à fournir lors du dépôt d'une demande de prise en charge au titre du forfait innovation (cf. article R.165-66 du CSS) : en cours de parution JO
4. arrêté relatif au référentiel précisant les éléments justificatifs requis pour l'évaluation d'un produit de santé ou d'un acte faisant l'objet d'une demande de prise en charge au titre du forfait innovation (cf. article R.165-66 du CSS) : en cours de parution JO
5. INSTRUCTION N°DGOS/PF4/DSS/1C/DGS/PP3/2015/279 du 04 septembre 2015 relative aux procédures applicables au titre de la prise en charge forfaitaire prévue à l'article L.165-1-1 du code de la sécurité sociale

A Grumblat CAMSP Pôle Pharmaceutique CHRU Besançon, mars 2022

## Article L165-1-1 du CSS (modifié dans le cadre de la LFSS 2015)

### ■ Principes du « forfait innovation » Une prise en charge dérogatoire des produits de santé ou actes innovants...

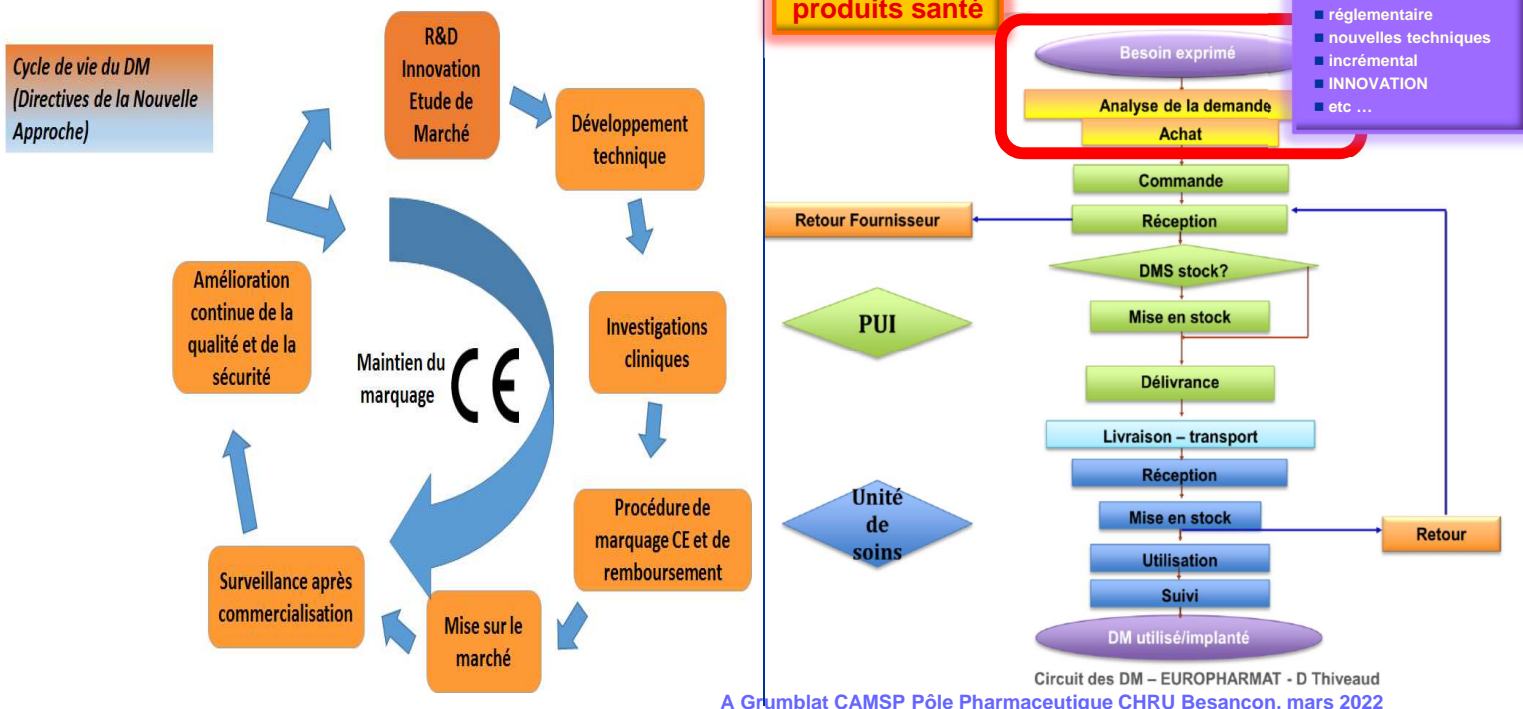
- Le caractère innovant est notamment apprécié par:
  - son degré de nouveauté,
  - son niveau de diffusion précoce
  - caractérisation des risques pour le patient
  - et sa capacité potentielle à répondre significativement à un besoin médical pertinent ou à réduire significativement les dépenses de santé.
- Sont éligibles : DM , DMDIV, Actes
  - ⇒ Médicament non éligibles car ATU

**Objectif:** Permettre la prise en charge temporaire et ciblée d'une innovation, conditionnée à la réalisation d'une étude « protocolisée ».

A Grumblat CAMSP Pôle Pharmaceutique CHRU Besançon, mars 2022

## Accès à l'innovation des DM ÉVALUER, FINANCER : ES

### ■ Du marquage CE... au référencement dans Etablissement Santé



## Accès à l'innovation des DM ÉVALUER, FINANCER : ES

### ■ Référencement dans Etablissement Santé

- 1<sup>ère</sup> étape du circuit des dispositifs médicaux, au cœur des enjeux institutionnels de la politique du médicament et dispositifs médicaux des établissements de santé pour laquelle la CME joue un rôle clé

- contribution à l'élaboration de la politique d'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins (Article R6144-2 CSP)
- élaboration de la liste des dispositifs médicaux stériles dont l'utilisation est préconisée dans l'établissement (Article R 6111-10 CSP)

- Liste conforme aux exigences réglementaires

- de mise sur le marché
- de remboursement, le cas échéant





■ Du marquage CE...

au référencement dans Etablissement Santé

## Evaluation Clinique

Données de sécurité et efficacité

## Evaluation Médico-Economique

Efficience - coût/efficacité

### ETS hospitalière : UTILITÉ ?

- Clinique : efficacité / sécurité / place stratégie ttt
- Coût
- Conséquences organisationnelles
- Éthiques / Sociales



4 thèmes : Technologie, Organisation, Economie, Patient  
26 questions :

**OADM hospitalière : PRIORITAIRE ?**  
Outil aide multi critères pondérés

Pas toujours suffisant pour « référencer » ...

<sup>1</sup> Nicolas Martelli <sup>1</sup> AuthorId : 1234344 /Auteur IdRef : <https://www.idref.fr/182021777>  
& Journées Euro-Pharmat NiCE 13-14-15 Octobre 2015

A Grumblat CAMSP Pôle Pharmaceutique CHRU Besançon, mars 2022



# EVALUER

# CHOISIR

# FINANCER



# SUIVI

- T2A GHS
- HORS GHS : LPPR TITRE III et V
- HAS forfait innovation (« ATU du DM »)
- HAS accès transitoire
- Programmes PHRC / PRME: AAP DGOS

- BUDGET INNOVATION
- NEGOCIATION FOURNISSEUR
- INVESTIGATION CLINIQUE

A Grumblat CAMSP Pôle Pharmaceutique CHRU Besançon, mars 2022