

UNIVERSITÉ DE NANTES
UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

ANNÉE 2020

N°

MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE PHARMACIE
HOSPITALIERE PRATIQUE ET RECHERCHE

Soutenu devant le jury interrégional

Le jeudi 8 octobre 2020

Par **Mathieu Gallard**

Conformément aux dispositions du Décret n° 2012-172 du 3 février 2012

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

*Evaluation et accès au marché
d'un dispositif médical
innovant en France*

Président du jury : Mr Johann CLOUET, Pharmacien, PU-PH - CHU Nantes
Directrice de thèse : Mme Cécile COLLIGNON, Pharmacien, Medtronic France
Membres du jury : Mr François BOCQUET, Pharmacien, MCU-PH - Assistance
Publique des Hôpitaux de Paris
Dr Valéry-Pierre RICHE, Pharmacien, CHU Nantes

Remerciements

A ma directrice de thèse, madame Cécile Collignon,

Je te suis très reconnaissant d'avoir accepté de m'encadrer pour la rédaction de cette thèse. Tu m'as encouragé, soutenu, orienté dans mon travail. Tes remarques et conseils s'avèrent toujours pertinents. Travailler avec toi est un réel plaisir, ton positivisme débordant offre un regain de motivation permanent. Je ne doutais pas que ton encadrement soit parfait, je te remercie sincèrement pour tout le temps personnel que tu m'as consacré dans tes relectures rigoureuses.

A mon président de jury, monsieur Johann Clouet,

Durant les 7 mois passés à la centrale, les missions déléguées m'ont permis d'en apprendre davantage sur le domaine des DM. Merci de m'avoir fait confiance, et merci de me faire l'honneur de présider cette thèse et de juger ce travail.

A messieurs les membres du jury, messieurs Valéry-Pierre Riche et François Bocquet,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et ainsi de juger mon travail.

A mes cointernes,

Ces quatre années ont défilé si vite à vos côtés. J'espère n'oublier personne parmi les nantais de Laënnec (Margaux, Célia, Marie et ceux de médecine à l'internat), les rennais (François et la team Abordage : Pauline (x2), Marie, Adeline, Gabi, Anne-Claire), les rochelais (Sylvain, Justine, Carole, Damien... lister tous les noms serait trop long...), les parisiens (Guillem, Clément, et les officinaux/indus débarqués à la capital) et les nantais de Saint Jacques et Cie (Clémentine, Annabel, Pierre, Pascaline, Pauline, Morgane, Vanille). Beaucoup de bons souvenirs, de soirées et weekends passés ensemble. Désormais il faudra essayer de garder contact avec vous tous malgré nos horizons variés.

A toutes les équipes de pharmacies hospitalières,

Merci aux préparateurs (notamment Laënnec et l'URC), aux assistants (et plus particulièrement Claire, Julien, Fabien et Nora) et aux pharmaciens qui m'ont partagé leurs

connaissances et leurs expériences pour que j'apprenne mon futur métier. C'était une joie de travailler avec vous.

A tous mes collègues de Medtronic,

J'ai passé une superbe année à vos côtés. Cette réelle intégration dans l'équipe a été très enrichissante. On se croisera peut-être sur les congrès, le semi-marathon parisien, ou qui sait, à nouveau en entreprise.

A la FNSIP-BM,

Je dirais que ce sont d'abord des rencontres. Des gens qui m'ont tendu la main lors d'un week-end à Bordeaux, peut-être à un moment où j'avais du temps seul à Paris. Et c'est assez curieux de se dire que les hasards, les rencontres forment une destinée. Quelle expérience enrichissante durant cette année (plus 4 mois bonus...), merci à vous 13 pour les discussions, les réunions et les soirées jusqu'au petit matin !

A Hugo,

Depuis le collège, on ne se quitte plus. Tu es le pote toujours présent pour écouter, discuter, conseiller pour une amitié qui n'est pas prête de s'estomper.

A mes grands frères, belles-sœurs et nièces,

Pour tous ces bons moments que nous passons ensemble, c'est toujours un grand plaisir de nous retrouver.

A mes parents,

Vous m'avez toujours soutenu et encouragé dans mes choix professionnels. Vous m'avez offert les conditions idéales pour réussir au-delà de l'aspect simplement matériel. Je ne vous le dis peut-être pas assez, merci.

Sommaire

Remerciements	1
Liste des abréviations	6
Liste des illustrations.....	8
Liste des tableaux.....	9
Introduction.....	10
I. DM innovant et spécificités liées à son évaluation.....	12
A. Présentation générale du secteur des DM.....	12
i. Contexte.....	12
1. Encadrement réglementaire des DM.....	12
2. Définition du DM	12
3. Classifications des DM	13
4. Codification des DM.....	15
ii. Acteurs de l'accès au marché des DM	15
1. A l'international.....	15
a. Fabricant du DM.....	15
b. Professionnels de santé.....	16
2. A l'échelle européenne	17
a. Instances européennes	17
b. Organismes notifiés.....	18
3. A l'échelle nationale.....	20
a. HAS.....	20
b. ANSM.....	21
c. CEPS	22
d. Patients.....	23
B. Modalités d'accès au marché en France	24
i. Marquage CE : un prérequis à la mise sur le marché du DM en Europe ...	24
ii. Evaluation des technologies de santé par la HAS.....	26
1. Champs d'activité de la CNEDiMTS.....	26

2.	Méthodologie de l'évaluation clinique	27
a.	Intérêt du produit	27
b.	<i>Evidence-based medicine</i>	29
c.	Avis.....	29
iii.	Modalités de prise en charge conventionnelle par l'Assurance maladie ...	30
1.	Financement des DM inscrits sur la LPPR.....	33
2.	Financement au titre des tarifs des prestations d'hospitalisation.....	34
3.	Financement par dotation	35
C.	Innovation dans le secteur du DM.....	35
i.	Définition de l'innovation en santé	35
ii.	Innovation en matière de produits de santé	36
iii.	Perception des DM innovants par les professionnels de santé	38
iv.	Innovation dans le DM : les industriels et le marché.....	40
v.	Proposition de définition du DM innovant.....	41
II.	Analyse de la base de données publique relative aux avis de la CNEDiMTS sur l'évaluation des dispositifs médicaux	43
A.	Introduction.....	43
B.	Objectifs.....	43
C.	Matériel et méthode.....	44
D.	Résultats	48
i.	Quantification des avis rendus et historique de l'évaluation.....	48
ii.	Niveau d'ASA et temporalité.....	50
iii.	Variabilités dans les durées d'inscription proposées	51
iv.	Délais d'évaluation et d'accès au marché.....	52
v.	Typologies des DM évalués positivement	53
1.	Classification pour l'apposition du marquage CE	53
2.	Classification CLADIMED	55
3.	Classification selon la LPPR.....	56
vi.	Evaluation conjointe d'un acte CCAM	57
vii.	Acteurs industriels concernés	57

viii.	Contenus scientifiques pour appuyer les revendications	58
1.	Description quantitative des études présentées	59
2.	Description qualitative des études présentées.....	60
3.	Comparateur retenu par la CNEDiMTS	61
4.	Nombre de patients inclus	62
ix.	Demande d'une étude post-inscription pour le renouvellement	63
III.	DM innovants : les enjeux de demain	65
A.	Adapter l'évaluation face aux contraintes inhérentes au secteur du DM	65
i.	Contraintes à l'évaluation du DM	65
ii.	Adapter l'évaluation du DM	66
B.	Promouvoir d'autres systèmes de financements précoces et efficaces	68
i.	Forfait innovation	68
ii.	Dispositif ETAPES	68
iii.	Accès précoce.....	69
iv.	Article 51.....	69
C.	Evaluer les DM en intégrant de nouveaux paradigmes.....	70
i.	Impacts organisationnels sur le parcours de soins du patient	70
ii.	Evaluation en vie réelle	72
iii.	Numérique : un domaine en plein essor	73
	Discussion	76
	Conclusion	79
	Références bibliographiques	81
	Annexes	89

Liste des abréviations

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ASA : Amélioration du Service Attendu

ASR : Amélioration du Service Rendu

ATC : Anatomique, Thérapeutique, Chimique

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux

CE : Conformité Européenne

CEPP : Commission d'Evaluation des Produits et Prestations

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

CNEDiMITS : Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et Technologies de Santé

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CSS : Code de la Sécurité Sociale

DACM : Dispositifs d'Assistance Circulatoire Mécanique

DADFMS : Denrées Alimentaires Destinées à des Fins Médicales Spéciales

DM : Dispositif Médical

DMA : Dispositif Médical Actif

DMC : Dispositif Médical Connecté

DMDIV : Dispositif Médical de Diagnostic In Vitro

DMI : Dispositif Médical Implantable

DMIA : Dispositif Médical Implantable Actif

EMA : Agence Européenne du Médicament – *European Medicine Agency*

EPI : Etude Post-Inscription

ETAPES : Expérimentations de Télémedecine pour l'Amélioration des Parcours En Santé

EUDAMED : *European Database on Medical Devices*

GHM : Groupe Homogène de Malades

GHS : Groupe Homogène de Séjours

HAS : Haute Autorité de Santé

IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales

INDS : Institut National des Données de Santé

IUD : Identifiant Unique des Dispositifs

IUD-ID : Identifiant Unique des Dispositifs – Identifiant Dispositif

IUD-IP : Identifiant Unique des Dispositifs – Identifiant Production

JORF : Journal Officiel de la République Française

LPPR : Liste des Produits et Prestations Remboursables

MDCG : *Medical Device Coordination Group*

MERRI : Missions d’Enseignement, de Recherche, de Référence et d’Innovation

ONDAM : Objectif National des Dépenses de l’Assurance Maladie

PHRC : Programme Hospitalier de Recherche Clinique

PME : Petite et Moyenne Entreprise

SA : Service Attendu

SEAP : Service d’Evaluation des Actes Professionnels

SED : Service d’Evaluation des Dispositifs

SNIIRAM : Système National d’Information Inter-régimes de l’Assurance Maladie

SR : Service Rendu

R&D : Recherche et Développement

RAAC : Récupération Améliorée Après Chirurgie

RGPD : Règlement européen Général sur la Protection des Données

T2A : Tarification A l’Activité

Liste des illustrations

Figure 1 : Procédures d'évaluation de la conformité en fonction de la classe du dispositif médical.....	20
Figure 2 : Graphisme du marquage CE.....	25
Figure 3 : L'accès au marché en France des DM marqués CE utilisés en ville	31
Figure 4 : L'accès au marché en France des DM marqués CE utilisés à l'hôpital.....	32
Figure 5 : Diagramme de flux synthétisant la stratégie de sélection des évaluations de produits innovants	45
Figure 6 : Présence d'un historique d'évaluation et caractérisation du critère modifié	48
Figure 7 : Les niveaux d'ASA et leurs répartitions annuelles	50
Figure 8 : Répartition des durées nécessaires à l'évaluation de la HAS (avec et sans prise en compte des suspensions), à la négociation avec le CEPS et au processus d'accès au marché dans sa globalité	53
Figure 9 : Répartition par classe de DM pour l'apposition du marquage CE.....	54
Figure 10 : Répartition des types de dispositifs évalués par la CNEDMiTS.....	54
Figure 11 : Répartition des DM selon la classification CLADIMED et le niveau d'ASA obtenu.....	55
Figure 12 : Répartition des DM primo-évalués selon la classification CLADIMED..	56
Figure 13 : Répartition par titre d'inscription à la LPPR.....	56
Figure 14 : Niveau de l'ASA des DM ayant nécessité une demande d'évaluation conjointe d'un acte.....	57
Figure 15 : Nombre d'études retenues ayant permis l'obtention d'une ASA I à III ..	60
Figure 16 : Comparateur retenus par la CNEDiMTS pour les ASA I à III	62
Figure 17 : Nombre de patients revendiqués dans la population cible selon le nombre de patients inclus dans l'indication revendiquée	63

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification des dispositifs médicaux selon leur niveau de criticité lié à l'usage ou au risque potentiel.....	14
Tableau 2 : Nombre d'ASA I, II ou III obtenues par les demandeurs entre 2010 et 2019	58
Tableau 3 : Distribution du nombre d'études apportées par le demandeur et retenues par la HAS	59
Tableau 4 : Distribution des études retenues selon leur type	61
Tableau 5 : Nombre d'études retenues selon la présence d'une demande d'EPI	64
Tableau 6 : Classification fonctionnelle de solutions numériques selon leur finalité d'usage proposée par la HAS	74

Introduction

Le secteur des dispositifs médicaux (DM) est un domaine extrêmement dynamique, en perpétuel renouvellement. Il résulte de la symbiose entre un besoin de santé et différents univers tels que la biologie, l'ingénierie, la mécanique, le textile, la plasturgie, la métallurgie, les nanosciences, l'informatique ou bien encore la robotique.

Les DM forment un ensemble hétérogène de produits de santé dont les contours se sont normalisés avec l'évolution de la réglementation française et européenne. De la compresse au cœur artificiel, l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) estimait en 2010 que le nombre de produits commercialisés était compris entre 800 000 et 2 millions, chiffres toujours d'actualité dans le rapport d'activités 2018 de la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et Technologie de Santé (CNEDiMTS) (1,2). Ce vaste référentiel est entretenu par un grand nombre d'entreprises. En effet, en 2019, 1502 sociétés employaient directement 90 000 personnes sur le territoire national. Ce chiffre est en constante augmentation puisqu'en 2 ans, une progression de 5% du nombre d'entreprises et une augmentation de 6% de nombre d'employés sont notées (3). La typologie des produits et le volume de production très variés permettent la présence de quelques multinationales mais également de nombreuses petites et moyennes entreprises (PME), ces dernières représentent 93 % du paysage industriel.

En complément de la production, l'innovation est essentielle, et près de 13 % des sociétés sont exclusivement centrées sur la recherche et le développement (3). A l'instar du médicament, les DM sont indissociables des progrès majeurs de la médecine, ils font partie de l'arsenal thérapeutique et diagnostique. Ils sont omniprésents durant tout le parcours de soin du patient à l'hôpital comme au domicile. En lien avec les nouvelles technologies, le cycle de vie de certains produits est raccourci et les innovations continues rendent rapidement désuètes les versions antérieures.

Les modalités d'évaluation des DM doivent en permanence évoluer et s'adapter pour trouver le juste milieu entre sécurité et mise à disposition efficiente pour garantir un accès rapide de l'innovation qu'elle soit de rupture ou incrémentale sans mettre en danger le patient. Les récents scandales sanitaires et médiatiques successifs liés à la sécurité des dispositifs – prothèses mammaires PIP, *implants file* - ont notamment insisté sur la place de l'évaluation initiale et sur la surveillance continue par les agences sanitaires. L'hétérogénéité du secteur complexifie cependant la tâche d'harmonisation.

C'est dans cet environnement que nous avons voulu apprécier l'évaluation de l'innovation par la Haute Autorité de Santé (HAS) et rechercher les potentiels

dénominateurs communs aux dispositifs apportant une amélioration modérée à majeure de la prise en charge des malades.

Dans notre travail, nous nous intéresserons tout d'abord à l'environnement, à la réglementation et à la mise sur le marché des DM. Nous développerons dans une seconde partie une analyse ciblée portant sur des évaluations positives faites par la CNEDiMITS au cours des 10 dernières années sur les produits intégrés à son champ d'activité. Enfin nous évoquerons les orientations actuelles face aux enjeux qui amènent les acteurs à se renouveler pour développer et analyser des preuves factuelles permettant un choix éclairé des DM innovants de demain.

I. DM innovant et spécificités liées à son évaluation

A. Présentation générale du secteur des DM

i. Contexte

1. Encadrement réglementaire des DM

Les DM sont encadrés par différentes normes et lois européennes et françaises.

La première directive sur les DM a été mise en œuvre par la Commission européenne en 1990. Depuis, la réglementation européenne a évolué pour clarifier leur encadrement réglementaire et sécuriser davantage la prise en charge des patients. Un projet de nouveau règlement, initié en septembre 2012 (4), a débouché sur le vote le 5 avril 2017 du règlement européen 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux et du règlement européen 2017/746 relatifs aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV). Ces deux nouveaux textes remplaceront les anciennes directives. Du fait de la pandémie de la COVID-19, leurs entrées en vigueur, prévues initialement le 26 mai 2020, ont été prorogées d'un an pour permettre aux différents acteurs une mise en application dans des conditions adéquates (5).

Le passage de directives à un règlement est un changement conséquent. Un règlement doit être mis en œuvre dans son intégralité et intégré à la législation de tous les pays de l'Union européenne, contrairement aux directives qui correspondent à des objectifs à atteindre. La transposition en droit national n'est donc pas nécessaire puisque le règlement est un acte législatif contraignant.

Actuellement, la législation française définit et encadre les DM à l'article L.5211-1 du Code de la santé publique en transposant les règles inscrites dans les directives 93/42/CEE et 2007/47/CE de la législation européenne.

2. Définition du DM

Le règlement 2017/745 fait évoluer la définition du dispositif médical et étend son champ d'action avec par exemple la prise en compte de la e-santé, de l'impression 3D, ou des nanotechnologies. Désormais, il sera entendu par « *dispositif médical, 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 » (6).

3. Classifications des DM

Les DM regroupent un panel extrêmement large de produits. Leurs champs d'activités, leurs technicités très vastes et hétérogènes ont conduit à la création de multiples classifications aux finalités différentes : caractérisation technique et fonctionnelle, segmentation en fonction du niveau de risque ou encore classifications spécifiques nationales permettant la prise en charge.

Concernant la caractérisation technique et fonctionnelle des DM, il existe des classifications normalisées ayant pour but de hiérarchiser les produits pour obtenir des groupements dont la taille diminue avec le degré de précision. Elles permettent de catégoriser les produits pour les retrouver plus facilement selon l'aire thérapeutique, l'organe traité, la technique opératoire, la voie d'abord, les indications validées ou bien encore les caractéristiques fonctionnelles. Avec leur vocation exhaustive, elles fournissent une vue structurée apportant une définition et un premier niveau de langage commun. Elles facilitent la recherche d'un produit, améliorent l'interopérabilité des systèmes et permettent des analyses comparatives. Parmi ces classifications normalisées, nous pouvons par exemple citer la *Global Medical Device Nomenclature* qui est internationale, la classification de l'association française CLADIMED ou encore la *European Medical Device Nomenclature* basée sur la classification italienne, la *Classificazione Nazionale dei Dispositivi medici*, qui a été adoptée dans le règlement 2017/745.

Dans le cadre de la régulation du DM au niveau européen, il existe une classification selon le niveau de criticité lié à l'usage ou au risque potentiel. Le législateur a réparti les dispositifs médicaux en 4 classes dénommées classe I, classe IIa, classe IIb, et classe III (Tableau 1) en vue d'adapter les exigences réglementaires à chacune de ces classes. Les

dispositifs médicaux implantables actifs (DMIA) sont ainsi inclus dans la classe de plus haut risque, soit la classe III.

Tableau 1 : Classification des dispositifs médicaux selon leur niveau de criticité lié à l'usage ou au risque potentiel

Évaluation du risque	Classe du DM	Exemples
Faible degré de risque	Classe I	Orthèse, fauteuil roulant, sparadraps
Degré moyen de risque	Classe IIa	Gants chirurgicaux, seringue, échographe
Potentiel élevé de risque	Classe IIb	Lentille intraoculaire, pompe à insuline externe, pince de laparoscopie
Potentiel très sérieux de risque	Classe III	Stent coronaire, implant mammaire, neurostimulateur

La répartition des produits dans ces classes s'évalue selon la vulnérabilité du corps humain et devrait tenir compte des risques potentiels associés à la conception technique et à la fabrication des dispositifs (6). Ainsi, la durée d'utilisation du produit, son caractère invasif, implantable, actif, son activité de diagnostic in vitro et sa toxicité potentielle sont des critères majeurs de risque. Comme l'explique l'annexe VIII du règlement 2017/745, les règles de classification sont au nombre de 22 avec 80 critères. Le niveau d'exigence réglementaire est adapté en termes de démonstration d'efficacité et de sécurité. Les modalités d'accès sur le marché sont en partie régies par ces classes. Quel que soit le DM, l'apposition du marquage de conformité européenne (CE) est réglementaire pour un accès aux marchés européens. Les dispositifs de classe I sont soumis à une auto-certification alors que les dispositifs des autres classes doivent obtenir un certificat CE, délivré par un organisme notifié européen habilité pour apposer ce marquage.

La dernière classification qu'il est intéressant de mentionner est propre à la France : la liste des produits et prestations remboursables (LPPR). Elle fait un lien entre les modalités financières et techniques des produits. Elle permet le remboursement par l'Assurance maladie d'un DM à usage individuel en ville et/ou à l'hôpital. La LPPR classe les produits en 5 titres :

- Titre 1 : DM pour traitements, aides à la vie, aliments et pansements ;
- Titre 2 : orthèses et prothèses externes ;
- Titre 3 : DM implantables (DMI), implants et greffons tissulaires d'origine humaine ;
- Titre 4 : véhicules pour handicapés physiques ;
- Titre 5 : DM invasifs non éligibles au titre III.

Ces titres n'ont pas vocation à être exhaustifs puisque tous les DM ne sont pas éligibles aux modalités d'accès au remboursement procurées par cette liste.

4. Codification des DM

Les normes pour la codification et la traçabilité des DM ont été revues dans le cadre du nouveau règlement européen et sont détaillées dans l'article 27 de ce dernier. Désormais, chaque industriel devra mentionner sur les DM et/ou ses conditionnements un identifiant unique des dispositifs (IUD). Il s'agira d'un code numérique ou alphanumérique unique propre à un modèle de dispositif (IUD-ID), et d'un second code numérique ou alphanumérique déterminant l'unité de production (IUD-IP) comprenant le numéro de série, le numéro de lot, l'identifiant de logiciel et la date de fabrication ou d'expiration (6). Ces informations seront stockées dans une base de données. Cette traçabilité accrue a pour objectif d'améliorer l'efficacité de la matériovigilance ascendante et descendante en facilitant le signalement d'incidents, la réalisation des rappels de lots ou d'autres mesures correctives de terrain. La falsification des dispositifs sera rendue plus difficile. La base de données associée à une codification normée devrait rendre les politiques d'achats et d'appels d'offres plus claires et faciliter la gestion des stocks.

ii. Acteurs de l'accès au marché des DM

De l'idée d'un produit, en passant par sa conception jusqu'à son utilisation pour ou par le patient, l'accès au marché des DM implique de nombreux acteurs qui interagissent entre eux. Les produits sont conçus dans le respect de normes puis évalués à différentes échelles pour intégrer le marché. Nous présentons ci-dessous les participants clés de ce secteur en nous focalisant sur les règles pour accéder au marché européen et français.

1. A l'international

a. Fabricant du DM

Le secteur du DM est en croissance. Le top 30 mondial des entreprises a réalisé 405 milliards de dollars de chiffres d'affaires en 2017 et des projections tablent sur une croissance moyenne de 5,6% jusqu'en 2024 pour atteindre 594,5 milliards de dollars (7). La France ne fait pas exception puisque le chiffre d'affaire dans ce domaine pesait environ 30 milliards d'euros en 2018 (+3.7% par rapport à l'année 2017) dont près d'un tiers à l'export (+10% par rapport à l'année 2017) (3). Les perspectives de croissance sont

nombreuses avec des avancées possibles dans la connectivité des produits, l'analyse des données et les puissances de calcul.

Le règlement européen définit que, même s'il peut s'entourer de multiples intermédiaires comme des fournisseurs, des distributeurs, des sociétés de recherche contractuelles ou autres sous-traitants, c'est le fabricant qui doit être en mesure de garantir les caractéristiques et les exigences en matière de performances et de sécurité. En amont de la commercialisation d'un DM, le fabricant doit mener une analyse bénéfice/risque grâce aux essais cliniques et aux données scientifiques publiées qui en découlent. La déclaration UE de conformité est établie sous la seule responsabilité du fabricant (6).

Le fabricant établit, applique, documente et maintient un système de gestion des risques concernant l'ensemble du cycle de vie du dispositif. Il doit fournir une information sur la conception, sur la fabrication (y compris les sites des fournisseurs et sous-traitants) et une documentation technique comprenant la description et la spécification du produit (6).

Le fabricant doit également justifier des performances cliniques, de la stabilité, de la durée de conservation mais aussi des performances analytiques du DM comme l'exactitude (justesse, précision), la sensibilité ou la spécificité le cas échéant. Selon la classe du DM, des études cliniques peuvent être nécessaires pour obtenir le marquage CE (6).

Enfin, le rôle du fabricant va au-delà de la commercialisation puisqu'il doit être à même de fournir un plan de surveillance post-commercialisation avec un processus proactif et systématique de collecte et d'analyse des informations pour être en capacité de réévaluer le rapport bénéfice/risque. Cela passe en partie par une gestion rigoureuse de la vigilance et du référentiel des IUD affectés à l'ensemble de ses produits (6). L'augmentation significative des exigences attendues du fabricant en vue de l'obtention du marquage CE est une marque de qualité mais va avoir des répercussions financières non négligeables sur les étapes menant à la commercialisation (8).

b. Professionnels de santé

Le professionnel de santé a une place majeure en étant parfois à l'origine, ou en tout cas, un maillon essentiel dans le processus de l'innovation qu'elle soit de rupture ou incrémentale. Son attente est importante pour offrir la prise en charge la plus efficiente possible pour les patients.

Le professionnel de santé a un rôle tout au long du cycle de vie du DM car il peut intervenir dans la conception, l'utilisation ou encore dans l'évaluation. Cette proximité nécessaire doit nous amener à faire remarquer qu'un lien d'intérêt peut être présent entre le

fabricant et l'utilisateur. Il est d'autant plus prégnant dans des pathologies de niches ou de pointes.

Le professionnel de santé est le partenaire de l'évolution technologique produite par le fabricant puisque son retour d'expérience est prépondérant pour simplifier l'usage et améliorer la performance. Il a une place centrale dans la recherche, notamment dans les essais cliniques. Il est la clé de voute pour démontrer l'efficacité et la sécurité puis suivre les évènements indésirables dans la cadre de la matériovigilance. Il est également acteur dans l'extension des indications. Les leaders d'opinion, la plupart du temps « moteurs » dans les investigations menées, ont un poids non négligeable dans la diffusion des DM.

Que ce soit ou non en partenariat avec le fabricant, les essais cliniques doivent être construits de manière rigoureuse pour démontrer l'efficacité ou l'utilité d'un dispositif ou encore pour valider ses performances et sa sécurité. Or, dans le secteur des DM, les essais contrôlés randomisés conventionnels peuvent s'avérer difficile à mettre en place d'un point de vue éthique ou pratique. Un biais est donc particulièrement fréquent dans les essais cliniques concernant des DM : l'absence ou le défaut de double insu. Il est, par ailleurs, difficile de contourner certains facteurs inhérents à l'utilisateur comme la courbe d'apprentissage, l'expérience et le niveau de technicité du professionnel de santé. Dans son guide méthodologique « choix méthodologiques pour le développement clinique des dispositifs médicaux », la CNEDiMTS a identifié les méthodes et conditions permettant une évaluation clinique des DM de qualité, notamment lorsqu'un essai contrôlé randomisé conventionnel ne peut être réalisé (9).

Enfin, en tant que spécialiste d'un domaine, le professionnel de santé pourra également être interrogé, auditionné par l'instance évaluatrice pour apporter son expertise. Cette procédure peut se faire individuellement ou par l'intermédiaire des conseils nationaux professionnels.

2. A l'échelle européenne

a. Instances européennes

Le règlement européen définit les conditions pour une mise sur le marché du DM au niveau européen.

La Commission européenne édicte les lignes directrices pour assurer la sécurité de la mise sur le marché des DM. Elle n'émet pas d'avis sur la valeur d'un produit, ou sur son efficience. Le règlement 2017/745 permet d'avoir une procédure uniforme au niveau de l'Europe en définissant les rôles et responsabilités des états, des organismes notifiés et des

fabricants. Il devra être appliqué par tous les états membres. Il renforce l'évaluation de la conformité et la surveillance après commercialisation (6).

L'Union européenne délègue la réalisation de l'évaluation de la conformité des DM à des structures privées, à savoir les organismes notifiés. Il n'existe pas de structures d'évaluation spécifiques des DM au niveau européen. L'Agence Européenne du Médicament (EMA) n'émet des avis que sur des médicaments incorporant un DM en tant que partie. L'EMA doit être informée par les organismes notifiés en cas de DM composés de substances qui sont systématiquement absorbées. Elle peut être consultée par la Commission européenne pour les produits innovants à la frontière du médicament (6).

La Commission européenne a également la charge de mettre en place une base de données européenne sur les dispositifs médicaux nommée EUDAMED (*European Database on Medical Devices*). Elle sera effective courant 2022 (10). Parmi les objectifs de la mise en place d'une telle base de données, la centralisation exhaustive d'informations via l'IUD, la transparence des activités et la traçabilité ont une place majeure. Les investigations cliniques, leurs promoteurs, les certificats délivrés par les organismes notifiés et les données de vigilances seront notamment disponibles. Le public comme les sociétés privées auront accès à certaines informations et pourront vérifier facilement la régularité de la présence sur le marché d'un produit donné.

Pour une application homogène du règlement, différents documents d'orientation sont régulièrement mis à disposition par un groupe de coordination de la Commission européenne. Précédemment connu sous le terme guide MEDDEV, ils sont désormais intitulés MDCG faisant référence au « *Medical Device Coordination Group* » qui les rédige. En complément des orientations qu'il apporte pour une compréhension harmonisée du règlement 2017/745, l'objectif de ce groupe est de contribuer à l'évaluation des candidats à la fonction d'organisme notifié et de suivre les progrès techniques pour adapter la réglementation et les normes si nécessaire (11).

Les nouvelles règles édictées au niveau européen auront donc un retentissement majeur sur les fabricants et les organismes notifiés. Elles permettront une harmonisation des pratiques, qui jusqu'à présent pouvaient diverger notamment dans la génération et l'évaluation des données cliniques.

b. Organismes notifiés

Les organismes notifiés ont pour rôle d'évaluer la conformité des produits en application des règles édictées par le règlement 2017/745. L'augmentation des exigences pour les fabricants dans ce règlement est corrélée avec une progression des contraintes

appliquées aux organismes notifiés pour réaliser une évaluation de qualité. Cela s'est traduit concrètement par une diminution drastique du nombre d'organismes autorisés à dispenser le marquage CE. 54 organismes notifiés répartis dans 21 pays répondaient aux critères de la directive 93/42/CE alors qu'ils n'étaient plus que 16 dans 9 pays différents à répondre au règlement 2017/745 à la date du 01/09/2020 (12). Leurs droits, obligations, devoirs ont été revus pour optimiser leur fiabilité, leur indépendance et leur impartialité. Le cahier des charges pour leur rendu de notification est renforcé en termes de compétences internes ou externes à mobiliser lors de l'évaluation, et par l'obligation de visites inopinées chez les fabricants. Ils doivent avoir un regard critique sur les différentes phases du processus de développement des DM et sur le système de management de la qualité. Ils peuvent ainsi contester les données cliniques et les données de performances apportées par le demandeur du marquage CE. Sur la conception, ils doivent vérifier que la documentation technique répond aux exigences de l'annexe II et III du règlement 2017/745. Ils établissent un plan d'essais en répertoriant les paramètres pertinents et critiques à tester puis procèdent aux contrôles et essais appropriés pour vérifier que le fabricant a effectivement appliqué les normes qu'il a choisi d'utiliser. Toutes leurs actions d'évaluation ont pour but de valider la classe revendiquée, les exigences en matière de sécurité et de performances annoncées par le fabricant. Des experts cliniques externes peuvent être impliqués le cas échéant. L'apposition du marquage CE et la déclaration UE de conformité s'établit sous la responsabilité du fabricant (6).

Les attentes selon les classes de DM sont définies dans les annexes du règlement 2017/745. La figure 1 illustre, par classe de DM, la localisation des règles à satisfaire lors d'une procédure d'évaluation. Plus la classe de risque du dispositif médical est élevée, plus les modalités de certification sont contraignantes.

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

	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

Source : d'après la HAS (13)

3. A l'échelle nationale

a. HAS

La Haute Autorité de Santé (HAS) est une autorité publique transparente, indépendante et à caractère scientifique. Elle vise à développer la qualité dans le champ sanitaire, social et médico-social, au bénéfice des usagers. Ses trois missions sont d'évaluer, de recommander et d'améliorer la qualité des soins suite à leur mesure. Elle est donc l'acteur central de l'évaluation des DM en France et permet d'éclairer les pouvoirs publics sur les décisions à prendre.

C'est en 2001, par l'intermédiaire de la Commission d'Évaluation des Produits et Prestations (CEPP), que la HAS a émis les premiers avis sur des demandes de remboursement concernant les DM. Par la suite, la commission a étendu ses missions avec la réévaluation des lignes génériques. En 2009, la CEPP a été transformée pour créer la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé.

Les missions de cette commission de la HAS ont été élargies à l'évaluation des actes médicaux et à l'examen du bon usage des DM et technologies de santé (14).

La CNEDiMTS se compose actuellement de 22 membres titulaires, 7 suppléants ainsi que de 7 membres ayant une voie consultative (15). Tous ces membres sont choisis selon leurs compétences scientifiques ou techniques. Ils sont nommés pour 3 ans.

Pour les DM, la mission d'évaluation de la CNEDiMTS intervient après l'obtention du marquage CE, suite à un dépôt de dossier de demande d'évaluation par le fabricant. Son champ de compétence porte potentiellement sur tous les DM mais plus particulièrement sur ceux impactant significativement les dépenses de santé et remboursés sous nom de marque. La CNEDiMTS peut également s'autosaisir pour la réévaluation d'une catégorie homogène de produits. La commission diffuse aussi différents documents d'information ou recommandations destinés aux praticiens pour permettre le bon usage des produits et ainsi améliorer la qualité des pratiques professionnelles et des soins aux patients.

b. ANSM

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a un rôle d'injonction et d'autorisation en matière de santé. Elle est la vigie sur tous les produits de santé et l'acteur de police sanitaire en France. Elle délivre les autorisations de mise sur le marché des médicaments mais n'a pas cette compétence pour les DM. Dans le circuit d'accès au marché des DM, elle supervise, désigne et contrôle les organismes notifiés français le cas échéant et peut être amenée à arbitrer une dissonance d'appréciation entre l'organisme notifié et le fabricant.

L'ANSM a un rôle à jouer en amont et en aval de la mise sur le marché d'un DM. Selon la loi Jardé, pour les recherches impliquant la personne humaine de catégorie 1 à risques non négligeables, l'ANSM donne une autorisation, et un comité de protection des personnes donne son avis. Elle autorise également les essais cliniques lorsque les DM ne sont pas pourvus du marquage CE ou lorsque l'utilisation est différente de celle du marquage CE.

L'ANSM a un rôle de surveillance du marché. Elle met en évidence une éventuelle non-conformité par rapport aux performances annoncées ou par rapport à l'état de l'art. Cela peut avoir lieu ponctuellement sur un dispositif ou une catégorie de dispositifs et aboutir à des demandes de mise en conformité, à des recommandations, à des restrictions d'utilisation ou, en dernier lieu, à des retraits du marché.

Elle porte une attention plus particulière aux DM innovants ou aux DM à risques particuliers, notamment les DMI. Cette activité repose sur une veille de l'innovation, et sur les données transmises par les fabricants du secteur (13).

Enfin, l'ANSM est également l'instance référente dans la centralisation des matériovigilances.

Elle est ainsi l'organe surveillance des DM et de protection du patient.

c. CEPS

Le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) est une section du ministère en charge de la santé qui fixe le prix des médicaments et le tarif des DM à usage individuel pris en charge par l'Assurance maladie obligatoire. Il est l'interlocuteur de l'industriel et négocie avec lui - ou une organisation professionnelle regroupant un ensemble d'industriels - les conditions tarifaires relatives à la mise sur le marché d'un DM ayant obtenu un avis favorable de la HAS.

La fixation du prix est une étape incontournable pour l'arrivée du DM jusqu'au patient en France. Cette étape clé doit permettre la diffusion de l'innovation à un coût raisonné. La fixation du prix tient compte du niveau d'Amélioration du Service Attendu (ASA) attribué par la CNEDiMTS, « *des résultats des études complémentaires demandées, des tarifs et des prix du ou des actes, produits ou prestations comparables, des volumes de vente prévus et des conditions prévisibles et réelles d'utilisation* » (16, 17). Le prix est comparé à celui des autres principaux pays européens.

L'ensemble des DM financés sur la liste LPPR doit rentrer dans une enveloppe budgétaire, appelée ONDAM (l'Objectif National des Dépenses de l'Assurance Maladie). Celle-ci est fixée annuellement par la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS). Le respect de cette enveloppe est capital pour maintenir la pérennité et la solidarité de notre système de santé français. L'ONDAM a augmenté en moyenne de 2,23 % par an en passant de 175 milliards en 2013 à 195,4 milliards en 2018 (18). Sur la même période, les biens médicaux consommés en ville (hors optique médicale) ont crû de 5,24 % pour atteindre 9,7 milliards en 2018 (19) et les DM sur la liste en sus de 4,19 % pour atteindre 2 milliards à la même date (20). La croissance des dépenses de santé est probablement multifactorielle avec un effet volume et l'arrivée de nouveaux dispositifs et de techniques plus onéreuses.

Le CEPS a un rôle majeur pour fixer le prix limite de vente des DM et établir des mécanismes de régulations adaptés au produit ou à la thérapie afin de maîtriser la croissance du secteur, tout en permettant aux innovations ayant obtenu un avis positif de la

CNEDiMTS d'arriver sur le marché le plus rapidement possible afin que les patients français puissent en bénéficier.

d. Patients

Le patient est de plus en plus acteur de sa santé. Avec le développement des moyens d'information actuels, son rôle est plus dynamique et va probablement encore s'accroître avec l'évaluation participative actuelle.

Le patient reste le principal bénéficiaire du DM et ne doit jamais être perdu de vue. Dans certains cas, le patient sera même l'utilisateur primaire du DM comme avec les pompes implantables externes d'insuline ou les prothèses externes.

Plus un DM influence la qualité de vie, plus la consultation des patients est pertinente. Il existe des outils normalisés permettant d'évaluer la qualité de vie. Ceux-ci peuvent être génériques ou spécifiques en se centrant sur une dimension physique, psychologique, sociale ou bien spirituelle. L'évaluation de la qualité de vie peut se faire grâce à des questionnaires, des scores, des entretiens ou bien encore des échelles. La qualité méthodologique est primordiale pour obtenir des données fiables. En complément des données cliniques, biologiques ou radiologiques, celles-ci peuvent alors être prises en compte par la HAS lors de son évaluation.

Les patients sont représentés au travers des associations de malades et d'usagers du système de santé mentionné à l'article L.1114-1 du Code de la santé publique. Ils sont pleinement intégrés aux travaux de la HAS, que ce soit dans l'élaboration des recommandations ou dans l'expertise qui leur est demandée, à savoir les qualités techniques et l'expérience acquise du fait de la maladie pour émettre un avis pertinent dans l'évaluation (21). Les patients sont essentiels à deux égards. Premièrement sur le plan scientifique, leurs avis permettent d'intégrer, dans le cadre de l'évaluation des produits de santé, leur expérience, leurs préférences et les résultats de santé qui sont importants à leurs yeux. Deuxièmement, démocratiquement, les décisions gagnent en transparence et en légitimité avec ces échanges entre les différentes parties prenantes (22). Ils peuvent aussi alerter la HAS de tout fait ayant des incidences importantes sur la santé en déposant une demande de saisine.

Depuis 2015, ils ont une voix délibérative à la CNEDiMTS grâce à l'intégration de deux représentants d'usagers dans la composition de cette commission (15).

Depuis septembre 2017, la HAS publie la liste des DM qui vont être évalués et offre 30 jours aux associations de patients pour élaborer une contribution (23). La procédure est

normalisée avec l'utilisation d'un questionnaire de recueil issu de la société savante internationale *Health Technology Assessment international*. Cette contribution peut être prise en compte par l'évaluateur de la HAS, elle sera présentée systématiquement en commission et publiée par la suite sur le site de la HAS. Depuis la mise en place de cette procédure, 9 contributions ont été rédigées pour 8 dispositifs différents (24).

Le patient et ses représentants auprès des instances voient leurs places renforcées et peuvent à cet égard se retrouver en situation de conflit d'intérêt puisqu'ils sont partie prenante. Les associations de patients peuvent faire pression sur les pouvoirs publics pour bénéficier des derniers produits développés. Elles peuvent aussi être influencées par les industriels. Dans un cadre légal, ces derniers ont la possibilité de les financer et de soutenir les actions d'une association à défaut de réaliser des campagnes publicitaires ou d'agir directement dans l'éducation thérapeutique des patients. Comme pour les professionnels de santé, la nature des avantages versés aux associations est répertoriée sur la base transparence-santé du gouvernement. Aucune exploitation récente de cette base de données sur le versant des dons réalisés aux associations n'a été retrouvée dans la littérature mais une brève navigation sur le site internet montre des liens d'intérêt entre industriels et associations de patient dans le diabète ou l'audition par exemple (25).

B. Modalités d'accès au marché en France

i. Marquage CE : un prérequis à la mise sur le marché du DM en Europe

Le marquage CE est le prérequis obligatoire pour permettre la libre circulation et la commercialisation d'un DM sur le marché de l'Union européenne. Il assure le respect d'exigences essentielles en matière de santé, de sécurité, de protection du consommateur et d'environnement. Le fabricant est responsable de son apposition.

Deux types d'évaluation distinctes sont réalisées (26) :

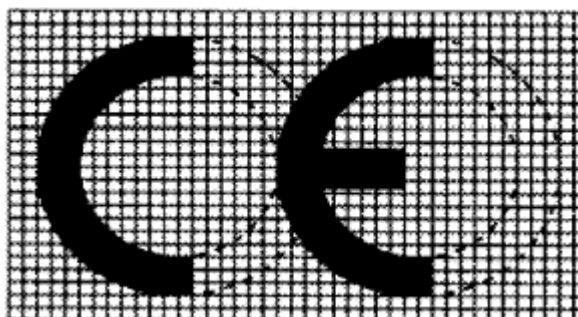
- L'évaluation du type : conception, conformité aux normes et référentiels applicables au regard de l'état de l'art, évaluations pré-cliniques et cliniques, processus de production. L'objectif est de vérifier que le DM répond bien aux exigences de sécurité et de performances. Pour ce faire, l'organisme notifié évalue la documentation technique du produit considéré.
- L'évaluation du système de management de la qualité : il s'agit de la capacité de l'entreprise à reproduire le « type » afin que la conformité aux exigences essentielles soit assurée dans le temps pour tous les lots de produits.

L'organisme notifié évalue le système de management de la qualité et tous les processus associés (gestion des modifications, gestion des risques, procédés de fabrication...) au travers d'audits (et éventuellement d'audits des sous-traitants critiques).

L'organisme notifié évalue le dispositif selon la classe à laquelle il appartient et selon les règles énoncées par le règlement 2017/745. Plus la classe de risque du dispositif augmente, plus les audits et vérifications sont approfondis. Ainsi, l'évaluation des DM de classe I présentant un faible degré de vulnérabilité est effectuée sur la base d'une documentation technique (il existe des exceptions, détaillées à l'article 52 du règlement 2017/745), alors que l'évaluation des dispositifs de classes IIa, IIb et III porte sur les 2 aspects (type et système qualité). Si les dispositifs satisfont aux exigences, l'organisme notifié leur délivre alors un certificat de marquage CE valide pour une durée maximale de 5 ans. Le certificat de marquage CE doit donc être renouvelé régulièrement, selon le même processus (6).

Le logo du marquage CE doit être apposé de manière visible, lisible et indélébile sur le dispositif ou à défaut sur son conditionnement comme exposé dans la figure 2.

Figure 2 : Graphisme du marquage CE



Source : d'après le Journal officiel de l'Union européenne (27)

Le nouveau règlement européen durcit les règles d'inscription dans les catégories et renforce la surveillance avant et après la mise sur le marché. L'impact est fort puisque certains DM, comme les logiciels, passent d'une auto-certification (classe I) à une évaluation par un organisme notifié (classe IIa). Pour l'obtention du marquage CE, nous notons par exemple de nouvelles exigences essentielles sur la cyber-sécurité et de nouvelles procédures incluant le recours à des expertises spécifiques (autorités en charge du médicament, panel d'experts cliniques). En ce qui concerne l'évaluation clinique, l'utilisation de données d'équivalence avec un autre dispositif est restreinte et le recours aux investigations cliniques

est obligatoire pour les dispositifs implantables avec justification des exceptions faites. Pour le suivi des dispositifs, l'obligation de produire des résumés périodiques de sécurité fait partie intégrante du processus qualité afin qu'une base de données européenne des incidents synthétise les résultats de surveillance post-commercialisation (6).

Indépendamment du marquage CE européen évaluant la conformité des produits, chaque pays reste souverain concernant les conditions d'accès au marché des DM et peut exiger des informations complémentaires cliniques et médico-économiques en vue de son évaluation et de sa tarification.

ii. Evaluation des technologies de santé par la HAS

Parmi ses différentes missions, la HAS est engagée à évaluer les technologies de santé, pour orienter le ministère dans ses prises de décision. Ce rôle est mené par une commission, la CNEDiMTS, elle-même suppléée par le service d'évaluation des dispositifs (SED) et le service d'évaluation des actes professionnels (SEAP). Elle s'astreint deux objectifs prioritaires : « *favoriser l'accès des patients et des professionnels de santé à une innovation utile et sécurisée* » (13). La CNEDiMTS doit donc évaluer les dispositifs et objectiver en fonction des données disponibles le bénéfice apporté par toute technologie de santé. Pour cela, son activité d'évaluation va de l'inscription au renouvellement en passant par l'évaluation du suivi post-commercialisation lorsqu'elle a formulé une demande d'étude post-inscription (EPI). Le fabricant est l'initiateur du dépôt de dossier de primo-évaluation ou de réévaluation. Les dispositifs peuvent parfois être réévalués par la HAS à sa demande ou à celle du ministère. Pour accompagner les industriels dans cette démarche, en plus des guides méthodologiques et des référentiels qu'elle met à leur disposition, la HAS donne la possibilité d'échanger dans le cadre de rencontres précoces ou de rendez-vous pré-dépôts.

La HAS peut également s'autosaisir de sujets pour réaliser des recommandations de bonnes pratiques professionnelles ou un état des lieux d'une prise en charge thérapeutique amenant l'arrivée d'une nouvelle pratique ou son évolution.

1. Champs d'activité de la CNEDiMTS

La CNEDiMTS évalue les dossiers en vue de leur inscription sur la LPPR (hors description générique) ou sur la liste « intra-GHS ». Même si la majeure partie de ses travaux s'attache à évaluer les dispositifs médicaux, son champ d'activité couvre également les denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (DADFMS) et les produits d'assistance pour compenser une situation de handicap.

L'angle d'analyse du produit sera différent de celui de l'organisme notifié. En effet, outre l'examen des performances et de la sécurité, elle doit évaluer la pertinence de la prise en charge par la solidarité nationale, évaluer la valeur ajoutée du DM pour le patient soit le progrès thérapeutique par rapport aux thérapeutiques existantes (13, 28).

L'avis de la CNEDiMTS est consultatif et permet au ministère de statuer sur l'intégration ou le maintien du produit sur la LPPR selon les critères suivants (13) :

- L'usage attendu du DM dans l'indication thérapeutique considérée ;
- Le niveau de service attendu (SA) ou rendu (SR) : critère clé pour le remboursement ;
- Le niveau d'amélioration du service attendu (ASA) ou rendu (ASR) : argument clé pour la négociation du tarif.

On parlera de SA et d'ASA lorsque le dispositif lié à l'indication revendiquée est évalué pour la première fois. Le SR et l'ASR sont évoqués uniquement lorsque le produit est à nouveau évalué dans le cadre d'une demande de renouvellement.

L'évaluation de l'acte est concomitante lorsque ce dernier n'existe pas afin de l'intégrer à la Classification commune des actes médicaux (CCAM).

2. Méthodologie de l'évaluation clinique

Les principaux déterminants de l'évaluation du DM sont la pathologie ou la situation de handicap du patient, l'intégration dans la stratégie thérapeutique et dans le système de soins et la quantité de son effet (28). Pour cela, le SED demande en complément des données techniques et cliniques internes non publiques, une recherche documentaire systématisée de la littérature selon une méthodologie définie. Le demandeur identifie les mots clés et définit des critères de sélection, soit les éléments rendant éligibles les publications pour leur inclusion dans le dossier.

a. Intérêt du produit

Il est dans un premier temps exprimé par un service attendu ou service rendu (SA ou SR) suffisant ou insuffisant. Il est défini pour chacune des indications du produit et par groupe de populations cibles selon 2 critères inscrit à l'article R. 165-2 du Code de la sécurité sociale (CSS) :

1. *« L'intérêt du produit ou de la prestation au regard, d'une part, de son effet thérapeutique, diagnostique ou de compensation du handicap ainsi que des effets*

indésirables ou des risques liés à son utilisation, d'autre part, de sa place dans la stratégie thérapeutique, diagnostique ou de compensation du handicap compte tenu des autres thérapies ou moyens de diagnostic ou de compensation disponibles ;

2. *Son intérêt de santé publique attendu, dont notamment son impact sur la santé de la population, en termes de mortalité, de morbidité et de qualité de vie, sa capacité à répondre à un besoin thérapeutique, diagnostique ou de compensation du handicap non couvert, eu égard à la gravité de la pathologie ou du handicap, son impact sur le système de soins et son impact sur les politiques et programmes de santé publique » (29).*

Ainsi le contexte physiopathologique est pris en compte au travers des recommandations nationales et internationales et selon l'avis des professionnels. Les données présentées doivent être confrontées au contexte médical et organisationnel pour mettre en perspective les données des études avec l'utilisation en pratique réelle du produit et définir les modalités d'intégration dans la stratégie thérapeutique. Le bénéfice du produit doit également prendre en compte la dimension collective en termes de santé publique. Le niveau d'intention thérapeutique et la couverture du besoin sont définis et peuvent permettre d'évaluer plus finement la population cible par rapport aux alternatives. Cette population cible est estimée grâce aux données épidémiologiques issues de la littérature et aux bases de données médico-administratives pour chacune des indications (28).

Le second critère relatif à l'intérêt du produit est l'amélioration du service attendu ou l'amélioration du service rendu (ASA ou ASR). Il s'agit de l'amélioration par rapport à la stratégie de référence ou une prestation comparable. Il est revendiqué par l'industriel puis confirmé ou infirmé par la HAS. Le choix du ou des comparateurs est primordial pour définir le niveau de revendication le plus pertinent. Il doit être cohérent avec les données cliniques présentées. Il peut s'agir d'un DM, d'un médicament, d'une prestation ou d'un acte. Pour définir son niveau, l'amélioration sera jugée sur une addition de variables comme, l'efficacité, la réduction d'un risque, la qualité de vie, l'impact organisationnel ou bien encore la commodité d'emploi. Sa note varie de I à V, qui correspond dans l'ordre croissant à une amélioration majeure, importante, modérée, mineure et enfin à une absence d'amélioration. Une ASA majeure doit démontrer une efficacité notable sur la mortalité (28).

Lors du renouvellement, le SR et l'ASR sont définis selon une réévaluation des critères précédemment présentés, et selon les nouvelles données, notamment celles demandées par la HAS lors de l'inscription à savoir les résultats de l'étude post-inscription (30). Le contexte, l'arsenal thérapeutique, et les recommandations sont donc revus. Systématiquement, les données de matériovigilance sont demandées aux

niveaux français et mondial, analysées et mises en perspective vis-à-vis des données de ventes.

Le SA/SR et l'ASA/ASR sont donnés pour chaque indication revendiquée. Les différentes indications peuvent avoir des conclusions différentes sur ces critères d'évaluation et ainsi ne pas toutes être remboursées.

b. *Evidence-based medicine*

Les données sont analysées et évaluées selon les critères de la médecine fondée sur les preuves (*evidence-based medicine*). Le plus haut niveau de preuve est nécessaire mais un essai randomisé contrôlé idéalement en double aveugle n'est pas toujours possible. Il faut alors le justifier. Une étude comparative est souvent nécessaire pour revendiquer une ASA supérieure à la prise en charge actuelle. La méthodologie est étudiée, notamment sa concordance avec les revendications en termes d'indications et de plus-values. Ainsi le critère de jugement principal est prépondérant. Qu'il soit relatif à la mortalité, à la morbidité, à la compensation du handicap, aux complications, à la qualité de vie ou à l'organisation des soins, il permet, au vu des résultats, de défendre l'inscription à la LPPR. Les résultats bruts des études présentés sont lus et critiqués afin de systématiquement les lier à la pertinence clinique de l'effet, qui s'apprécie selon la pratique et les recommandations (28). Quel que soit le niveau de gravité, le rapport bénéfice / risque est toujours pris en compte. Ainsi l'évaluation de la qualité de vie avec des échelles validées prend tout son sens en complément des données de morbi-mortalité et peut faire basculer plus positivement une ASA. Elle est d'autant plus pertinente pour les malades chroniques ou les situations de handicap afin de mesurer le bénéfice ressenti.

Lorsque les preuves sont prometteuses mais partielles, la CNEDiMTS peut rendre un SA suffisant mais demander au fabricant des données complémentaires sur un ou plusieurs critères et ainsi obtenir des données en vie réelle grâce aux EPI exigées pour le renouvellement.

c. Avis

La CNEDiMTS émet un avis éclairé basé sur le dossier du demandeur, l'expertise clinique et scientifique des professionnels de santé de la commission et les contributions des patients. Elle peut également faire appel à une expertise externe dénuée de conflits d'intérêts ou questionner les conseils nationaux professionnels. Ses avis sont publics et transparents, dans la limite de certaines données relevant du secret des affaires pouvant être occultées à la demande du fabricant.

Différents points définis par le législateur figurent sur l'avis public (31) :

- La description du produit,
- Le SA pour chaque indication correspondant à l'appréciation du bien-fondé de l'inscription,
- L'ASA pour chaque indication,
- La durée d'inscription,
- Les recommandations : modalités de prescription, d'utilisation, spécifications techniques,
- Une appréciation de l'adéquation des conditions d'utilisation avec le conditionnement,
- Les études complémentaires nécessaires à l'évaluation du SR lors du renouvellement,
- L'estimation du nombre de patients relevant des indications mentionnées,
- La présence, le cas échéant, d'une déclaration de conformité aux traitements des données personnelles ou à l'hébergement des données de santé à caractère personnel,
- La mention du prescripteur, le cas échéant, sur des circonstances ou indications à inscrire sur la prescription pour permettre une prise en charge par l'Assurance maladie,
- Les recommandations d'utilisation, le cas échéant, en lien avec le bon usage, les connaissances médicales. Des seuils ou durées minimales d'utilisation du dispositif peuvent être ajoutés.

Avant publication, l'avis est partagé au fabricant qui aura 10 jours pour émettre des remarques et demander une audition réalisée dans les 45 jours (32). A l'issue de cette phase contradictoire, l'avis définitif est mis en ligne sur le site de la HAS.

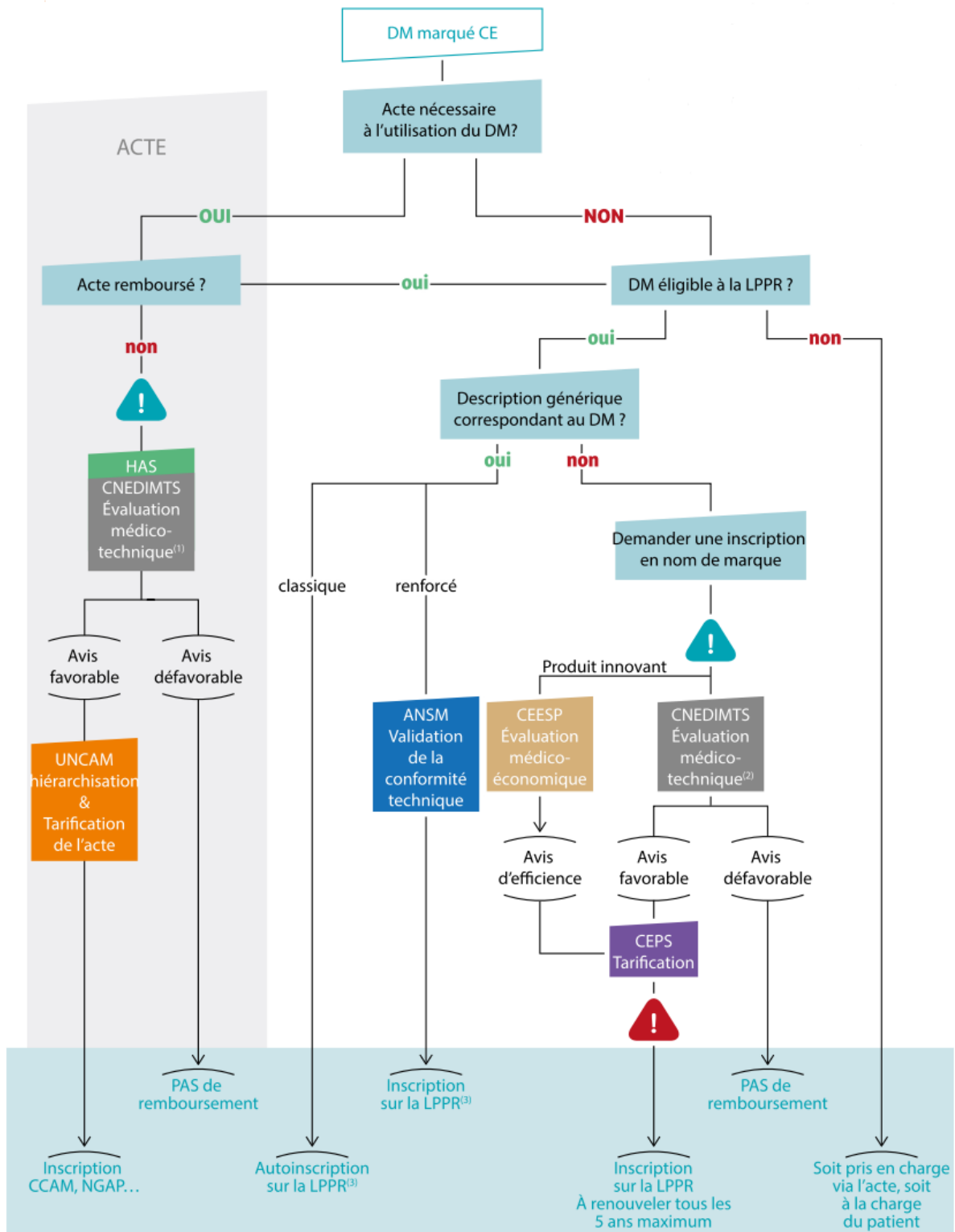
iii. Modalités de prise en charge conventionnelle par l'Assurance maladie

Le mode de prise en charge des DM par l'Assurance maladie est multiple. Il peut se faire par le biais du séjour hospitalier via les GHS, dans le cadre du paiement de l'acte médical, en complément des deux tarifications précédentes grâce à son inscription sur la Liste des produits et prestations remboursables (LPPR) ou bien encore par des financements annexes valorisant la recherche et l'innovation.

Il faut distinguer les DM utilisés et vendus en ville de ceux qui seront financés pour un usage en établissement de santé.

En ville, les 2 voies de prises en charge par l'Assurance maladie seront le paiement à l'acte et l'inscription à la LPPR avec un remboursement sous forme d'achat ou de location. La figure 3 résume les différentes voies de prise en charge des DM hors de l'hôpital.

Figure 3 : L'accès au marché en France des DM marqués CE utilisés en ville



Source : d'après le Syndicat National de l'Industrie des Technologies Médicales (33)

1. Financement des DM inscrits sur la LPPR

Pour prendre en charge le coût des DM prescrits en ville au patient, ou pour financer les dispositifs onéreux à l'hôpital, l'Assurance maladie peut rembourser les dispositifs médicaux à usage individuel inscrits sur la LPPR (34). Les objectifs de cette liste sont de fixer un prix limite de vente, permettre l'accès aux DM innovants ou coûteux et d'objectiver des dépenses d'assurance maladie pour les DM remboursés en ville et ceux remboursés en sus des GHS. La LPPR est édictée par le ministère en charge de la santé.

L'inscription dans l'un des 5 titres qui la composent peut se faire sous deux types de modalités (35) : l'inscription sous forme de description générique (ou auto-inscription) pour une durée maximale de 10 ans ou l'inscription sous nom de marque ou nom commercial pour une durée maximale de 5 ans (36, 37). Pour satisfaire cette inscription, le DM doit avoir le marquage CE et remplir les règles édictées par le CSS, à savoir les « *spécifications techniques, les indications thérapeutiques ou diagnostiques, les conditions particulières de prescription ou d'utilisation, les modalités de délivrance des soins et les qualifications des praticiens des établissements recourant à ces produits ou prestations* » (35, 38). L'inscription sous forme de nom de marque ou de nom commercial constitue une exception et a vocation à être transitoire. Elle n'est possible que si la HAS a émis un SA ou SR suffisant. Le dynamisme théorique de la LPPR doit favoriser la création de lignes génériques ou l'intégration des produits dans les GHS (39). La HAS peut émettre des propositions pour la faire évoluer.

Les produits issus des titres I, II et IV relèvent de la médecine de ville et sont remboursés partiellement ou totalement aux pharmaciens ou aux prestataires de services lorsqu'ils honorent une prescription médicale. Selon les produits un reste à charge peut être demandé au patient ou à sa mutuelle (40).

Les produits des titres III et V relèvent de la prise en charge hospitalière. Pour permettre leur remboursement intégral à l'hôpital, en plus de leur inscription sur la LPPR, ces produits doivent faire l'objet d'une inscription sur la liste en sus « *vu l'arrêté du 2 mars 2005 modifié pris en application de l'article L. 162-22-7 du Code de la sécurité sociale et fixant la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L. 165-1 du Code de la sécurité sociale* ». La liste en sus a pour objectif de soutenir et diffuser l'innovation. Pour l'inscription sur la liste en sus, en complément de l'obtention d'un SA et d'une ASA, le ministère tiendra compte de :

- « *L'usage attendu du DM dans l'indication thérapeutique considérée ;*
- *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 groupes homogènes de séjour (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 existants dans l'indication considérée » (13).*

2. Financement au titre des tarifs des prestations d'hospitalisation

Depuis 2007, le système de tarification à l'activité (T2A) a été mis en place pour financer les activités des établissements de santé français réalisant des soins de médecine, chirurgie ou obstétrique. Le principe de la T2A est de financer les centres hospitaliers en fonction de la nature et du volume de leurs activités. Pour cela l'ensemble des informations codées lors du séjour d'un patient sont analysées par un logiciel qui classe ensuite le séjour de chaque patient au sein d'un GHM. Ces GHM sont associés à un tarif, nommé GHS. La plupart des DM hospitaliers sont financés au sein des tarifs GHS. Ces derniers sont censés couvrir l'ensemble des coûts liés à l'hospitalisation.

Jusqu'en 2011, les dispositifs financés via les GHS n'étaient pas évalués par les instances régulatrices françaises et pouvaient être commercialisés avec le simple marquage CE. Depuis, les articles L.165-11 et R.165-49 à R.165-62 ont instauré le principe de « listes intra-GHS ». Celles-ci ciblent des catégories de produits pour lesquelles une évaluation par la HAS - et donc le dépôt d'un dossier d'évaluation par le fabricant - est nécessaire pour un accès au marché de ces produits en France. Les listes intra-GHS sont définies par arrêté. Initialement, 5 catégories avaient été intégrées : les défibrillateurs cardiaques implantables avec ou sans sondes endocavitaires, les stents intracrâniens, et les valves cardiaques avec ou sans suture (41). De nouvelles listes intra-GHS sont apparues plus récemment avec la publication de l'arrêté du 27 février 2019 définissant 5 nouvelles catégories (42) : les dispositifs implantables destinés au traitement par voie vaginale du prolapsus des organes pelviens, les dispositifs implantables destinés au traitement par voie vaginale de l'incontinence urinaire, les dispositifs destinés au traitement par voie haute du prolapsus des organes pelviens, les *flow diverters* et les dispositifs de thrombectomie. Les listes intra-GHS pourraient devenir de plus en plus nombreuses dans le cadre de réintégrations de dispositifs pris en charge sur la liste en sus dans les GHS. Une revalorisation des GHS concernés serait alors nécessaire.

3. Financement par dotation

Actuellement, les missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation (MERRI) sont une source de financement pour la réalisation de programme de recherche. Ces subventions ont été regroupées et sont directement liées à des appels à projets. Les critères d'allocations des ressources sont multiples mais sont en partie conditionnés à l'avancement des projets de recherches. Différents types de programmes hospitaliers sont soutenus. Les projets peuvent porter sur de la recherche translationnelle, de la recherche clinique (PHRC), de la recherche médico-économique, de la recherche sur la performance du système de soins ou bien encore de la recherche infirmière et paramédicale. Ainsi 433 projets différents ont été subventionnés au cours de la 3^{ème} et dernière campagne budgétaire et tarifaire de 2019 (43).

Créé en 1992, avant la globalisation sous la forme des MERRI, les programmes hospitaliers étaient limités à la recherche clinique. Les PHRC ont pour objectifs de dynamiser la recherche clinique hospitalière, d'améliorer la qualité des soins et valider les connaissances médicales. Le porteur du projet est obligatoirement hospitalier. L'industriel ne peut apporter qu'un support financier ou matériel. Il ne sera pas propriétaire des données. Les études sont plus particulièrement menées sur des sous-groupes de population ou des indications pour démontrer l'efficacité du produit, du médicament, ou bien encore de la technique chirurgicale sur la qualité de prise en charge du patient. L'obtention de nouvelles données sur un domaine innovant peut permettre une prise en charge ou une extension des indications remboursées dans le cadre de la liste en sus.

C. Innovation dans le secteur du DM

i. Définition de l'innovation en santé

Étymologiquement, le terme « innover » signifie *introduire du neuf dans quelque chose qui a un caractère bien établi* (44). L'innovation au sens large est le moteur de l'économie actuelle, elle est essentielle au dynamisme industriel. Le secteur de la santé ne fait pas exception. En 2016, au travers la mise en place des premières journées nationales de l'innovation en santé, trois branches étaient définies, avec tout d'abord l'innovation diagnostique et thérapeutique, puis l'innovation technologique et numérique, et enfin l'innovation organisationnelle et comportementale. En 2018, les pouvoirs politiques ont poursuivi ces orientations avec la mise en place du Conseil stratégique de l'innovation en santé créé par l'article 51 de la LFSS 2018.

L'ancien délégué ministériel à l'innovation en santé entre 2016 et 2019, le professeur Fagon, évoquait le lien prégnant entre le neuf et l'innovation en santé et définissait ainsi

cette dernière comme « *une nouveauté que le marché reconnaît et pour laquelle il est prêt à payer* » (45). Pour les produits de santé tout particulièrement, il faut différencier la nouveauté de l'innovation car la première est davantage liée à des critères commerciaux que scientifiques. De la même manière, il faut bien faire la distinction entre innovation et invention/découverte qui ne sont pas une traduction effective de l'avancée technologique et clinique à l'inverse de l'innovation. Professionnels de santé et agences évaluatrices doivent porter un regard critique sur l'argumentaire du fabricant pour faire ces distinctions.

Il est possible de distinguer deux grands types d'innovation en santé : l'innovation de rupture et l'innovation incrémentale.

L'innovation de rupture est une découverte technologique qui conduit à bouleverser les conditions d'usage et l'état de la technique. Elle peut amener au remplacement pur et simple d'une technologie dominante sur le marché par une autre. L'innovation incrémentale, quant à elle, fait évoluer une technologie par étapes successives (46).

ii. Innovation en matière de produits de santé

Les premières descriptions législatives des critères de l'innovation en santé apparaissent dans le CSS avec la modification en 2014 du forfait innovation. Il est ainsi précisé que « *le caractère innovant est notamment apprécié par son degré de nouveauté, son niveau de diffusion et de 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* » (47). La caractérisation de l'innovation pour un produit de santé, ou d'un acte dans ce même cadre, est précisée dans le CSS en 2015. Quatre conditions sont nécessaires : «

1. *Il présente un caractère de nouveauté autre qu'une simple évolution technique par rapport aux technologies de santé utilisées dans les indications revendiquées ;*
2. *Il se situe en phase précoce de diffusion, ne justifie pas un service attendu suffisant compte tenu des données cliniques ou médico-économiques disponibles, ne fait pas et n'a jamais fait l'objet d'une prise en charge publique dans les indications revendiquées ;*
3. *Les risques pour le patient et, le cas échéant, pour l'opérateur liés à l'utilisation du produit de santé ou de l'acte ont été préalablement caractérisés comme en attestent des études cliniques disponibles ;*
4. *Des études cliniques ou médico-économiques disponibles à la date de la demande établissent que l'utilisation du produit de santé ou de l'acte est susceptible de remplir l'un des objectifs suivants :*

- a. *Apporter un bénéfice clinique important en termes d'effet thérapeutique, diagnostique ou pronostique, permettant de satisfaire un besoin médical non couvert ou insuffisamment couvert ;*
- b. *Réduire les dépenses de santé, du fait d'un bénéfice médico-économique apprécié en termes d'efficience ou d'impact budgétaire sur le coût de la prise en charge. Le bénéfice médico-économique n'est pris en compte que lorsque le produit de santé ou l'acte considéré est estimé au moins aussi utile au plan clinique que les technologies de santé de référence » (48).*

Mais ces définitions sont réduites au cadre d'accès au forfait innovation. Ce forfait s'intéresse à l'accès précoce d'un DM.

La Commission de la transparence, commission de la HAS en charge de l'évaluation des médicaments, souhaite distinguer la "vraie" innovation de l'innovation "éphémère". Elle définit un produit comme innovant « *dès lors qu'il sauve ou change la vie des patients atteints d'une maladie grave ou évolutive dans un contexte de besoin médical non ou mal couvert* » (49). La transposition de cette définition n'apparaît pas distinctement dans les documents de la CNEDiMTS pour le DM. Cela peut potentiellement s'expliquer par l'histoire, la législation et l'évaluation récente du DM en comparaison du médicament, les cycles de vie et de développement rapides ou encore l'hétérogénéité du domaine.

La CNEDiMTS ne précise pas le mot « innovant » même si elle l'emploie dans ces différents guides. Elle se réfère au CSS qui cite le terme à l'article R165-3. Cet article décrit les modalités d'inscription à la LPPR. Pour justifier l'inscription sous forme de marque ou de nom commercial, le législateur a décrit deux cas :

- *« produits qui présentent un caractère innovant ;*
- *ou lorsque l'impact sur les dépenses d'assurance maladie, les impératifs de santé publique ou le contrôle des spécifications techniques minimales nécessite un suivi particulier du produit. » (16)*

La CNEDiMTS est l'autorité compétente pour évaluer le bien-fondé de la demande d'inscription en nom de marque (13). Son résultat s'exprime positivement ou négativement par le SA/SR et graduellement par l'ASA/ASR. Un lien naturel semble donc présent entre le caractère innovant et le niveau d'ASA et d'ASR qu'elle émet. Dans les 5 niveaux de notes pouvant être attribués, les DM ayant obtenu des ASA/ASR I, II ou III, apportant respectivement une amélioration majeure, importante ou modérée, peuvent donc être considérés comme les plus innovants. Dans le guide sur les principes d'évaluation de la CNEDiMTS, il est précisé que l'inscription sous nom de marque est nécessaire lorsque le

produit propose un « *intérêt particulier en termes d'efficacité ou de tolérance qui justifie son individualisation* » (28). Dans son guide pratique du parcours du DM, elle indique que « *les investigations cliniques attendues pour le remboursement doivent 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* » (13), à la différence de celles du marquage CE centrées uniquement sur les performances et la sécurité. Le terme plus-value peut être ainsi lié à la qualité nouvelle du produit par rapport à l'existant. La revendication d'ASA/ASR est portée par la finalité d'utilisation du produit, la place dans la stratégie d'utilisation, le niveau de preuve apporté (études randomisées contrôlées privilégiées) et les données disponibles (49). Cependant la pondération de ces critères permettant le choix éclairé de l'ASA ou de l'ASR revendiquée par l'industriel est peu détaillée.

Dans sa thèse, le professeur Martelli fait une proposition de définition pour le DM innovant comme étant « *un DM en phase de commercialisation récente constituant un progrès mineur ou majeur sur le plan thérapeutique, diagnostique, ergonomique et/ou de la qualité de vie du patient, répondant à un besoin préexistant ou non et pour lequel aucun DM équivalent n'était disponible jusqu'alors* » (50). Le développement du dispositif est donc finalisé avec seulement deux niveaux de progrès proposés : mineur ou majeur. L'absence d'équivalence semble un point central dans cette définition. Outre les aspects diagnostiques et thérapeutiques, l'ergonomie est mise en avant tout comme la qualité de vie. Cette dernière permet d'évaluer l'impact des DM selon le point de vue des patients. Une notion de temporalité est présente dans cette définition avec le terme « récent ». Le terme laisse cependant libre cours à l'interprétation du délai permettant à un DM de devenir, être, puis rester innovant. Le professeur Martelli rappelle dans la suite de son manuscrit que l'inscription sur la LPPR n'a pas vocation à être permanente quand le dispositif peut être intégré à terme aux GHS.

iii. Perception des DM innovants par les professionnels de santé

On trouve dans le corpus hippocratique que « *le traitement nouveau, dont on ne sait pas encore s'il est utile, est loué plus que le traitement habituel dont on est certain qu'il est utile* » (51). Cela résume le positionnement de nombreux professionnels qui, en souhaitant faire bénéficier de la meilleure prise en charge, optent pour la technologie la plus récente même si le recul clinique peut parfois être faible. L'intégration à moyen et long terme des matériaux et l'usure prématurée peuvent entraîner des effets secondaires qui n'avaient pas été détectés précisément lors des essais cliniques notamment pour les DM implantables.

La démocratisation rapide des nouvelles technologies médicales est multifactorielle. Elle se base sur :

- « Des progrès issus et éprouvés dans les domaines non médicaux (informatique, armement...) qui permettent le transfert en médecine de techniques de pointe : imagerie, robotisation, miniaturisation... ;
- La sur-spécialisation médicale qui pousse les médecins vers les technologies les plus sophistiquées ;
- La communication des centres, l'intérêt croissant des médias et la vulgarisation médicale, accélérée par le développement des accès aux connaissances via internet, qui incitent naturellement les patients à demander l'accès à des techniques diagnostiques ou thérapeutiques les plus récentes ;
- Les industriels qui, par leurs lobbyings, recherchent la mise sur le marché la plus rapide de leurs produits pour amortir leurs budgets de recherche et développement » (52). Un des objectifs est d'être le premier à proposer une technologie pour s'imposer auprès des médecins et des patients comme la référence. Au travers de très nombreux congrès scientifiques, les industriels mettent en avant leurs savoir-faire et leurs technologies.
- Les concurrences entre pays, entre structures hospitalières universitaires et entre structures publiques et privées qui dynamisent la recherche et l'accès à la nouveauté.

Cela se concrétise sur trois domaines :

- Humainement : être attractif pour les leaders d'opinion, et les praticiens prometteurs ;
- En termes d'image : faire valoir une image de centre de référence, à la pointe, pour une prise en charge de qualité notamment par le biais des publications scientifiques ;
- Economiquement : conserver des parts de marché.

On peut par exemple citer les robots chirurgicaux, qui ont pour le moment des domaines d'activité restreints avec des indications pour des actes très précis, facilement standardisables. Ils sont un outil important d'attractivité pour les professionnels en formation ou lors de leur installation. Ainsi, le rapport charge et produit pour 2020 indique que l'investissement dans un robot chirurgical « peut relever pour un établissement d'une décision purement concurrentielle dans une logique de maintien ou non d'une activité » (53). En termes de reproductibilité, de précision et de confort pour le chirurgien, le gain semble présent mais l'aspect financier limite la démocratisation de ce type de technologie (54).

Les techniques mini-invasives ou interventionnelles et les produits liés font progresser différents domaines comme la cardiologie, la radiologie ou la gastro-entérologie

avec par exemple les TAVI (*Transcatheter Aortic Valve Implementation*), les stents retriever ou des opérations complexes en coelioscopie révolutionnant la prise en charge des patients.

L'essor puis l'expansion de certaines pratiques peuvent mettre du temps et nous pouvons nous demander pendant combien de temps le produit et la technique restent innovants. Est-ce selon le délai depuis leur création, leur diffusion dans un territoire, leur démocratisation en pratique courante, l'arrivée de concurrents ou d'une nouvelle prise en charge ? Ainsi, selon la conception et la perception individuelle du terme d'innovation, des divergences sur sa définition peuvent intervenir. Le lien avec l'ASA pourra ainsi être remis en question par certains professionnels puisque le remboursement spécifique par la Sécurité sociale peut intervenir quelques années après le traitement des premiers patients suite aux essais cliniques, ou à un financement intra hospitalier initial. Des dispositions d'accès précoces comme le forfait innovation retardent également l'évaluation pour une prise en charge de droit commun. La France pourra également être un marché abordé secondairement par l'industriel ciblant prioritairement les pays à plus fort rendement avec une propension à payer supérieure. Le rapport à l'innovation sera donc différent entre chaque professionnel de santé selon leur lieu d'exercice, leur spécialité et leur vécu.

iv. Innovation dans le DM : les industriels et le marché

Comme pour toute industrie, celle du DM est très concurrentielle, d'autant plus que des start-ups peuvent facilement voir le jour suite à la genèse d'un projet. Près des deux tiers des entreprises ont une activité de recherche et de développement (R&D) et près de 13 % des entreprises sont exclusivement actives en R&D (start-up). Ainsi, 6% du chiffre d'affaire du secteur était réinjecté dans la R&D en 2019. Parmi les autres indicateurs de dynamisme du secteur, il est estimé à un peu plus de 3750 le nombre de brevets déposés par an en France (3).

Deux paradigmes sous-tendent l'origine des innovations par l'industriel. Il y a celles qui sont "tirées par le marché" (*market pull*) et les innovations "poussées par la technologie" (*technology push*) (55). Pour la première, il s'agit d'une réponse à un besoin exprimé par le professionnel pour améliorer le produit actuel ou répondre à une problématique insolvable. Dans les attentes actuelles, nous pouvons citer la création de prothèses, d'exosquelettes reliés et dirigés par le cerveau pour compenser un handicap ou la création d'organes artificiels comme le cœur ou le pancréas. Les besoins étant reconnus, la concurrence sur ce segment peut être importante, mais l'adoption par l'utilisateur semble garantie. Les innovations "poussées par la technologie" sont pour leur part souvent obtenues par le croisement avec un domaine extérieur à la santé. Par exemple, le développement croissant

de l'informatique ouvre la voie à la création d'outils d'aide au diagnostic, au suivi et à l'éducation.

L'association professionnelle européenne représentant les industries des technologies médicales, du diagnostic à la guérison (MedTech Europe) a mis en avant trois composantes pour permettre à l'innovation d'intégrer le marché :

- Le produit : le nombre d'alternatives dans la même catégorie de produits ou le nombre de produits interchangeables sur le marché doit être faible.
- L'utilisateur : le niveau d'influence des cliniciens pour le référencement du produit selon son degré d'insatisfaction actuelle ou le degré d'amélioration perçue doit être suffisant.
- L'utilisation : la difficulté d'intégration du DM à la pratique médicale (courbe d'apprentissage, adaptations nécessaires...) doit être raisonnable.

Les entreprises ne réussiront sur le marché mondial en mutation que si elles sont des architectes de l'innovation, en s'efforçant d'améliorer continuellement et sans jamais se reposer sur la technologie actuelle (56). Le maintien d'une position de leader est crucial pour l'entreprise et le pays. Malgré le fort dynamisme du secteur, la France conserve une balance commerciale déficitaire contrairement à l'Europe (57).

L'hétérogénéité des produits et des pathologies rend ainsi difficile la définition et l'évaluation uniforme de l'innovation. La réelle intégration du caractère innovant se fera peut-être *a posteriori* de la commercialisation, lorsque patients et utilisateurs auront suffisamment de recul pour compter le bénéfice apporté au niveau individuel et sociétal.

v. Proposition de définition du DM innovant

Les différents acteurs de la santé n'ont pour l'instant pas statué sur une définition commune du terme innovant. Malgré quelques tentatives d'encadrement, comme avec la définition du forfait innovation, la perception individuelle reste prégnante.

La hiérarchisation du degré d'innovation est un critère important pour définir la plus-value du produit. Afin de faire la distinction entre nouveauté et innovation, le DM doit disposer de suffisamment de preuves cliniques pour être évalué. C'est avec ces données et les rapports d'évaluation technologique que la CNEDiMTS base son choix pour accorder un niveau d'ASA. Cette dépendance aux preuves exclue de fait les dispositifs pris en charge dans le forfait innovation puisque comme le rappelle le CSS, les « *données manquantes sont nécessaires pour établir l'amélioration du service attendu confirmant l'intérêt du produit de santé ou de l'acte innovants* » (48).

En se basant sur les règles édictées par la CNEDiMTS pour ses évaluations, nous avons défini les produits innovants selon leur conformité aux principes suivantes :

- Apportent une amélioration modérée à majeure sur le plan thérapeutique, diagnostique, ergonomique et/ou de la qualité de vie du patient en lien avec la gravité de la pathologie. Cette amélioration est mesurée par rapport à la prise en charge optimale avec les options thérapeutiques présentes ;
- Répondent à un besoin préexistant ou non et pour lequel aucun DM équivalent n'est disponible ;
- Présentent un stade de développement avec une temporalité ayant permis la génération de données robustes avec un degré de sécurité et d'efficacité suffisant pour une indication donnée.

Ces dispositions forment le cadre de l'analyse développée par la suite. Elles nous ont permis de cibler les dispositifs présentant une ASA I à III qui nous semblaient donc présenter tous les critères permettant de les qualifier d'innovant.

II. Analyse de la base de données publique relative aux avis de la CNEDiMTS sur l'évaluation des dispositifs médicaux

A. Introduction

Lorsque l'industriel souhaite voir son produit inscrit en nom de marque sur la LPPR, il doit déposer un dossier de remboursement auprès de la CNEDiMTS. Cette dernière réalise une évaluation du DM qui sera déterminante pour sa prise en charge par la solidarité nationale. Les produits peuvent être innovants et/ou présenter un impact budgétaire important.

L'ensemble des évaluations rendues par la CNEDiMTS sont répertoriées sur la plateforme ouverte des données publiques françaises (58). Nous avons réalisé une extraction ciblée à partir des données disponibles sur cette plateforme afin d'en extraire et d'analyser les innovations évaluées par la CNEDiMTS ces dix dernières années.

B. Objectifs

Ce travail a pour but d'analyser qualitativement et quantitativement les innovations évaluées par la CNEDiMTS ces dix dernières années afin de définir rétrospectivement l'environnement des technologies de santé en France et de tenter d'établir des dénominateurs communs à ces évaluations. Cette démarche a pour objectif de faire un constat et d'illustrer l'un des objectifs de la HAS à savoir de « *donner de la visibilité sur ses principes d'évaluation et ainsi développer une prédictibilité pour l'industriel qui s'engage dans une démarche de remboursement* » (28).

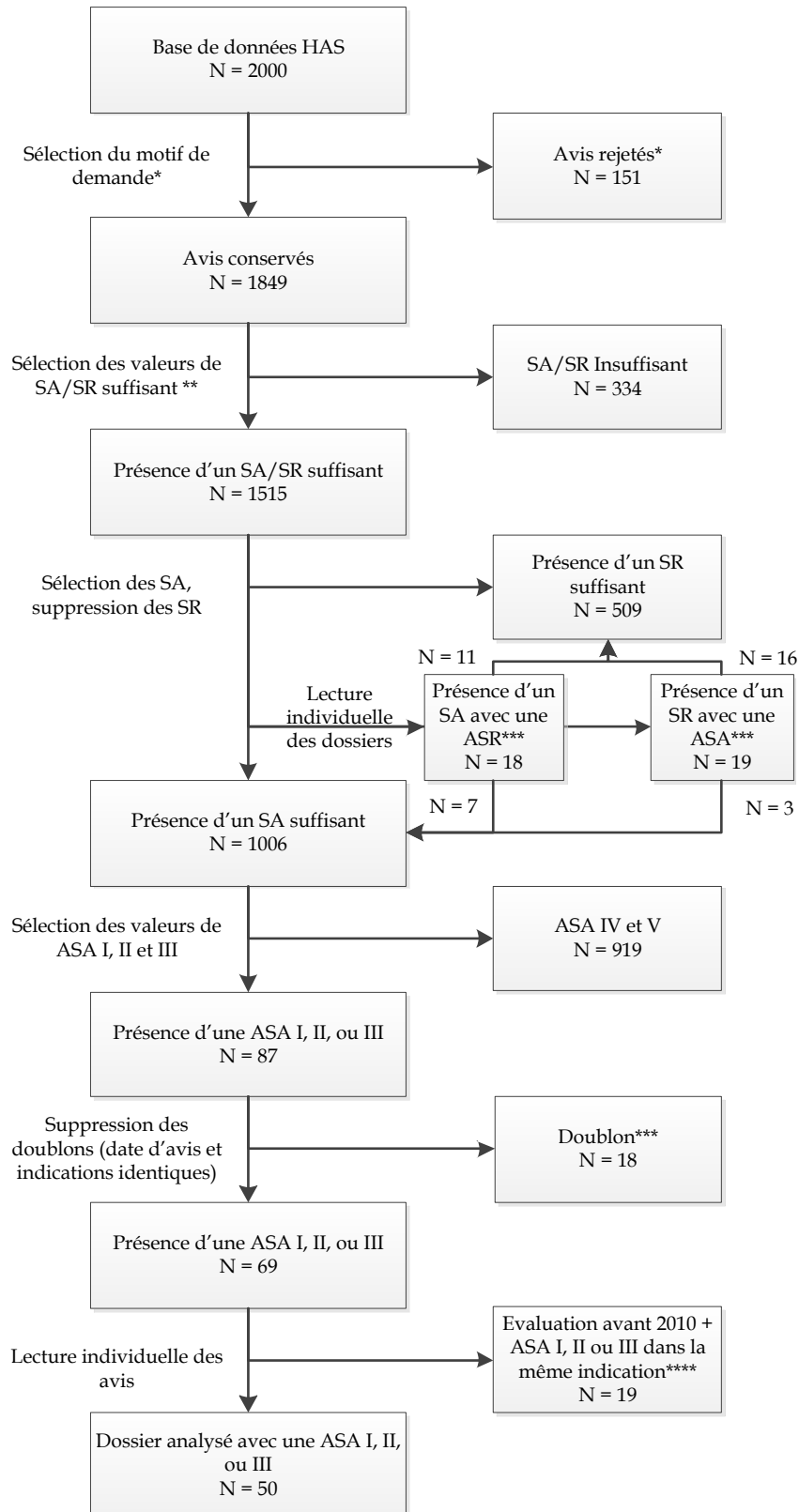
Nous avons ciblé les dispositifs ayant obtenu une ASA I à III, c'est-à-dire les produits nouveaux ou n'ayant pas encore été évalués dans l'indication revendiquée et ayant obtenu un bon niveau d'Amélioration du Service Attendu. Ces critères de sélection nous permettent d'extraire les DM innovants évalués dans le cadre d'une prise en charge de droit commun en France. Notre analyse s'est orientée vers ces évaluations car, d'après la démarche revendiquée par la HAS, par rapport à la prise en charge habituelle, ces produits apportent une amélioration dans une indication donnée. Nous ne nous sommes pas intéressés à la réévaluation de ces produits permettant la poursuite de la prise en charge et la confirmation de la plus-value attendue au travers notamment des EPI.

C. Matériel et méthode

Nous avons compilé les fichiers relatifs à l'évaluation des DM, produits par la HAS et mis en ligne périodiquement sur la plateforme publique des données publiques françaises. Les fichiers téléchargés le 23 mars 2020 comprenaient l'ensemble des avis portés par la CNEDiMTS entre le 01 janvier 2010 et le 31 décembre 2019. A partir des 2000 avis émis sur cette période, nous avons sélectionné les avis pour ne conserver que les produits ayant reçu pour la première fois une ASA modérée à majeure dans une indication donnée. La figure 5 synthétise la méthodologie employée. Nous avons conservé l'ensemble des produits entrants dans le champ d'action de la CNEDiMTS y compris les DADFMS et les produits d'assistance pour compenser une situation de handicap. Lors de l'étape de sélection des produits ciblés pour l'analyse, nous avons conservé, pour les statistiques, l'indication valorisée la plus positivement que ce soit en termes de SA et d'ASA. Lorsque deux produits ou plus relatifs à des gammes similaires étaient évalués en même temps et avec des conclusions identiques dans les indications retenues, ils étaient rassemblés. Après la phase de suppression des doublons, les avis ont été lus. Nous avons également veillé à ce que les produits n'aient pas été évalués avant 2010 dans les mêmes indications en regardant certains avis antérieurs présents sur le site de la HAS.

Le diagramme de flux présenté dans la figure 5 détaille la stratégie de sélection des avis.

Figure 5 : Diagramme de flux synthétisant la stratégie de sélection des évaluations de produits innovants



* Suppression des avis ne délivrant pas d'ASA/ASR : auditions, demandes d'inscription intra-GHS), fiche d'information thérapeutique, modification administrative, observation écrite, phase contradictoire, radiation, rappel du dossier.

** Trois dossiers ne présentant pas de données sur le SA ont été analysés puis catégorisés.

*** Détermination de la donnée erronée après recherche d'une évaluation antérieure pour déterminer si le service est rendu ou attendu

**** Pour un produit identique ou une évolution de gamme.

Nous avons construit une base de données au format Excel® en trois étapes. Nous nous sommes tout d'abord basés sur les supports en ligne mis à disposition puis nous avons extrait des avis HAS quelques données complémentaires présentées distinctement. Enfin, nous avons analysé le contenu des avis, simplifié, regroupé les données similaires et recherché des données complémentaires.

Les quatre fichiers Excel® présents sur la plateforme gouvernementale comportaient :

- Le code du dossier HAS,
- Le nom du dispositif,
- Le nom du demandeur,
- Le motif de demande,
- Le type de DM 1 correspondant à un intitulé générique non normé,
- Le type de DM 2 contenant un complément d'informations au type de DM 1,
- La classe du DM selon le marquage CE : I, IIa, IIb, III, DMIA, DMDIV, DM sur mesure,
- L'indication retenue par la CNEDiMTS,
- La demande d'une étude post-inscription,
- La caractérisation du service : attendu ou rendu,
- La valeur du SA ou SR : suffisant ou insuffisant,
- La caractérisation de l'amélioration du service : attendu ou rendu,
- La valeur de l'ASA ou de l'ASR : I à V,
- Le comparateur retenu par libellé d'ASA ou d'ASR,
- La date de dépôt,
- La date de début de suspension le cas échéant,
- La date de fin de suspension le cas échéant,
- La date d'avis définitif,
- La date d'envoi au CEPS.

A la lecture des avis sélectionnés et des avis antérieurs sur le produit ou sa gamme, les données issues des documents en libre accès ont été confirmées ou modifiées, si nécessaire. Les conditions de renouvellement ont, par exemple, été lues attentivement pour confirmer la demande d'une EPI ou sa prolongation. Nous avons extrait différentes données brutes complémentaires des avis, à savoir :

- La demande d'une évaluation conjointe d'un acte lors du dépôt,

- La durée d'inscription proposée par la CNEDiMTS,
- Les conclusions de l'intérêt en santé publique,
- La durée d'inscription proposée,
- La population cible moyenne ou rejointe le cas échéant en calculant la moyenne lorsqu'un intervalle était proposé.

Enfin, en complément des avis, nous avons interprété certains résultats et recherché des données supplémentaires sur les produits à savoir :

- L'aire thérapeutique selon la classification CLADIMED (Annexe I),
- La classification du DM : DM, DMI, DMIA, DMA (DM actif), DMC (DM connecté), DMDIV, DADFMS,
- Le titre du DM selon la LPPR : I, II, III, IV, V,
- La date de parution du produit au Journal Officiel de la République Française (JORF) le cas échéant,
- Le prix au JORF le cas échéant,
- La présence d'une évaluation antérieure comportant une autre indication, un SA insuffisant ou une ASA inférieure dans la même indication,
- Le nombre d'études fournies,
- Le nombre d'études retenues selon leurs caractéristiques à savoir : méta-analyses, études randomisées contrôlées, études rétrospectives, études prospectives,
- Le nombre de patients inclus dans les indications revendiquées et ayant bénéficié du produit ou, à défaut de spécifications, le nombre total de patients inclus,
- Le nombre de rapports d'évaluation technologique et de recommandations dont ceux établis au niveau national,
- Le délai entre le dépôt du dossier et l'avis de la CNEDiMTS,
- Le délai hors suspension entre le dépôt du dossier et l'avis de la CNEDiMTS,
- Le délai entre l'avis de la CNEDiMTS et la parution au JORF,
- Le délai entre le dépôt du dossier et la parution au JORF.

Seuls les dispositifs ayant eu une ASA I à III pour la première fois dans une indication donnée entre 2010 et 2019, seront étudiés dans la partie « Résultats ». Ils sont listés dans l'Annexe II avec le code du dossier HAS et leur date d'avis définitif.

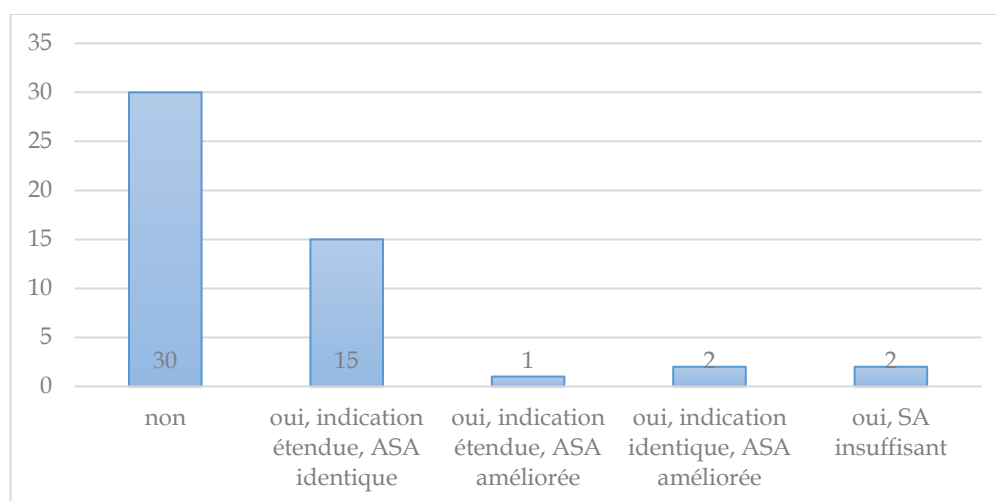
D. Résultats

i. Quantification des avis rendus et historique de l'évaluation

En 10 ans, sur les 2000 avis rendus par la CNEDiMTS au total, notre sélection permet de retenir cinquante avis ayant obtenu dans une indication une ASA I à III. Cela représente 42 produits différents¹. En effet, selon la stratégie de l'entreprise et les nouvelles données cliniques parues, un dispositif peut être réévalué avant la date de fin d'inscription dans une autre indication ou pour améliorer son niveau d'ASA.

La figure 6 indique que 30 avis sont relatifs à une primo-évaluation, soit en moyenne 3 par an, alors que 20 avis sont liés à des produits qui ont été déjà évalués par le passé par la CNEDiMTS.

Figure 6 : Présence d'un historique d'évaluation et caractérisation du critère modifié



Dix-huit avis sont relatifs à un produit déjà évalué par la HAS dans une indication ayant obtenu un SA suffisant et ayant abouti à une inscription sur la LPPR. Quinze d'entre eux avaient déjà obtenu un niveau d'ASA similaire ou supérieur dans une autre indication auparavant, et trois présentaient des particularités dans le nouvel avis en comparaison avec le précédent : les produits Urgostart®, Lifestart 4000® et Zephyr®.

Un produit de la gamme Urgostart® avait obtenu une ASR IV lors de son évaluation en 2012 dans « l'ulcère de jambe veineux ou mixte à prédominance veineuse, en phase de

¹ En complément des 18 doublons exposés précédemment dans la figure 5, ce chiffre ne prend en compte qu'une seule fois la gamme (le produit et ces évolutions incrémentales) sans prise en compte des réévaluations.

bourgeonnement (traitement séquentiel) » alors que l'ancienne version avait obtenu une ASA V 5 ans plus tôt dans la même indication. En 2018, suite à la présentation d'une étude randomisée contrôlée en double aveugle dans une nouvelle indication précise – *le traitement de l'ulcère du pied chez le patient diabétique, d'origine neuro-ischémique (ischémie non critique), non infecté (critères d'infection IDSA/IWGDF), en phase de bourgeonnement (traitement séquentiel)* –, la HAS a reconnu l'utilité majorée du dispositif pour la prise en charge de ces patients et a délivré une ASA III dans cette indication.

Les dispositifs Lifest 4000® et Zephyr® ont bénéficié d'une ASA III alors qu'ils avaient obtenu précédemment une ASA IV dans la même indication. Pour le Lifest 4000®, le modèle précédent avait obtenu des ASA III et IV, différenciées selon les indications revendiquées. Lors d'une nouvelle demande de remboursement quatre ans plus tard, de nombreuses données cliniques et deux recommandations ont permis d'étendre les indications et de permettre l'obtention d'ASA III dans toutes les indications retenues, dont celle ayant initialement obtenu une ASA IV. Pour sa part, le second avis du Zephyr®, permettant l'amélioration de l'ASA, a été publié moins d'un an après le premier. La HAS s'est basée sur les résultats d'une nouvelle étude contrôlée randomisée multicentrique pour réviser plus positivement son jugement.

Enfin, deux dispositifs avaient obtenu un SA insuffisant lors de leur première évaluation. L'intérêt de l'implant ophtalmique Istent Inject® n'a tout d'abord pas pu être établi en 2015 chez les « *patients souffrant de glaucome à angle ouvert, ou pigmentaire ou pseudoexfoliatif, de sévérité légère à modérée, [...] [dans le cadre] d'une chirurgie isolée du glaucome, ou au cours d'une chirurgie combinée traitant à la fois la cataracte et le glaucome* ». Seules des études sur la chirurgie isolée étaient retenues car les différences techniques avec l'ancienne génération, le Istent®, ne permettaient pas l'extrapolation des données de ce dispositif en chirurgie combinée. En 2018, une nouvelle demande a été réalisée en limitant l'indication au glaucome à angle ouvert de sévérité légère à modérée au cours d'une chirurgie combinée. L'Istent inject® a bénéficié d'une ASA III grâce à une étude prospective, multicentrique, contrôlée et randomisée. Le parcours de remboursement d'un autre implant ophtalmique, l'Argus®, est différent. Suite à l'octroi d'un SA insuffisant au vu des données fournies, un an et demi après la parution de l'avis, le fabricant a obtenu une prise en charge dérogatoire via un « forfait innovation ». Dans la conclusion de son avis, la CNEDiMTS commentait qu'il lui semblait « *indispensable d'encourager et de soutenir le recueil de données cliniques complémentaires en vie réelle par le biais d'études bien conduites compte tenu du fort potentiel de cette technologie innovante qui permettrait de compenser le handicap de patients ayant une cécité induite par une pathologie rare et pour laquelle il n'existe aucun traitement à ce jour* ». Dans le cadre de ce forfait innovation, une étude nationale prospective, multicentrique a été

réalisée et grâce à ces données et l'ajout d'autres données cliniques au dossier, une ASA III a été attribuée.

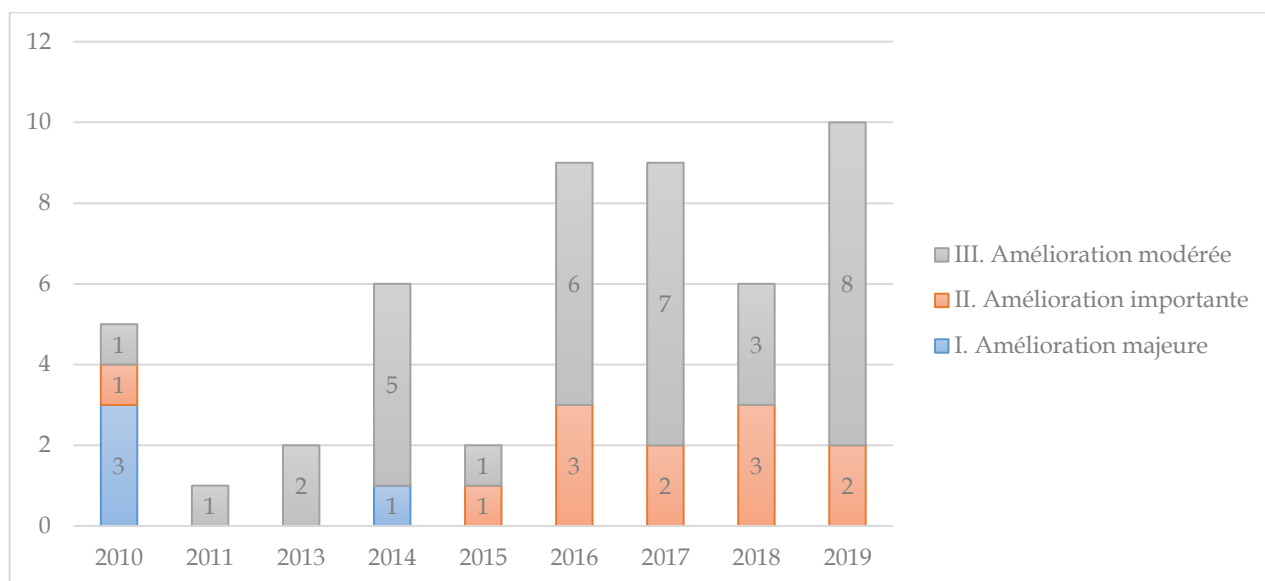
ii. Niveau d'ASA et temporalité

En moyenne, par an, 5 dispositifs obtiennent une ASA I à III. La figure 7 illustre leur répartition dans le temps selon l'ASA obtenue. Nous notons une hétérogénéité en termes de chronologie et de niveau de notation.

Nous nous apercevons plus globalement que sur la première moitié de la décennie, seulement 14 avis ont obtenu une ASA I à III avec un creux entre 2011 et 2013. Ils étaient au nombre de 36 sur la deuxième moitié de la décennie mais sans aucune ASA I.

Au total, sur les 10 années observées, quatre dispositifs ont obtenu une ASA I, douze dispositifs ont obtenu une ASA II (dont huit produits pour lesquels la HAS émettait un avis pour la première fois) et 34 ont obtenu une ASA III (dont 22 produits pour lesquels la HAS émettait un avis pour la première fois).

Figure 7 : Les niveaux d'ASA et leurs répartitions annuelles



Parmi les 4 dispositifs avec une ASA I :

- Les 3 dispositifs l'ayant reçu en 2010 sont des dispositifs d'assistance circulatoire mécanique -DACM- (Heartware®, Cardiowest®, Excor®). Ces avis font suite à la parution en 2008 d'un rapport de la HAS comprenant une revue

de la littérature sur cette technologie. Ils ont permis la parution d'un arrêté relatif au tarif et d'une prise en charge en sus des GHS sur la LPPR.

- Le 4^{ème} produit est la valve cardiaque Sapien XT[®] qui a été évaluée en 2014 dans le traitement du patient présentant une sténose aortique sévère symptomatique et/ou insuffisance aortique par dégénérescence de la valve aortique bioprothétique chirurgicale en cas de contre-indication à la chirurgie (soit l'indication « valve in valve »). Ce produit avait été évalué précédemment en 2007 dans le remplacement de la valve aortique native.

L'obtention de la plus haute note est donc rare. Ces dispositifs répondent à un besoin non couvert sur des pathologies graves qui engagent le pronostic vital.

Il arrive qu'un même produit ait différentes ASA selon l'indication. Dans les produits retenus au travers notre analyse, nous trouvons ce cas de figure avec le Micra[®] et le Barrx[®] qui possèdent des ASA II et III. Pour le premier cas, la distinction est faite d'après les caractéristiques du patient. L'ASA est jugée supérieure chez les patients ayant une contre-indication à l'implantation d'une sonde endocavitaire pour stimulateur cardiaque simple chambre de type VVIR par rapport à ceux à haut niveau de risques de complications liées à la sonde. Avec le second produit, la réalisation curative ou préventive de l'acte marque un degré d'amélioration différent. De nombreux autres cas de figures existent avec l'obtention d'une ASA IV en complément d'une ASA II ou III.

iii. Variabilités dans les durées d'inscription proposées

Le SA et l'ASA sont délivrés pour une durée limitée. Pour les inscriptions en nom de marque, comme évoqué précédemment, la durée maximale est de cinq ans mais la CNEDiMTS peut décider de réduire la durée d'inscription pour pouvoir réévaluer le produit plus rapidement.

Lors d'une demande d'extension d'indication arrivant bien en amont de la date de renouvellement théorique, la CNEDiMTS propose souvent une date de fin identique à celle de l'avis précédent, sans prorogation. Dans notre étude, cela représente 7 dossiers sur les 18 relatifs à un produit évalué récemment dans une indication différente. Pour les 11 dossiers restants, le dépôt du dossier coïncidait avec la date de fin de prise en charge, il comprenait une demande de renouvellement et une demande d'extension des indications.

Lors d'une primo-inscription, la durée d'inscription est parfois réduite afin notamment de trouver un juste équilibre entre l'accès précoce au marché et la mesure du

bénéfice en vie réelle. Dans le cadre de notre analyse, sur les 32 produits primo-inscrits (30 produits jamais évalués et 2 produits avec un SA initialement insuffisant), dix-sept bénéficient d'une durée d'inscription de 5 ans, quatorze dispositifs ont une durée d'inscription proposée de 3 ans et pour un produit, la durée est de 4 ans. Le raccourcissement de la durée d'inscription est plus particulièrement présent avec les dispositifs des titres III et V puisque seulement 2 DM ne font pas partie de ces titres (un logiciel et une prothèse externe).

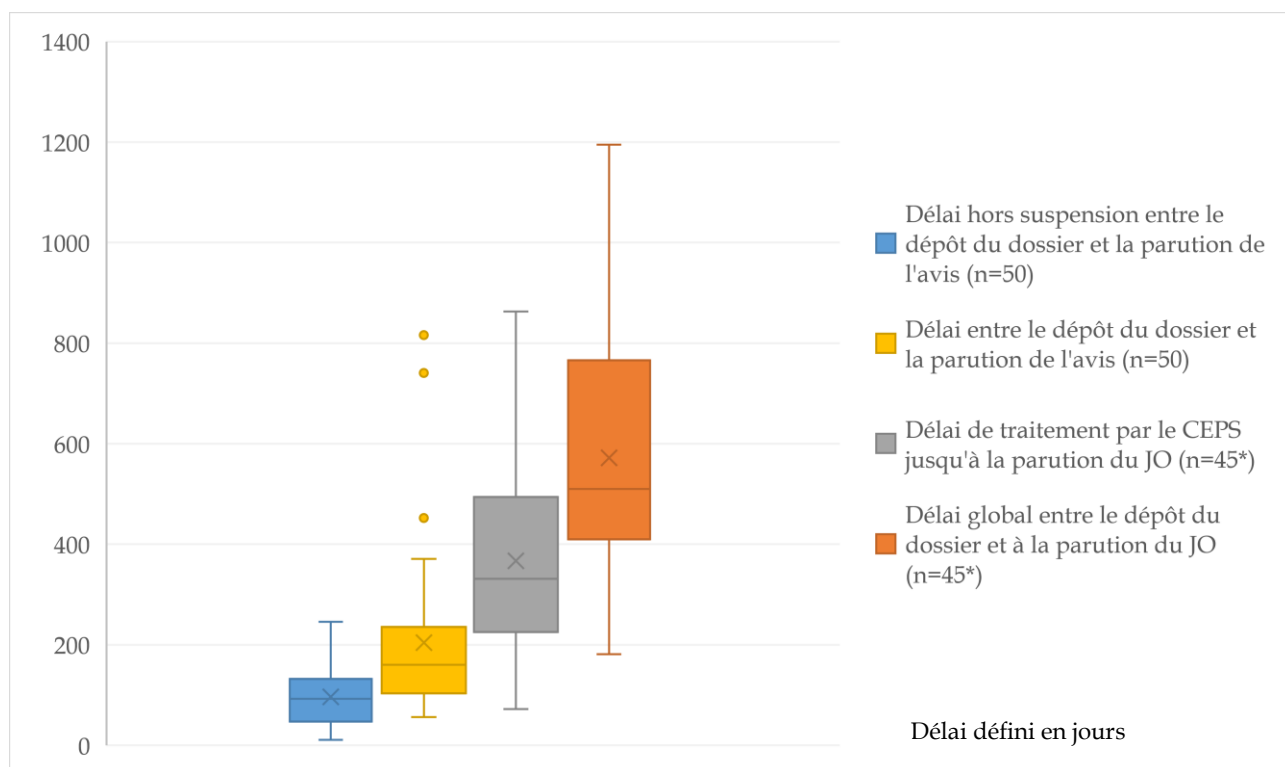
La grande majorité des produits avec une durée d'inscription raccourcie s'est vue attribuer une demande d'étude post-inscription (N=11/15 soit 73% pour les produits inscrits moins de 5 ans versus N=15/28 soit 54% pour ceux inscrits 5 ans). Trois des 4 dispositifs se soustrayant à cette requête devront tout de même apporter les résultats définitifs d'une étude en cours. Dans le dernier cas relatif au produit Barrx®, aucune donnée informative ne justifie la réduction du délai à 4 ans, d'autant plus qu'il s'agit du seul produit ayant obtenu cette durée puisqu'habituellement la durée est réduite à 3 ans. A la lecture de l'avis et des transcriptions des débats pour l'inscription du DM, l'évolution rapide des pratiques dans la prise en charge de la pathologie semble être l'argument en faveur d'une réévaluation anticipée par la HAS. A cela, on peut ajouter la faible quantité de données épidémiologiques rendant difficile l'estimation de la population cible, et le souhait de redéfinir la place dans l'arsenal thérapeutique avec les données complémentaires de suivi.

iv. Délais d'évaluation et d'accès au marché

En théorie, le ministère chargé de la sécurité sociale dispose de 180 jours pour autoriser le remboursement et fixer le prix. Ce délai prend en compte le temps d'évaluation par la HAS. Dans les faits, le délai nécessaire pour l'obtention du remboursement est allongé, comme l'exprime le graphique en boîte de Tukey présenté dans la figure 8 qui s'intéresse aux 50 avis. En moyenne, la HAS met 204 jours pour émettre son avis à partir de la date de dépôt du dossier de remboursement par l'industriel. La médiane est de 160 jours. Cependant, ce délai réel tient compte des suspensions demandées par la HAS pour réclamer des éléments manquants, des explications, des informations techniques ou des éléments de preuves complémentaires. D'après la base de données de la HAS, 68% des dossiers ont subi au moins une période de suspension qui a duré en moyenne 159 jours avec une médiane à 136 jours. Ainsi, par exemple, la durée de l'évaluation du Lifestest® passe de 816 jours à 246 jours, celle de l'Excor® diminue de 617 jours alors que celle de la prothèse TMJ diminue de 372 jours après déduction du temps de suspension. La durée réelle d'évaluation hors suspension est alors de 96 jours en moyenne avec une médiane à 93 jours, montrant que, même dans le cadre de l'évaluation de l'innovation, la HAS tient son délai communément

admis de 90 jours pour l'évaluation des DM. Une fois l'évaluation réalisée, la HAS transmet les informations au CEPS dans un délai allant de 1 à 28 jours. Le Comité négocie et signe une convention avec le fabricant qui stipule le prix facial de remboursement et des modalités tarifaires complémentaires confidentielles. Le temps médian entre l'avis et la publication est de 331 jours pour les 45 produits de notre base de données qui y ont été inscrits. La durée de cette phase était de 72 jours au minimum mais pouvait être portée à 863 jours.

Figure 8 : Répartition des durées nécessaires à l'évaluation de la HAS (avec et sans prise en compte des suspensions), à la négociation avec le CEPS et au processus d'accès au marché dans sa globalité



* 5 produits n'ont pas été inscrits sur la LPPR, car les négociations n'ont pas abouti à la publication au JO, ou parce qu'elles sont en cours.

v. Typologies des DM évalués positivement

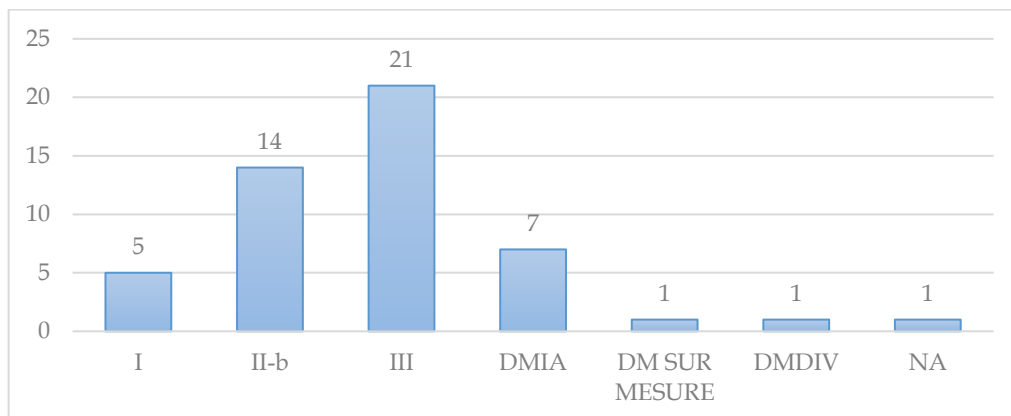
Différentes modalités de classification existent et ont été déployées pour caractériser le ou les types de produits et domaines qui étaient les plus présents dans les évaluations.

1. Classification pour l'apposition du marquage CE

La première classification développée dans la figure 9 correspond à la classe indiquée dans le marquage CE. Elle répond aux directives 93/42/CEE, 2007/47/CE de la législation

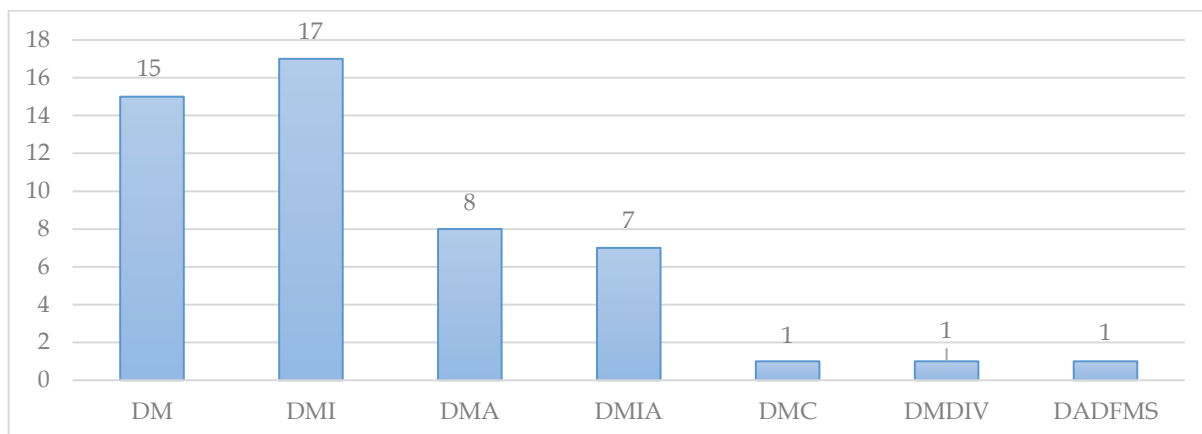
européenne et leurs retranscriptions dans la législation française. Elle se base sur les critères d'invasivité et d'activité mais englobe de nombreux détails techniques pouvant faire basculer les DM d'une classe à l'autre selon leurs caractéristiques. La majorité des DM fait partie du niveau de risque le plus élevé à savoir la classe III à laquelle nous pouvons ajouter les DMIA. Peu de DMDIV et de DM sur mesure ont été évalués très positivement. Seuls 5 DM de classe I, à savoir 3 prothèses, 1 orthèse et 1 logiciel, ressortent de notre analyse.

Figure 9 : Répartition par classe de DM pour l'apposition du marquage CE



Une catégorisation informelle a permis de détailler dans la figure 10 le contenu des titres I, IIb et III. Nous notons l'hétérogénéité des produits évalués par la CNEDiMTS. Outre les 15 dispositifs médicaux que nous pouvons nommer comme standard, nous observons la présence de 13 DMA et de 24 DMI. Parmi eux, 7 sont des DMIA. Récemment un DMC a été évalué positivement par la CNEDiMTS. La commission possède également dans son champ d'activité les DMDIV et les DADFMS qui peuvent parfois se révéler innovants même si ces dernières années, peu d'innovations ont été valorisées.

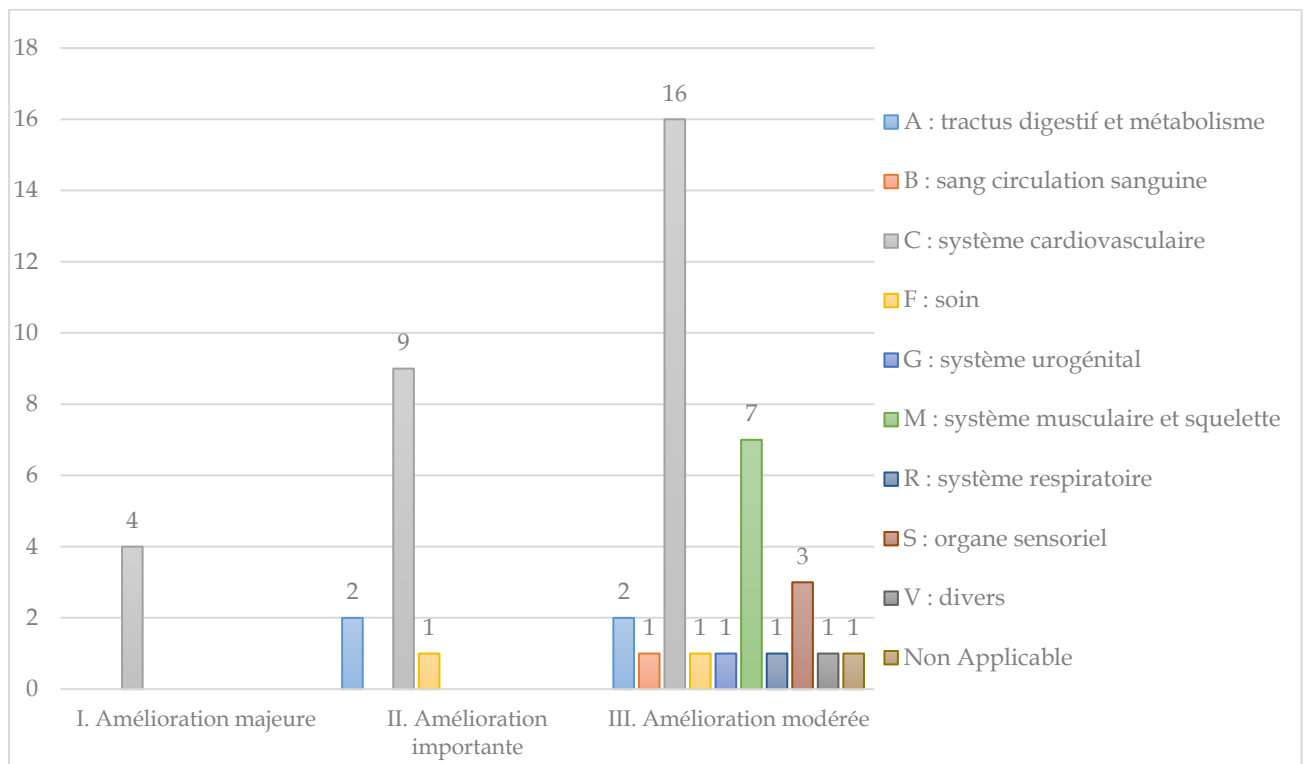
Figure 10 : Répartition des types de dispositifs évalués par la CNEDMiTS



2. Classification CLADIMED

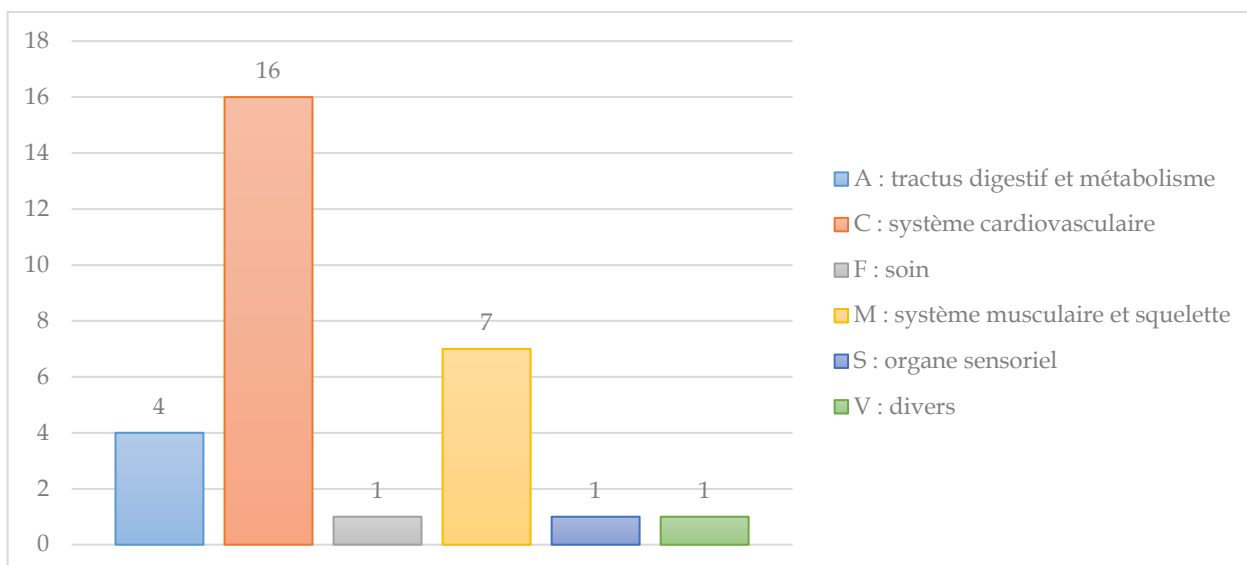
On peut également répartir les DM selon leur cible ou fonction comme le montre la figure 11. La classification CLADIMED groupe les DM selon leur destination anatomique, en reprenant le modèle de classification internationale des médicaments : Anatomique, Thérapeutique, Chimique (ATC). Elle comporte 12 catégories dont 9 communes avec la classification ATC. Nous nous apercevons que la majorité (58%) des dispositifs appartient au système cardio-vasculaire. Tous les dispositifs ayant eu une ASA I font partie de cette catégorie tout comme 9 des 12 DM possédant une ASA II dans une indication. Aucun dispositif des classes E (hygiène protection), K (prélèvement, injection, exploration) et N (système nerveux) n'a à l'inverse été mis en avant dans notre analyse.

Figure 11 : Répartition des DM selon la classification CLADIMED et le niveau d'ASA obtenu



En se référant uniquement aux 30 dispositifs pour lesquels une primo-évaluation a été réalisée, des résultats similaires sont obtenus puisque la figure 12 nous informe que 16 DM (53%) traitent le système cardiovasculaire. A noter que tous les dispositifs du système musculaire et du squelette correspondaient à des primo-évaluations tout comme ceux du tractus digestif et métabolique.

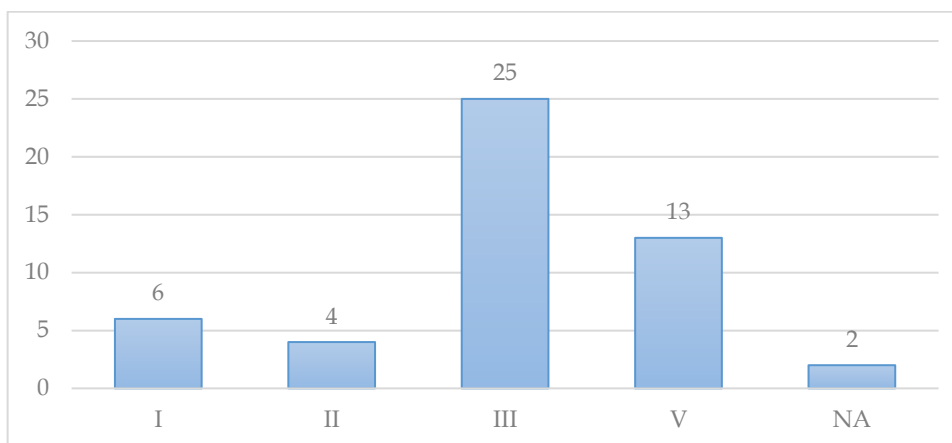
Figure 12 : Répartition des DM primo-évalués selon la classification CLADIMED



3. Classification selon la LPPR

Concernant la répartition des DM sur la LPPR, la figure 13 relève une répartition très majoritaire sur le titre III. Cependant, le titre V, créé récemment par l'arrêté du 4 mai 2017 (59), est très dynamique. Avant cette date, les DM invasifs non éligibles au titre III n'étaient pas remboursés en sus et étaient pris en charge sur les fonds propres de l'hôpital. Les MERRI pouvaient également permettre de financer ces produits. Ce nouveau titre de la LPPR permet un accès facilité à ces produits et plus de visibilité sur leur prise en charge et leur impact sur les dépenses de santé. Seulement 6 produits sont présents dans le titre I, 4 dans le titre II. Ainsi la majorité des produits ressortant de notre analyse sont présent sur les titres réservés à une utilisation hospitalière des DM.

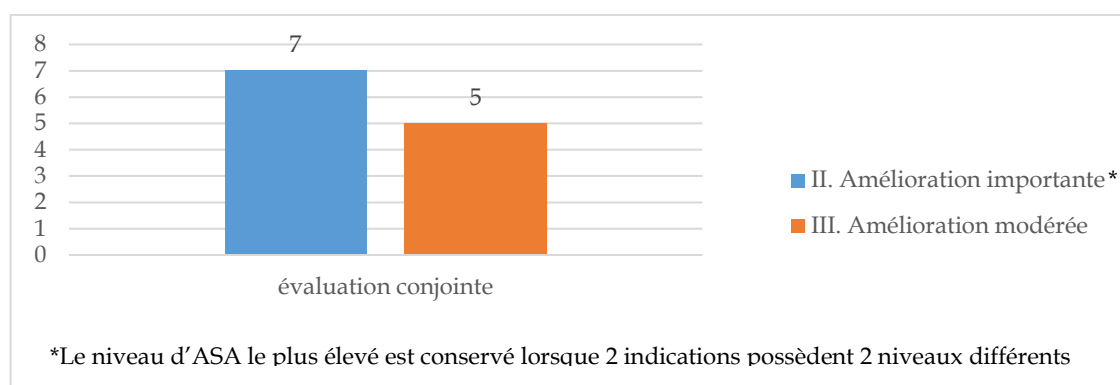
Figure 13 : Répartition par titre d'inscription à la LPPR



vi. Evaluation conjointe d'un acte CCAM

Douze produits ont fait l'objet d'un dépôt conjoint de demande de remboursement d'un acte associé puisque qu'aucun acte ne correspondait à l'utilisation du produit (dont l'Istent Inject[®] et l'Argus[®] ayant initialement fait cette demande lors de l'obtention d'un SA insuffisant et le Zephyr[®] ayant initialement obtenu une ASA IV). Parmi eux, le stimulateur cardiaque simple chambre par voie transcathéter Micra[®], la valve cardiaque Melody[®], l'implant cardiaque Mitraclip[®], les stents retractor Trevo[®] et Solitaire[®], la sonde Barrx[®] et les électrodes de radiofréquence Leveen[®] ont obtenu une ASA II alors que le système de télésurveillance Moovcare[®], la valve endobronchique Zephyr[®], l'implant orthopédique Ifuse[®], et les implants ophtalmiques Istent Inject[®] et l'Argus[®] ont obtenu une ASA III.

Figure 14 : Niveau de l'ASA des DM ayant nécessité une demande d'évaluation conjointe d'un acte



L'analyse du délai d'obtention de l'avis et de l'inscription au JORF pour les 9 produits ayant présenté une évaluation conjointe initiale (hors Istent Inject[®], Argus[®] et Zephyr[®]) montre un léger allongement du temps de traitement par la HAS et le ministère. En effet, entre le dépôt et l'avis, en moyenne 255 jours (versus 204 pour l'ensemble des 50 avis) se sont écoulés mais seulement 26 jours si on déduit le temps de suspension (versus 96 jours pour l'ensemble des 50 avis). Entre la publication de l'avis et la publication de l'indication au JORF, 439 jours ont été nécessaires (versus 367 jours pour les 45 DM inscrits au JORF).

vii. Acteurs industriels concernés

Le marché des DM est en plein essor et en perpétuelle évolution. Comme expliqué en introduction, à l'échelle de la France et à l'international, les acteurs sont très nombreux. Contrairement au secteur du médicament où les phases de développement clinique et de commercialisation sont essentiellement soutenues par des multinationales, les acteurs

industriels portant l'innovation dans le secteur du DM sont nombreux comme le montre en détails le tableau 2. De l'étape de création à celle d'industrialisation, les petites industries du DM peuvent encore réussir à développer et mettre sur le marché un produit innovant. Parmi eux, de jeunes sociétés émergent comme Sivan, fondée en 2014, qui a vu son premier produit, le logiciel Moovcare®, remboursé en juillet 2020 (60). Spécialisée dans la E-santé, elle ne possède que 3 produits dans son portefeuille. La société Sight Medical créée en 1998 est également sur un marché de niche puisque d'après son site web, elle n'a développé qu'un seul produit commercialisé depuis 2011, l'Argus II. Le secteur laisse donc des opportunités à des *start-up* tout en se restructurant avec des rachats par certains leaders du marché. Ainsi, parmi les sociétés listées, St Jude Medical, Spectranetics, Zoll Medical ou encore Heartware ont par exemple été incorporées dans de plus grandes entreprises. Ces grands groupes tels que Medtronic, Abbott, Boston Scientific, Stryker sont également bien présents sur le marché des DM innovants, et se concentrent essentiellement sur une, voire deux aires thérapeutiques à l'exception de Medtronic.

Tableau 2 : Nombre d'ASA I, II ou III obtenues par les demandeurs entre 2010 et 2019

Nombre de produits évalués avec une ASA I à III par demandeur	Nom du demandeur (N = somme des demandeurs)
1	Philips, 3d-Side S.A., Proteor, Alcon, Pulmonx International, Cook France, Zimmer Biomet, Roche Diagnostics France, Glaukos France, Second Sight Medical Products, Laboratoires Urgo, Si-Bone, Otto Bock France, Sivan France, Gamida, St Jude Medical, Nutricia Nutrition Clinique, Uromedica, Heartware, Vascutek, Berlin Heart, WI Gore Et Associes (N = 22)
2	Boston Scientific, Touch Bionics Limited, Edwards Lifesciences, Stryker, Ist Cardiology, Zoll Medical France, Spectranetics (N = 7)
3	Abbott France (N = 1)
11	Medtronic France (N = 1)

viii. Contenus scientifiques pour appuyer les revendications

Le produit et la stratégie associée au dossier de demande de remboursement rendent chaque évaluation unique. Pour défendre l'intérêt du produit, des études cliniques robustes sont nécessaires. Elles doivent être en accord avec l'indication et le comparateur revendiqués.

1. Description quantitative des études présentées

La HAS émet un regard critique face aux études qui lui sont proposées à analyser pour ne retenir que celles dont la qualité méthodologique permet de soutenir la demande. Malgré ses recommandations pour le dépôt de dossier (61), certains fabricants proposent des données de faibles qualités méthodologiques ou des études qui ne sont pas directement en lien avec les revendications. Le tableau 3 signale qu'en moyenne, 7,22 études sont présentées dans les dossiers déposés par les industriels, mais seules 3,83 sont retenues par la HAS.

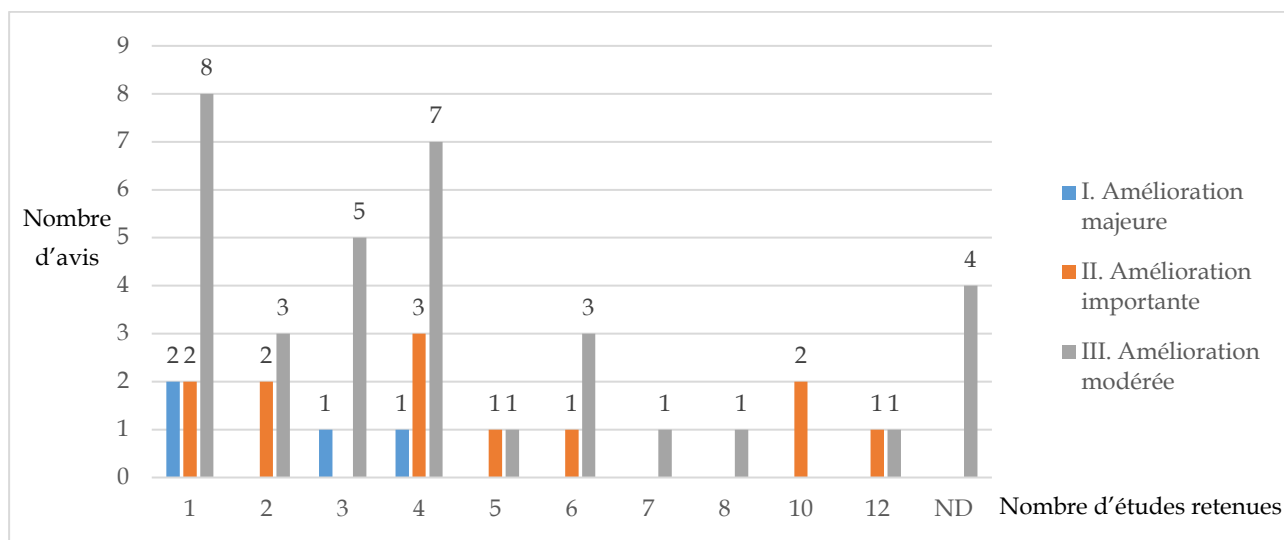
Tableau 3 : Distribution du nombre d'études apportées par le demandeur et retenues par la HAS

		Nombre d'études									Nombre moyen par avis
		1	2	3	4	5-6	7-9	10-14	>15	ND ²	
Fréquence d'apparition dans les avis	Etudes apportées	4	4	3	6	11	7	4	6	4	7,22
	Etudes retenues	12	5	6	11	6	2	4	0	4	3,83

Le dossier du Mitraclip® proposait à l'évaluateur 30 études mais seulement 10 ont été retenues. Le dossier du système Minimed 640G® était composé de 12 études, toutes retenues dans l'avis final. Enfin, à l'opposé, nous pouvons citer les dispositifs i-limb ultra®, i-digits®, Micra®, Viatorr tips®, ou ceux de la gamme Urgostart®, qui ne présentaient qu'une seule étude. Aucune relation entre le nombre d'études retenues et l'ASA ne semble ressortir à la lecture du graphique illustré dans la figure 15.

² Pour les 2 cathéters artériels ou d'embolectomie (Pressurewire® et Verrata®), la distinction des études du dossier utilisant les dispositifs n'a pas pu être réalisée. Le dossier se basait sur l'analyse d'un rapport HAS sur la technique. Pour les 2 dossiers relatifs au défibrillateur cardiaque externe Lifevest 4000®, l'absence de distinction claire des indications dans les études n'a pas permis l'extraction de données.

Figure 15 : Nombre d'études retenues ayant permis l'obtention d'une ASA I à III



2. Description qualitative des études présentées

Les méta-analyses sont plus généralement retrouvées pour les produits présentant un recul clinique ayant offert suffisamment de données patient pour pouvoir les agréger et consolider les résultats déjà obtenus. Le tableau 4 indique que parmi les 50 avis analysés, 7 en contiennent. La présence de méta-analyses pour ces dispositifs peut étonner puisque nous pourrions nous attendre à ce que les ressources bibliographiques soient trop faibles pour réaliser ce type d'études. Cela signale qu'entre les premières phases d'essais cliniques et la demande de remboursement, une période relativement longue s'est écoulée.

La mise en place d'études randomisées contrôlées (RCT) n'est pas toujours envisageable, comme expliqué dans la première partie de cette thèse. Dans les 50 avis, 25 ne contiennent aucune étude randomisée contrôlée et 22 avis ne contiennent ni méta-analyse ni étude randomisée contrôlée dont 15 sur les 30 primo-évaluations.

Cependant, la majorité des dossiers présente *a minima* une étude prospective. En moyenne, ils en contiennent 2,45. Seuls 5 dossiers n'en contiennent pas mais, parmi eux, 2 s'appuient sur une méta-analyse. Dans les 3 dossiers restant, la valve cardiaque Sapien XT® justifie son intérêt au travers de 2 registres et de recommandations de sociétés savantes. Pour la valve cardiaque Melody, seule une étude rétrospective de faible niveau de preuve est disponible mais la HAS indique néanmoins dans l'avis que ce niveau de preuve est « à modérer au regard du peu de patients pouvant bénéficier de cette technique ». De la même manière, le DM sur mesure 3D-cut® ne possède que des séries de cas. Cela peut être expliqué par la population cible qui se limite à 20 patients par an.

Les études rétrospectives étant de plus faible niveau de preuve que les méta-analyses ou les analyses prospectives, tous les dossiers n'en contiennent pas pour soutenir leur demande. Il arrive également que la HAS écarte les études rétrospectives présentées devant la présence d'études à la méthodologie plus robuste. Ainsi en moyenne, 1,17 étude rétrospective est conservée dans l'avis.

L'analyse quantitative et qualitative de l'impact des rapports d'évaluation technologique est plus complexe. Nous retrouvons ce type de rapports ou des recommandations dans plus de la moitié des dossiers. Dans certains cas, les conclusions des avis sont fondées en très grande majorité sur ces rapports notamment lorsqu'ils émanent de la HAS comme c'est le cas pour les DACM (Excor®, Cardiowest®, Heartware®) ou les cathéters artériels Pressurewire® et Verrata®. Dans d'autres cas, les rapports ou recommandations sont plus génériques et ne ciblent pas spécifiquement le DM impliqués.

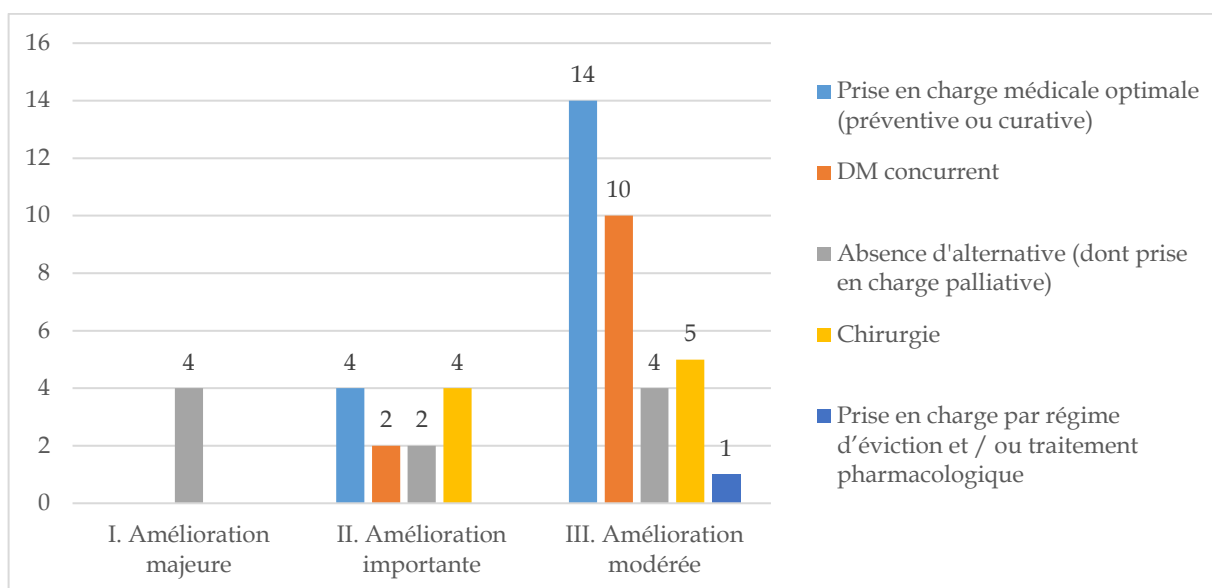
Tableau 4 : Distribution des études retenues selon leur type

		Nombre d'études						Moyenne d'apparition dans les avis	
		0	1	2	3	4	>5		ND
Fréquence d'apparition dans les avis	Méta-analyse	39	7	0	0	0	0	4	0,15
	RCT	25	8	9	1	0	3	4	1,02
	Etude prospective	5	12	12	8	4	5	4	2,45
	Etude rétrospective	26	8	4	2	4	2	4	1,17
	Rapport d'évaluation technologique, recommandation	21	12	5	3	2	3	4	1,4

3. Comparateur retenu par la CNEDiMTS

Pour évaluer un produit, la définition de son comparateur est primordiale. Dans les données présentes dans les avis de la CNEDiMTS, 4 catégories majeures se distinguent. La figure 16 nous indique que le demandeur peut baser sa demande en confrontant son produit à une prise en charge médicale optimale (n = 18), à un autre DM (n = 12), à aucun autre comparateur (n = 10), à une prise en charge chirurgicale (n = 9), ou bien encore à une prise en charge par régime d'éviction (n = 1). Le comparateur est non déterminé quand la prise en charge ne peut être que palliative en cas d'absence ou de contre-indication à toute autre alternative thérapeutique. Les 4 ASA I ont été attribuées à des produits pour lesquels la prise en charge palliative était l'unique option. Aucun lien flagrant n'apparaît sur une quelconque relation entre le comparateur et l'ASA obtenue pour les 2 autres niveaux d'ASA retenus dans le cadre de cette analyse (ASA II et III).

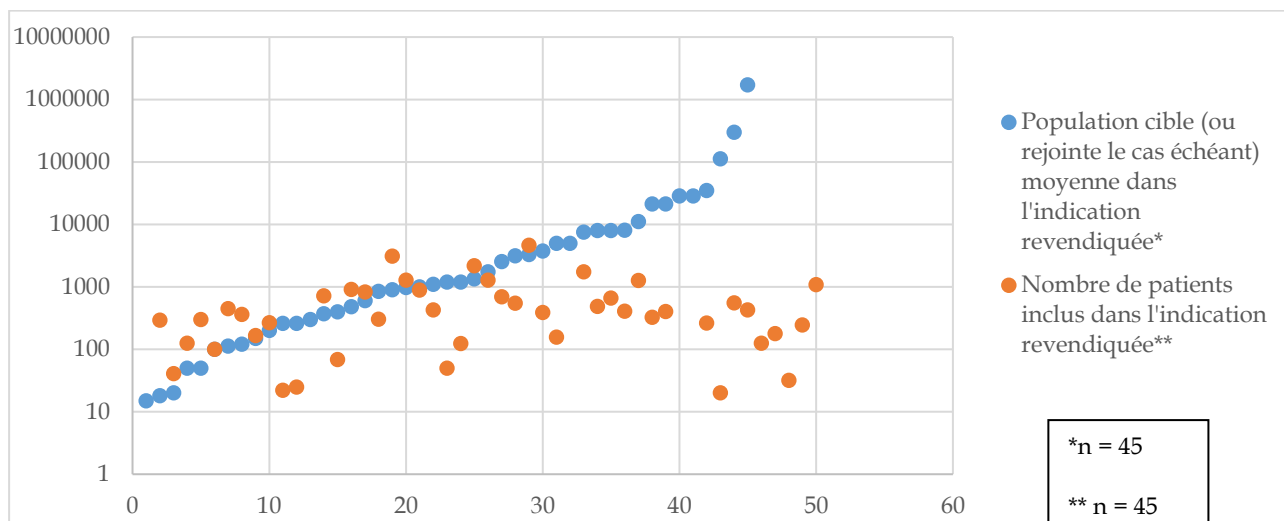
Figure 16 : Comparateur retenus par la CNEDiMTS pour les ASA I à III



4. Nombre de patients inclus

Nous avons relevé la population cible et comptabilisé le nombre de patients ayant disposé du DM dans les études cliniques retenues pour les indications possédant une ASA I à III. Parmi les 50 dossiers, à 5 reprises la population cible n'est pas définie par manque de données épidémiologiques et/ou absence de distinctions par indication. Concernant les patients inclus dans les dossiers, certaines données du dossier de l'Excor® étaient confidentielles et pour les 4 cas cités précédemment, la distinction des essais relatifs au DM était impossible² (Lifestart 4000® à 2 reprises, Pressurewire® et Verrata®). La figure 17 rassemble les informations disponibles sur les patients inclus dans les études et la population cible pour les 50 dossiers y compris pour les 10 dossiers où il manque une donnée. Elles sont triées de manière croissante selon la population cible en se basant sur une échelle logarithmique. La quantité de patients inclus dans les études est très hétérogène. Les dossiers de remboursement sont portés par des études présentant entre 20 et 4600 patients avec une médiane à 387 patients. Quand elle est définie, la population cible varie de 18 à 1 750 000 patients. Selon les dossiers, les méthodologies de calcul sont différentes, parfois non définies ou non distinguées par indication et sont exprimées soit en termes de population cible, soit de population rejointe. Or, la population-cible correspond à la population éligible aux indications de l'intervention étudiée et susceptible d'être traitée alors que la population rejointe est la population attendue effectivement traitée par cette intervention (62).

Figure 17 : Nombre de patients revendiqués dans la population cible selon le nombre de patients inclus dans l'indication revendiquée



ix. Demande d'une étude post-inscription pour le renouvellement

Devant des données prometteuses mais parfois incomplètes, la CNEDiMTS conditionne le renouvellement d'inscription à la présentation de nouvelles données précises qui permettent de confirmer ou de désapprouver l'ASA initialement obtenue. Cela passe notamment par la poursuite d'une étude présentée, la mise en place d'une EPI. Systématiquement, la CNEDiMTS établit les données qu'elle juge nécessaires à la mesure du rapport bénéfice/risque en particulier à moyen et long terme. Sur les 50 avis, 31 ont fait l'objet d'une demande de présentation de données complémentaires lors du renouvellement de l'indication. Ces demandes touchent plus particulièrement les DM de classe III (16/21), les DMIA (6/7) et donc par extension plus particulièrement ceux du titre III de la LPPR (20/25).

On peut ainsi citer l'exemple du ballonnet à élution de paclitaxel IN.PACT Admiral®. Le renouvellement de son inscription à la LPPR est subordonné à la présentation des résultats à long terme d'une cohorte de patients décrite dans une étude, mais également à la présentation d'une nouvelle étude abordant le sauvetage du membre, la survie globale, le taux de ré-intervention, le nombre d'endoprothèses implantées, le soulagement de la douleur et les critères d'amélioration de la marche. De manière similaire, pour le dispositif Istent Inject®, il est précisé que le maintien de la prise en charge par l'Assurance maladie sera conditionnée par les résultats des études demandées permettant l'obtention de données d'efficacité et de sécurité à 5 ans.

Aucun lien ne semble ressortir du tableau 5 entre le nombre d'études retenues par la HAS et la demande d'EPI. Au niveau qualitatif, en approfondissant les résultats, nous observons que sur les 11 primo-évaluations exemptées d'EPI, il n'y avait aucun essai randomisé contrôlé ou méta-analyse pour 4 d'entre elles. A l'inverse, sur les 21 demandes de données complémentaires pour des dossiers en primo-évaluation, 9 dossiers comprenaient au moins une étude randomisée contrôlée ou une méta-analyse.

Tableau 5 : Nombre d'études retenues selon la présence d'une demande d'EPI

		Nombre d'études retenues								Total
		1	2	3	4	5-6	7-9	10-12	ND	
Présence d'une EPI	non	4	4		4	2	1	1	3	19
	oui	8	1	6	7	4	1	3	1	31

III. DM innovants : les enjeux de demain

Le système de santé français évolue conjointement avec les changements de la société. Sans être systématique pour tous les DM, l'évaluation s'impose pour certains produits comme une nécessité et fait face aux contraintes qui s'opèrent pour développer des preuves cliniques. Pour intégrer les produits innovants, de nouveaux modes de financement et d'accès au marché voient le jour. Le patient est remis au centre de la prise en charge et intégré de manière proactive dans les étapes précoces de l'évaluation puis en continu pour prendre en compte ses préférences (63, 64). Le financement à l'activité est complété par l'idée de parcours permettant la prévention, le traitement aigu puis chronique du patient. Les DM innovants s'intègrent sur ces trois phases en modifiant les pratiques médicales avec le numérique comme outil prégnant.

A. Adapter l'évaluation face aux contraintes inhérentes au secteur du DM

i. Contraintes à l'évaluation du DM

Nous avons vu que les attentes des autorités en termes de données cliniques sont nombreuses et elles s'amplifient encore davantage avec la mise en application du règlement européen 2017/745. Les industriels mettent en avant les difficultés propres au secteur des DM qui rendent difficile la génération de données cliniques robustes tout en maintenant une rentabilité compatible avec la mise sur le marché de produits innovants. La transposition des attentes pour l'évaluation des médicaments n'est que partiellement réalisable. Plusieurs causes à cela peuvent être citées.

Tout d'abord, le cycle de vie d'un dispositif est différent. Le temps de développement d'un DM est court (5 à 6 ans en moyenne), tout comme sa durée de commercialisation qui est en moyenne de 5 ans avec cependant une forte hétérogénéité entre les produits. A l'inverse, le développement des molécules médicamenteuses est estimé à 12 ans, et un brevet de 20 ans permet d'amortir le retour sur investissement en générant du profit sur une période de 8 à 10 années (57). Il faut mettre cela en parallèle de la durée de vie de certains dispositifs implantables qui peuvent être présents de nombreuses années, jusqu'au renouvellement du dispositif, l'explantation ou la mort du patient. Ainsi le bénéfice et les effets indésirables à moyen et long termes doivent être mesurés en définissant les critères de jugement pertinents. Il faut trouver l'équilibre dans le suivi pour démontrer la sécurité et l'efficacité sans avoir trop de perdus de vue. La matériovigilance et les registres estiment certains critères. L'innovation incrémentale devra également être prise en compte puisqu'à la commercialisation du produit, des modifications et des améliorations auront pu être

apportées par rapport au dispositif initialement développé. Cela peut remettre en question la validité des résultats déjà obtenus avec des versions antérieures.

Le produit et ses modalités d'utilisation peuvent également être un obstacle à la génération de données. La réalisation d'une étude comparative est parfois impossible devant l'absence de comparateur pertinent et l'incompatibilité de tester un placebo. La randomisation pourra poser problème et l'insu complexe puisque les produits sont reconnaissables par l'utilisateur et/ou le patient. En complément, les biais inhérents à l'opérateur et à l'environnement sont difficiles à éviter. En effet, certains produits nécessitent une courbe d'apprentissage parfois longue, l'utilisateur gagne en aisance au fil des interventions. Le respect des bonnes pratiques et la technicité de l'opérateur entrent aussi dans l'équation comme le montrent les performances de certains établissements ou praticiens en termes de risques infectieux, de ré-hospitalisations ou de reprises opératoires par exemple.

A cela s'ajoute le fait que de nombreux dispositifs touchent des échantillons de petite taille, rendant le recrutement complexe et ne permettant pas de mettre en place une étude avec une puissance statistique suffisante.

Enfin, le coût imputable à la production de données patient peut, dès la genèse d'une idée ou d'un projet, bloquer la poursuite du développement clinique. Cela est d'autant plus vrai dans le secteur des DM qui présente la particularité de contenir de nombreuses PME, incapables d'assumer le poids d'un essai clinique.

ii. Adapter l'évaluation du DM

La problématique de l'évaluation des technologies de santé fait l'objet de nombreuses réflexions. L'Union européenne a financé un programme en 2013, MedtechHTA, pour définir les perspectives dans ce domaine. Les groupes de travail ont proposé plusieurs améliorations (65). Pour eux, les données collectées sur l'efficacité doivent remplir conjointement les exigences des évaluateurs et des payeurs. Ce processus de collecte doit débiter le plus précocement possible. Dès les premiers stades de développement, la valeur actuelle et future du produit et le coût des recherches inhérentes doivent être quantifiées. Le moment optimal pour permettre une décision de remboursement doit être identifié dans le cycle de vie du DM pour favoriser la concrétisation du projet. Comme c'est le cas avec le forfait innovation, la valeur de la recherche supplémentaire peut être partagée entre le fabricant et le payeur.

Concernant les données collectées, la HAS a décrit des méthodes permettant de pallier les difficultés rencontrées dans son guide méthodologique pour le développement clinique des DM (9). Des plans d'études spécifiques et des méthodes d'analyses doivent permettre de comparer les produits en prenant en compte le développement incrémental rapide. A défaut de pouvoir réaliser une étude randomisée contrôlée, d'autres designs d'études sont envisageables. Pour contourner les contraintes, la randomisation selon le schéma de Zelen, la randomisation par un expert, les essais suiveurs, les essais en « cluster » ou les essais en « cross over » sont des alternatives. Il faut prendre en compte les biais particuliers qui peuvent survenir avec chacun de ces plans expérimentaux et être en mesure de les quantifier. Dès la création d'un protocole, des analyses intermédiaires peuvent être intégrées comme c'est le cas dans les essais séquentiels, les essais avec randomisation adaptative ou les méthodes bayésiennes.

Enfin, quand la randomisation n'est pas compatible ou une fois que le dispositif est commercialisé, les études de cohorte ou observationnelles peuvent être envisagées. Parallèlement, pour compenser l'absence de double aveugle, des alternatives peuvent être proposées à l'investigateur :

- Seul le critère d'efficacité final peut être réalisé en double aveugle.
- Une évaluation centralisée externe par des tests en laboratoire, des imageries ou une évaluation par un comité indépendant peuvent être envisagés.

Malgré cela, parfois, lorsque les produits innovants accèdent au marché, leurs preuves cliniques sont immatures, la génération de données complémentaires après le lancement du produit devient nécessaire. Les études expérimentales sont alors combinées avec les études observationnelles comme des registres pour confirmer les résultats initiaux. Ces registres doivent être d'un haut niveau de qualité sur la maladie ou le DM pour obtenir un suivi suffisamment exhaustif. Leur construction doit permettre de comparer les données avec le traitement de référence tout en essayant de collecter en routine les facteurs de confusion. Dans toutes les études, les biais devront être détectés, mesurés pour que des méthodes d'ajustement soient appliquées.

L'amélioration de la génération de données cliniques de qualité pour l'évaluation passe par une harmonisation internationale - ou *a minima* européenne - des attentes pour offrir des perspectives claires aux industriels dans un marché mondialisé.

B. Promouvoir d'autres systèmes de financements précoces et efficaces

i. Forfait innovation

Comme son nom l'indique, ce forfait a été créé pour soutenir l'innovation dans les DM et leurs actes associés à l'instar des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) pour les médicaments innovants ou du référentiel des actes innovants hors nomenclatures en biologie. Il s'agit d'une prise en charge dérogatoire, temporaire et précoce, comme définit à l'article L. 165-1-1 du CSS : « *Tout produit de santé mentionné aux articles [L. 5211-1](#) ou [L. 5221-1](#) du code de la santé publique ou acte innovant susceptible de présenter un bénéfice clinique ou médico-économique peut faire l'objet, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, d'une prise en charge partielle ou totale conditionnée à la réalisation d'une étude clinique ou médico-économique* » (47). Intégré en 2008 dans le CSS puis modifié en 2009 et 2014, le forfait innovation n'a été concrétisé qu'à 2 reprises sur ses 8 premières années d'existence. Depuis 2016, 12 produits ont été désignés comme éligibles au forfait innovation par la HAS (66) et 7 produits bénéficient du forfait innovation suite à une publication au JORF (67). Les deux piliers permettant l'éligibilité du produit au forfait innovation sont le caractère innovant et la pertinence des études à mener. Après analyse et évaluation de la technologie, les études cliniques et/ou médico-économiques pour obtenir les données manquantes sont évaluées en termes de pertinence technique par la HAS (68). Cette dernière donne son avis sur le protocole à mener, en favorisant les études prospectives et comparatives plus robustes scientifiquement. La faisabilité budgétaire est validée et négociée par le ministère chargé de la santé via la Direction Générale de l'Offre de Soins (69). Il s'agit d'un partage de risque avec une approche de type « payer pour voir ». Comme pour les DM sous nom de marque, un arrêté du ministère de la santé publié au JORF valide la prise en charge. A défaut, le refus devra être justifié. La durée du forfait innovation est liée aux modalités de l'essai clinique, elle est fixée dans l'arrêté (47). A la fin de la date de validité du forfait, un dossier de remboursement devra être déposé auprès de la HAS qui évaluera le DM en vue de sa prise en charge en droit commun selon les modalités classiques évoquées précédemment. Actuellement, seul l'Argus® a été évalué par la CNEDiMTS suite à l'obtention d'un forfait innovation et a obtenu une ASA III. Tous les autres produits ou actes sont encore en phase d'inclusion des patients, de suivi, d'analyse des données ou de réévaluation par la HAS.

ii. Dispositif ETAPES

Le dispositif d'Expérimentations de Télémedecine pour l'Amélioration des Parcours En Santé (ETAPES) a été créé dans la LFSS de 2014 puis renouvelé dans la LFSS de 2018.

Comme son nom l'indique, ce dispositif est centré sur la télémédecine. Depuis 2017, il a été généralisé à l'ensemble du territoire. Les produits de télémédecine générant des alertes dans un but d'intervention médicale ou de modification de la prise en charge sont réglementairement des DM. Ils sont pris en charge et financés par ce dispositif sans inscription à la LPPR. A la fin de l'expérimentation, le législateur devra l'intégrer à la LPPR sauf si un autre système de financement est préconisé. La mesure des données et de l'impact de ces expérimentations sur l'année 2019 seront analysés jusqu'au dernier trimestre 2020 par l'institut de recherche et de documentation en économie de santé. Un rapport au parlement courant 2021 devrait permettre d'intégrer de nouvelles dispositions à la LFSS 2022 et de donner de nouvelles orientations sur l'accès à ces DM spécifiques.

iii. Accès précoce

L'accès précoce a été instauré par la LFSS de 2019 et redéfini par la LFSS de 2020. L'article L165-1-5 du CSS définit les possibilités apportées par ce nouveau mode d'accès au marché. Il s'agit d'une prise en charge transitoire d'un produit ou d'une prestation. Suite à la demande de l'exploitant, l'autorisation est délivrée par le ministère chargé de la santé et de la sécurité sociale après avis de la HAS et après avoir trouvé un accord sur la compensation financière. Les 7 règles cumulatives sont listées à l'article R165-90 du CSS. Le produit doit notamment posséder le marquage CE dans l'indication revendiquée. Les critères restrictifs des 3 premiers points limiteront très probablement la fréquence d'utilisation de ce dispositif puisqu'aucun comparateur pertinent ne doit être présent, que la maladie traitée doit être grave ou rare et que la mise en œuvre du traitement nécessite d'être rapide pour éviter toute perte de chance au patient au vu des premières données cliniques exploitées. L'exploitant a douze mois à partir de sa demande de prise en charge pour déposer un dossier d'évaluation à la CNEDiMTS en vue d'une évaluation pour une prise en charge de droit commun. Cette nouvelle loi permet de gagner quelques mois pour que l'accès au traitement soit plus précoce. Aucun DM n'a pour le moment bénéficié de cette prise en charge.

iv. Article 51

L'article 51 du projet de loi de financement de la sécurité sociale 2018 est un dispositif récent, largement plébiscité par les acteurs institutionnels, industriels et ceux au plus proche du patient. Il vise à expérimenter des organisations innovantes à l'échelle locale (pouvant tout de même impliquer plusieurs centres ou plusieurs régions) durant 5 ans maximum (70). L'objectif est de tester l'efficacité de nouveaux parcours de soins permettant d'améliorer

l'accès, la qualité des soins et la prévention. Après évaluation, l'objectif sera d'étendre les expérimentations concluantes à l'ensemble du territoire. Ainsi, les dispositifs médicaux peuvent faire partie prenante de ces programmes. Parmi les exemples très concrets déjà actifs, nous pouvons citer plusieurs programmes de télésurveillance dont le système optim'care (71) ou mydiabby (72). Les logiciels qui soutiennent la communication et le suivi entre le patient et le professionnel de santé sont régis par la réglementation encadrant les DM. Contrairement à une majorité des DM qui peuvent être considérés comme des consommables puisque non réutilisés, les logiciels sont financés sous forme de forfait comprenant l'installation et la maintenance.

L'intégration des DM dans l'équilibre d'un modèle alliant T2A et financement au parcours reste imprécise pour le moment.

C. Evaluer les DM en intégrant de nouveaux paradigmes

i. Impacts organisationnels sur le parcours de soins du patient

La structuration du paysage médico-sanitaire évolue doucement en France. Les autorités s'orientent vers un système de financement mixte comportant une part croissante de tarification au parcours. Ce système devrait apporter une couverture optimale et améliorer la qualité des soins contrairement au système centré sur la T2A dont ce n'est pas la vocation (73). Il promeut la coordination des soins et le dialogue entre professionnels. Les DM font partie intégrante d'un système au parcours centré sur le patient et ne doivent pas être sous-estimés. Un groupe de travail des ateliers de Giens en 2015 résumait ainsi que « *l'impact organisationnel peut s'avérer essentiel en complément des autres critères privilégiés actuellement (cliniques et économiques)* » (74). L'impact organisationnel apporte notamment une dimension humaine.

Ce groupe de travail a proposé douze items pour catégoriser les différents types de processus qui peuvent être structurés par un DM en termes d'organisation :

- *« Processus de travail ou de production de soins ;*
- *Parcours de prise en charge ;*
- *Flux de patients ;*
- *Type et niveau d'implication du patient/aidant ;*
- *Besoin de formation et compétences des acteurs professionnels ;*
- *Coopérations et modes de communication ;*
- *Modalité de suivi et vigilance ;*

- *Sécurité et conditions de travail ;*
- *Accessibilité ;*
- *Allocation budgétaire ;*
- *Conception architecturale et infrastructure ;*
- *Circuit logistique. » (74)*

La chirurgie ambulatoire et la récupération améliorée après chirurgie (RAAC) sont par exemple des domaines plébiscités par les autorités publiques. Elles sont permises par des DM plus performants et s'intègrent dans les processus cités ci-dessus. D'une manière similaire, l'implémentation efficace de la télémédecine est liée à des DM de plus en plus performants qui centralisent et analysent des données pour optimiser le suivi. Une mesure de l'amélioration ou de la détérioration de l'impact organisationnel est à effectuer lors de l'introduction d'une nouvelle organisation ou d'un produit la modifiant, comme c'est le cas lors l'évaluation des données cliniques ou économiques face à un comparateur. A l'instar de l'analyse médico-économique, une perspective (payeur, patient, soignant), une temporalité et un périmètre sont à fixer en trouvant le juste équilibre entre l'évaluation systémique et la faisabilité de l'évaluation. L'analyse est à conduire *a priori* et *a posteriori* de l'introduction du DM dans la prise en charge.

La HAS est sensible à ces problématiques puisque dans la mise à jour de son guide de dépôt de dossier, un focus est fait sur l'organisation des soins et plus précisément sur les DMC. Il est ainsi demandé à l'industriel de préciser les répercussions négatives ou positives en termes de « *nombre de consultations avec un généraliste ou un spécialiste, de nombre d'hospitalisations liées à des complications de la pathologie, de durée d'hospitalisation, de taux de passages aux urgences, de nombre d'actes de télémédecine, de consommation de produits de santé, de temps de personnel soignant, de transports sanitaires, etc* » (61). Le dispositif Moovcare présenté précédemment en est un exemple puisqu'il rend le patient acteur de sa prise en charge. Ce dispositif de prévention secondaire permet un suivi régulier à distance et une meilleure réactivité du praticien en cas de récurrence du cancer du poumon.

Pour mesurer et mieux définir ce nouveau critère d'impact organisationnel dans ses évaluations, la HAS a intégré ce sujet dans son programme de travail pour le 4^{ème} semestre 2020. Ce guide complétera les travaux déjà publiés par la HAS pour étayer les modalités de décisions multicritères prises dans le processus d'évaluation des technologies de santé. Il sera nécessaire d'avoir une transparence et une pondération explicite qui reflète l'importance relative de chaque critère pour le décideur.

ii. Evaluation en vie réelle

Dans un rapport à l'intention de la Ministre de la Santé paru en 2017, les données de vie réelle étaient définies comme « *des données qui sont sans intervention sur les modalités usuelles de prise en charge des malades et ne sont pas collectées dans un cadre expérimental (le cadre notamment des études randomisées contrôlées), mais qui sont générées à l'occasion des soins réalisés en routine pour un patient, et qui reflètent donc a priori la pratique courante. De telles données peuvent provenir de multiples sources : elles peuvent être extraites des dossiers informatisés de patients, ou constituer un sous-produit des informations utilisées pour le remboursement des soins ; elles peuvent être collectées de manière spécifique, par exemple dans le cadre de procédures de vigilance, ou pour constituer des registres ou des cohortes, ou plus ponctuellement dans le cadre d'études ad hoc ; elles peuvent également provenir du web, des réseaux sociaux, des objets connectés, etc* » (75).

Les données de vie réelle désormais grandement enregistrées au format numérique sont une nouvelle manne pour l'évaluation des produits de santé. L'étude de ces données peut permettre d'étendre les connaissances autour du bénéfice clinique et du bénéfice ressenti par le patient. Comme énoncé, dans la définition citée précédemment, les sources de données en vie réelles sont très nombreuses avec une fiabilité hétérogène.

L'écosystème de la santé formé par l'état, les complémentaires santé, les industries, les équipes de recherches et les établissements de santé s'appuie déjà sur les données collectées. Chaque protagoniste tente de saisir les opportunités en termes de santé publique et économique pour générer des données, les collecter, les agréger, les réguler ou les utiliser. L'état construit depuis près de 20 ans une base de données alimentée par le Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie (SNIIRAM) regroupant les données du secteur libéral et hospitalier. La transformation récente en 2019 de l'Institut national des données de santé (INDS) en *Health data hub* montre l'ambition de la France de devenir un acteur mondial incontournable de la donnée de santé. Cette nouvelle structure assure la cohérence, la qualité des systèmes d'information et la gestion de la mise à disposition des données auprès de tous les acteurs privés comme publics pour permettre un accès aisé, unifié, transparent et sécurisé aux bases de données de santé. A l'échelle régionale, de nombreux CHU ont également créé leur entrepôt de données à l'instar de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, des Hôpitaux universitaires du Grand Ouest (Brest, Rennes, Angers, Tours, Nantes, Orléans) ou de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille. Une coordination et une interopérabilité des systèmes est à imaginer pour répondre aux intentions communes suscitées par l'usage des données de santé.

Les producteurs de ces données sont également les potentiels bénéficiaires. Les autorités de santé peuvent formuler de nouvelles recommandations et évaluer l'efficacité en

vie réelle. Les professionnels de santé peuvent optimiser les prises en charges et développer de nouveaux outils de détection des facteurs de risques. Enfin les industriels ont des retours fiables pour construire une innovation incrémentale au plus près du besoin de la population et mettre en place les outils correctifs plus rapidement avec l'apport des données qui leurs sont manquantes.

La HAS a programmé pour la fin d'année la parution d'un guide sur ce domaine. Les données de santé en vie réelle prennent place en complément des essais conventionnels, comme les études randomisées contrôlées, pour évaluer en toute transparence la prise en charge la plus efficiente possible en faisant la distinction entre la population cible et la population traitée. La méthodologie des recherches en vie réelle doit être adaptée pour sélectionner les données pertinentes répondant à la problématique et doit prendre en compte les biais propres à ces analyses. Un des défis pour la structuration du système de santé repose ainsi sur l'intégration et l'utilisation des données de vie réelle pour construire, évaluer et enfin aider à la décision pour améliorer la prise en charge de demain.

iii. Numérique : un domaine en plein essor

Le terme numérique englobe un vaste univers qui intègre en partie celui des DM. Des *big data*, aux algorithmes en passant par la connectivité des produits et l'intelligence artificielle, les perspectives ne sont peut-être pas encore toutes soupçonnées. C'est un domaine porteur. Actuellement, une entreprise sur deux du secteur du DM développe des DMC (3).

Pour cerner, suivre et évaluer ce domaine, les agences de santé ont récemment développé des guides relatifs à ces outils et ces produits. En 2016, l'Organisation Mondiale de la Santé a synthétisé les interventions digitales en santé dans un rapport relatant l'ensemble des phases de la conception à l'évaluation (76). Un rapport du *National Institute for health and Care Excellence* émis en 2019 donne le cadre aux preuves nécessaires pour les technologies de santé digitales en termes d'efficacité et d'impact économique (77). Une classification fonctionnelle y est décrite, elle stratifie les produits en 4 catégories et 10 sous-catégories selon la fonction du produit et son risque potentiel pour l'utilisateur. De manière similaire, en mai 2020, la HAS a soumis dans une consultation publique une grille de classification des solutions numériques en 4 catégories comprenant 16 types de solutions numériques individualisées (78). Cette classification, présentée dans le tableau 5 en version synthétique, se base sur la finalité d'usage, la capacité de la solution numérique à prendre en compte les paramètres de l'usager/ du patient et l'autonomie fonctionnelle de la solution numérique. La grille optimisée devrait être disponible au 4^{ème} trimestre 2020.

Tableau 6 : Classification fonctionnelle de solutions numériques selon leur finalité d'usage proposée par la HAS

Niveau A	Pas de bénéfice direct sur la santé des usagers/patients
Niveau B	Aide à la compréhension des règles hygiéno-diététiques et de la pathologie. Pas de mesure de paramètres de l'usager/patient
Niveau C	Aide à la prévention, au dépistage, au diagnostic, à la surveillance ou au traitement d'une pathologie sans autonomie de la solution numérique dans la gestion de la décision
Niveau D	Prévention, dépistage, diagnostic, surveillance ou traitement d'une pathologie avec autonomie de la solution numérique dans la gestion de la décision

source : d'après la HAS (78)

Les technologies relativement variées posent des questionnements en matière de réglementation pour l'accès au marché, d'évaluation ou de prise en charge. Actuellement, toutes les solutions numériques ne sont pas évaluées en France. Cela se limite à celles qui sollicitent un financement individualisé par l'Assurance maladie, celle qui doivent être conforme à un référentiel qualité de la HAS ou de l'Agence du numérique en santé ou bien à des expérimentations comme le programme ETAPES. Dans le rapport d'analyse prospective 2019 « numérique : quelle (R)évolution ? », la HAS explore des pistes pour l'évaluation des solutions numériques. Son souhait est de développer « *une méthode agile, pertinente, et adaptée aux caractéristiques singulières des solutions numériques, pour pouvoir assurer la qualité et la sécurité des solutions disponibles au sein du système de santé et de protection sociale, et mettre à la disposition des usagers et des professionnels les solutions qui répondent le mieux à leurs besoins et leurs attentes* » (79). Elle propose d'établir une matrice d'évaluation adaptée au numérique (proposition 17) pour mesurer l'efficacité et le bénéfice/risque, notamment pour les logiciels d'aide aux décisions diagnostiques et thérapeutiques (proposition 18). Elle propose aussi une coordination des acteurs de l'évaluation (proposition 19). Nous pouvons également signaler son focus sur le suivi avec la numévigilance et l'évaluation en vie réelle de ces dispositifs. Certains dispositifs numériques ont la particularité d'apprendre et d'améliorer leur performance à chaque mise à jour ce qui complique l'évaluation initiale et en vie réelle par la HAS en termes d'efficacité et de sécurité. Les indicateurs mesurables et comparateurs sont également un sujet de doute pour l'évaluateur avec par exemple les solutions de prévention primaire qui offrent des résultats potentiels à long terme en lien avec la notion de risques évitables.

Le numérique amène de nouvelles problématiques sociologiques et éthiques. L'utilisation du numérique doit être raisonné et raisonnable, afin de trouver la limite jusqu'à laquelle la technologie peut assister l'homme et jusqu'où l'homme reste maître de la décision. A cela s'ajoute le traitement des données. Comment utiliser, partager en sécurité les données de santé tout en protégeant la confidentialité du patient ? Ce champ de contrôle entre dans le spectre d'activité de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) (80) et s'appuie désormais sur le règlement européen général sur la protection des données (RGPD) (81). La CNIL souhaite « *accompagner l'innovation en étant vigilant et procéder à une évaluation continue des risques inhérents au développement de ces technologies de mesure de soi et de leurs impacts potentiels sur l'homme, et ce dans toutes ses dimensions* » (82). Cependant, elle doit veiller à ne pas être un frein qui inciterait les entreprises à développer leurs produits sur des marchés plus réactifs et moins contraignants.

Entre accès aux nouvelles technologies novatrices et sécurité d'utilisation, l'évaluation a toute sa place pour assurer au citoyen une prise en charge de qualité. Les règles pour ces produits doivent être définies dès à présent pour tenter de donner de la visibilité aux développeurs de nouveautés afin qu'ils structurent leur plan de développement clinique permettant de juger du caractère innovant de leur produit.

Discussion

La valorisation des produits innovants par la HAS conférée par la délivrance d'une ASA I à III est rare. En 10 ans, un SA suffisant a été attribué à 1006 dossiers évalués par la HAS, et parmi eux, seulement 50 dossiers ont obtenu une ASA I à III. La dynamique actuelle est plutôt positive puisque c'est en 2019 que ces ASA ont été attribuées en plus grand nombre avec 10 évaluations de ce type. L'ouverture de la LPPR aux DM invasifs non implantables (titre V) en 2017 est grandement impliquée puisque ces derniers représentent plus de la moitié des évaluations ressortant de notre analyse sur ces trois dernières années.

Les résultats présentés indiquent que l'évaluation de la HAS ne porte pas que sur des produits nouveaux puisque 20 avis sont relatifs à des produits évalués précédemment. Plusieurs éventualités incitent le fabricant à déposer un nouveau dossier et à présenter de nouvelles données cliniques. Le demandeur peut espérer obtenir un SA suffisant alors que le dispositif lors de sa première évaluation avait reçu un SA insuffisant. L'objectif peut être d'améliorer le niveau d'ASA d'une indication afin de promouvoir le produit auprès des praticiens comme avec le Lifest 4000® en 2014 dans une indication précise et le Zephyr® en 2019. Enfin le dépôt d'un nouveau dossier peut être l'occasion de faire valoir l'intérêt du produit dans une nouvelle indication ou dans une extension des critères d'éligibilité, lorsque de nouvelles preuves sont disponibles. Cela s'est produit à 16 reprises notamment avec les valves cardiaques et les stents retriever.

La distribution des aires thérapeutiques mises en avant dans notre analyse est particulière. Le système cardiovasculaire est surreprésenté devant le système musculo-squelettique et celui du tractus digestif. Parmi les hypothèses que nous pouvons citer pour justifier la prédominance de ce domaine, se trouvent les statistiques de mortalité et la gravité des pathologies cardiaques. En effet, jusqu'en 2004, les décès d'origine cardiovasculaire étaient la première cause de mortalité en France et restent encore la seconde en 2016 (83, 84). Ainsi de nombreux efforts ont été réalisés pour comprendre et traiter ces pathologies aux forts impacts en termes de fréquence et de gravité. Il est étonnant de ne pas voir apparaître de dispositifs liés au système nerveux central. Les maladies du système nerveux central sont la quatrième cause de mortalité en France avec notamment les maladies de Parkinson et d'Alzheimer (84). Des attentes sont nombreuses dans la prise en charge des séquelles d'accidents vasculaires cérébraux sur les capacités et l'autonomie. La compréhension approfondie laisse imaginer des perspectives importantes dans le cadre de réadaptations par le biais de stimulus sensitivo-moteurs.

Au sujet de la répartition des ASA, le plus haut niveau d'amélioration est exceptionnel puisqu'il n'a touché que 4 produits, dont trois avec une finalité d'actions semblable. Depuis 2014, aucune ASA I n'a été attribuée. Dans tous les cas, il semble qu'une

criticité forte de la pathologie avec un risque vital à court ou moyen termes sans alternative soit nécessaire. Cela suit le guide sur les principes d'évaluation de la CNEDiMTS qui stipule que l'ASA de niveau I doit démontrer « *une efficacité notable sur le critère de mortalité* » (28).

La gradualité du « *surcroît d'intérêt clinique en termes d'efficacité, de réduction de risques ou de compensation du handicap et/ou de qualité de vie* » (28) spécifiée comme distinction des ASA II à IV est plus difficile à appréhender. A la lecture des avis, aucun argument clair ne délimite objectivement le seuil permettant de basculer d'un niveau d'ASA à l'autre (hors ASA I). Une analyse fine des études en termes de méthodologie et de contenu est défendue par la CNEDiMTS. Une pondération de plusieurs facteurs avec notamment la lecture critique des études cliniques et la caractérisation de la population cible lui permet, après discussion, une délibération. Cette délibération se fait sous forme de vote par les membres de la commission et peut bien entendu ne pas faire l'unanimité. La mesure du surcroît d'intérêt clinique est un critère sensible car même si elle fait appel à un expert, deux personnes compétentes peuvent avoir des points de vue différents liés à leurs connaissances et leurs pratiques. L'interprétation de l'impact du bénéfice mesuré repose sur un jugement qui peut être indirectement critiqué par le demandeur. En cas de désaccord sur le contenu de l'avis provisoire, le demandeur a 10 jours après son envoi par la HAS pour faire des observations écrites ou réclamer une audition afin d'éclaircir des points du dossier qui lui semblent insuffisamment mis en avant dans l'avis. Il aura alors l'occasion, seul ou aidé d'un expert, de défendre et justifier les données présentées dans son dossier.

Pour définir l'intérêt clinique, le choix du comparateur est primordial. D'après la HAS, « *la pertinence clinique de la différence d'effet obtenue par rapport au traitement de référence est appréciée au regard de la pratique clinique et des recommandations disponibles* » (28). Nous avons pu observer que le traitement de référence peut être considéré comme une prise en charge optimale, une chirurgie, l'utilisation d'un DM concurrent ou bien encore ne pas exister. Aucune de ces possibilités ne semble permettre l'obtention d'une ASA majorée par rapport à une autre hormis peut-être l'absence d'alternative qui est le seul comparateur retenu avec une ASA I.

Du fait de la diversité des produits évalués, l'analyse quantitative menée sur la forme des études conduit à peu de résultats probants pour faire ressortir de grandes lignes directrices dans les décisions de la HAS. Nos résultats montrent tout de même que la HAS sélectionne les études et retient en majorité celles avec une méthodologie suffisante. Ainsi, les recommandations, les méta-analyses, les études randomisées contrôlées ou à défaut les études prospectives sont bien présentes alors que peu d'études rétrospectives (dont les séries de cas) retiennent l'attention de la HAS. Cependant parfois, devant une population cible faible, une indication ou des caractéristiques particulières du produit, le niveau

d'exigences en termes de méthodologie pour l'obtention des données cliniques peut être adapté.

Lors de son évaluation, la HAS peut admettre que le produit apporte une plus-value mais demander des informations complémentaires lors du renouvellement. Ces informations peuvent faire le lien avec les études en cours ou un registre déjà mis en place ou être *de novo*. L'obtention des données manquantes via l'EPI demandée doit permettre « *de confirmer l'intérêt du DM en vie réelle [...] ou de confirmer leur intérêt pour les patients à long terme* » (28). La HAS précise ses attentes dans l'avis rendu et peut adapter la durée d'inscription en fonction des données complémentaires souhaitées.

Les délais présentés sont également informatifs et indiquent un décalage entre la théorie et la pratique. Les 180 jours légaux n'ont été atteints que pour 16% des produits ayant eu leur indication inscrite à la LPPR. L'allongement peut parfois s'expliquer par le temps d'instruction de la HAS mais repose le plus souvent sur la période de négociations. Lorsque les informations présentes dans le dossier ne permettent pas une évaluation adéquate, la HAS a la possibilité de suspendre l'instruction pour demander au fabricant des informations complémentaires. En moyenne, elle respecte les délais qui lui sont fixés, y compris en cas d'évaluation conjointe d'un acte où les délais hors suspension sont mêmes raccourcis. La période de négociations, de son côté, s'allonge très régulièrement lorsque les 2 parties ne trouvent pas d'accord. Ce long délai d'accès à la LPPR est dommageable pour les patients. Le délai entre les premières études et la parution au JORF est long, laissant parfois le temps aux sociétés savantes et instances de santé d'émettre des recommandations ou à de nouvelles données d'être publiées comme c'est le cas pour le Zephyr®. Il sera intéressant d'observer l'appropriation de l'accès précoce par les industriels même si les modalités d'obtention semblent restrictives. Cette nouvelle voie d'accès permet en effet de rendre moins dommageable le délai d'évaluation et d'inscription au JORF pour le patient qui profite rapidement des produits potentiellement innovants. L'évaluation en vie réelle peut par la même occasion démarrer plus tôt.

Conclusion

Pour conclure, ce travail nous a permis d'étudier l'accès actuel des DM au marché français et de faire une rétrospective sur les dispositifs médicaux innovants évalués positivement par la HAS au cours de ces 10 dernières années.

Notre analyse s'est focalisée sur les dispositifs présentant une ASA I à III, ceux qui nous semblaient répondre à notre vision de l'innovation et qui possédaient une évaluation fondée sur les preuves. Il serait potentiellement pertinent d'élargir l'analyse aux dossiers ayant eu une ASA IV afin de distinguer des critères clés permettant de basculer d'une ASA à l'autre et ainsi définir les dénominateurs du niveau d'innovation.

L'évaluation des produits de santé par la CNEDiMTS s'avère essentielle pour déterminer les produits pouvant bénéficier d'un financement de droit commun. Elle permet un jugement impartial dépassant le critère de sécurité et valorisant les produits apportant une plus-value pour le patient et le système de santé français. Elle se base sur un niveau de preuve suffisant. Les guides qu'elle fournit offrent un plan solide aux industriels pour répondre aux attentes de l'évaluation.

Même si cela est difficilement quantifiable, des DM potentiellement innovants peuvent être utilisés sans évaluation par la HAS puisque leur évaluation en vue du remboursement est à l'initiative de l'industriel. L'analyse d'une technologie en amont d'un dossier de remboursement est rare et advient potentiellement dans le cadre d'évaluations d'acte, lorsque des sociétés savantes sont motrices. Il est illusoire de penser que tous les DM intégrés dans les GHS peuvent être évalués.

Un des défis de la HAS est de s'adapter pour imaginer des modalités d'évaluation « multidimensionnelles » en accompagnant et anticipant l'arrivée des innovations en santé puis en les suivant. Pour cela, l'expérience patient et l'expérience professionnelle sont des leviers afin d'amplifier la prise en compte de la qualité de vie et de la pratique en vie réelle au sein d'un parcours. Des éléments mesurables précocement doivent donner confiance dans les résultats à venir. Cela est tout aussi important lorsque les produits innovants accèdent au marché par de nouvelles voies plus précoces comme le forfait innovation ou l'article 51. L'importance relative de l'ensemble des critères permettant l'évaluation doit être explicitée pour offrir une transparence et de la visibilité sur les processus d'accès au marché pour les industriels.

La coordination avec les centres hospitaliers universitaires peut être une voie de développement dans l'évaluation des DM puisque certains hôpitaux présentent une véritable expertise au travers de leur cellule innovation et de leur commission d'évaluation des médicaments et DM stériles. Les outils d'évaluation des technologies de santé applicables

aux établissements de santé sont déjà utilisés par certaines structures en amont du remboursement. La mutualisation des compétences pourrait permettre de diversifier l'expertise et d'améliorer l'efficacité du système d'évaluation des technologies de santé en France.

L'arrivée de nouveaux DM connectés ou liés au numérique risque de comporter de nouvelles problématiques. Pour répondre à ces questions d'avenir, la HAS partage ses réflexions qui lui permettront d'évaluer au mieux les produits dans leur diversité. A l'instar du NICE, elle s'interroge, communique et oriente les acteurs de la santé sur les modalités présentes et futures de l'évaluation. Les évolutions se font en collaboration avec les différentes instances d'évaluation des technologies de santé qui travaillent ensemble sous l'égide du réseau européen EUnetHTA. Pour l'heure, la coopération souhaitée avec EUnetHTA peine à obtenir le rayonnement envisagé. Le souhait d'une voie commune de l'Union européenne dans l'évaluation fait face à la volonté de libre arbitre de chaque pays dans l'évaluation en lien avec les besoins de systèmes de santé structurellement différents. La mise en application d'un règlement commun à tous les pays dépassant les règles édictées dans les directives permettra peut-être un tournant pour une mutualisation des ressources et des compétences permettant une évaluation uniformisée au niveau européen.

Références bibliographiques

1. MOREL A, KIOUR A, GARCIA A. Evolution et maîtrise de la dépense des dispositifs médicaux. IGAS; 2010. Report No.: RM2010-154P.
2. HAUTE AUTORITE DE SANTE. Rapport d'activité 2018 de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS). 2019.
3. SYNDICAT NATIONAL DE L'INDUSTRIE DES TECHNOLOGIES MEDICALES. Panorama et analyse qualitative de la filière industrielle des dispositifs médicaux en France 2019 [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://www.snitem.fr/le-snitem-en-action/les-publications/panorama-2019>
4. COMMISSION EUROPEENNE. Communiqué de presse : des dispositifs médicaux plus sûrs, efficaces et innovants [Internet]. European Commission - European Commission. [cité 24 avr 2020]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/fr/IP_12_1011
5. Règlement (UE) 2020/561 du Parlement européen et du Conseil du 23 avril 2020 modifiant le règlement (UE) 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux en ce qui concerne les dates d'application de certaines de ses dispositions (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. Journal officiel de l'Union européenne (JOUE)., 32020R0561 avr 24, 2020. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2020/561/oj/fra>
6. 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 [Internet]. Journal officiel de l'Union européenne (JOUE)., 32017R0745 mai 5, 2017. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2017/745/oj/fra>
7. MUIR E. *World Preview 2018, outlook to 2024*. Evaluate; 2018 sept.
8. PROME. Résultats de l'enquête « Règlement (UE) 2017/745 & Fabricants » [Internet]. [cité 24 août 2020]. Disponible sur: <https://www.qualitiso.com/resultats-enquete-reglement-2017-745-et-fabricants/>
9. HAUTE AUTORITE DE SANTE. Guide méthodologique : Choix méthodologiques pour le développement clinique des dispositifs médicaux. 2013 oct.

10. COMMISSION EUROPEENNE. *Implementation rolling plan: Regulation (EU) 2017/745 and Regulation (EU) 2017/746*. 2020 mai.
11. COMMISSION EUROPEENNE. *Guidance - MDCG endorsed documents* [Internet]. *Public Health - European Commission*. 2020 [cité 24 août 2020]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/md_sector/new_regulations/guidance_en
12. COMMISSION EUROPEENNE. *European Commission - Growth - Regulatory policy - NANDO* [Internet]. [cité 24 août 2020]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/nando/index.cfm?fuseaction=directive.notifiedbody&dir_id=13
13. HAUTE AUTORITE DE SANTE. *Guide pratique : Parcours du dispositif médical en France*. 2017 nov.
14. HAUTE AUTORITE DE SANTE. *Historique de la CNEDiMTS* [Internet]. [cité 24 août 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_929366/fr/historique-de-la-cnedimts
15. Article R165-18 du Code de la sécurité sociale modifié par Décret n°2020-1090 du 25 août 2020 - art. 1.
16. Article L165-3 du Code de la sécurité sociale modifié par la Loi n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 - art. 39.
17. Article R165-14 du Code de la sécurité sociale modifié par Décret n°2019-147 du 27 février 2019 - art. 1.
18. BOROWCZYK J, DHARREVILLE P. *Rapport d'information déposé en application de l'article 145 du règlement, par la commission des affaires sociales, en conclusion des travaux d'une mission d'information relative aux dispositifs médicaux* [Internet]. *Assemblée Nationale*; [cité 10 avr 2020]. Disponible sur: http://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/rapports/cion-soc/l15b1734_rapport-information
19. DIRECTION DE LA RECHERCHE, DES ETUDES, DE L'EVALUATION ET DES STATISTIQUES. *Les dépenses de santé en 2018 - Résultats des comptes de la santé - Édition 2019 - Ministère des Solidarités et de la Santé* [Internet]. [cité 10 avr 2020]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/panoramas-de-la-drees/article/les-depenses-de-sante-en-2018-resultats-des-comptes-de-la-sante-edition-2019>

20. Projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2020 : Examen des articles par le sénat [Internet]. [cité 10 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.senat.fr/rap/119-104-2/119-104-25.html>
21. BIOSSE-DUPLAN A. Démocratie sanitaire : Les usagers dans le système de santé. In: Démocratie sanitaire [Internet]. Paris: Dunod; 2017. p. 93-153. (Guides Santé Social). Disponible sur: <https://www.cairn.info/democratie-sanitaire--9782100710188-p-93.htm>
22. NABARETTE H. Le processus d'implication des patients dans l'évaluation des technologies de santé à l'HAS. Santé Publique. 2018;30(6):767-75.
23. HAUTE AUTORITE DE SANTE. Guide pour les associations de patients et d'usagers : Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations de médicaments et dispositifs médicaux. 2019 oct.
24. HAUTE AUTORITE DE SANTE. Contribuer à l'évaluation des dispositifs médicaux [Internet]. [cité 24 août 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3114057/fr/contribuer-a-l-evaluation-des-dispositifs-medicaux
25. MINISTERE DES SOLIDARITES ET DE LA SANTE. Base de données publique Transparence Santé [Internet]. Transparence.sante.gouv. [cité 24 août 2020]. Disponible sur: <https://www.transparence.sante.gouv.fr/flow/main?execution=e2s1>
26. SYNDICAT NATIONAL DE L'INDUSTRIE DES TECHNOLOGIES MEDICALES. Définition et cadre réglementaire [Internet]. snitem.fr. 2010 [cité 11 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.snitem.fr/dm>
27. Directive 2006/42/CE du parlement européen et du conseil du 17 mai 2006 relative aux machines et modifiant la directive 95/16/CE (refonte). OJL mai 17, 2006.
28. HAUTE AUTORITE DE SANTE. Évaluation des dispositifs médicaux. Principes d'évaluation de la CNEDiMTS relatifs aux dispositifs médicaux à usage individuel en vue de leur accès au remboursement. 2019 mai.
29. Article R165-2 du Code de la sécurité sociale modifié par Décret n°2004-1419 du 23 décembre 2004 - art. 2 () JORF 29 décembre 2004 en vigueur le 1er janvier 2005.
30. Article R165-6 du Code de la sécurité sociale modifié par Décret n°2020-1090 du 25 août 2020 - art. 1.
31. Article R165-11 du Code de la sécurité sociale modifié par Décret n°2020-1090 du 25 août 2020 - art. 1.

32. Article R165-12 du Code de la sécurité sociale modifié par Décret n°2018-444 du 4 juin 2018 - art. 1.
33. SYNDICAT NATIONAL DE L'INDUSTRIE DES TECHNOLOGIES MEDICALES. L'accès au marché. Snitem; 2016 déc.
34. Article L162-22-7 du Code de la sécurité sociale modifié par la Loi n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 - art. 42.
35. Article L165-1 du Code de la sécurité sociale modifié par la Loi n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 - art. 39.
36. Article R165-50 du Code de la sécurité sociale créé par Décret n°2012-1051 du 13 septembre 2012 - art. 1.
37. Article R165-3 du Code de la sécurité sociale modifié par Décret n°2015-1649 du 11 décembre 2015 - art. 2.
38. Article R165-1 du Code de la sécurité sociale modifié par Décret n°2020-120 du 13 février 2020 - art. 8.
39. LEWINER J, LE PAPE J. Rapport - Le dispositif médical innovant. Attractivité de la France et développement de la filière. Centre d'analyse stratégique; 2012 oct.
40. AUVIGNE F, SIMON-DELAVALLE F, WITCHITZ C, PEYRAT E, LESTEVEN P, BENABEDJI E. La régulation du secteur des dispositifs médicaux. Inspection générale des finances et inspection générale des affaires sociales; 2015 juin. Report No.: 2015-M-003-02 et 2015-001R.
41. MINISTERE DES SOLIDARITES ET DE LA SANTE. 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. JORF n°0280 du 3 décembre 2013.
42. MINISTERE DES SOLIDARITES ET DE LA SANTE. Arrêté du 22 février 2019 fixant au titre de l'année 2019 les catégories homogènes de produits de santé mentionnées aux articles L. 165-11 et R. 165-49 du code de la sécurité sociale. JORF n°0049 du 27 février 2019.
43. MINISTERE DES SOLIDARITES ET DE LA SANTE. Les missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation - MERRI [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 24 août 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/l->

innovation-et-la-recherche-clinique/article/les-missions-d-enseignement-de-recherche-de-referance-et-d-innovation-merri

44. Innover : Définition de « innover » [Internet]. [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.cnrtl.fr/definition/innover>
45. FAGON J-Y. Les perspectives d'une politique d'innovation en santé. *Annales des Mines - Réalités industrielles*; 2017.
46. AUDRY A, GHISLAIN J-C. Innovation et évaluation. In Paris cedex 14: Presses Universitaires de France; 2009. p. 40-59. (Que sais-je ?). Disponible sur: <https://www.cairn.info/le-dispositif-medical--9782130573937-p-40.htm>
47. Article L165-1-1 du Code de la sécurité sociale modifié par la Loi n°2014-1554 du 22 décembre 2014 - art. 57.
48. Article R165-63 du Code de la sécurité sociale créé par Décret n°2015-179 du 16 février 2015 - art. 1.
49. HAUTE AUTORITE DE SANTE. Doctrine de la commission de la transparence : Principes d'évaluation de la CT relatifs aux médicaments en vue de leur accès au remboursement. 2018 sept.
50. MARTELLI N. Evaluation des dispositifs médicaux innovants dans les CHU en vue de leur acquisition : état des lieux et élaboration d'un outil d'aide à la décision. Université Paris Sud - Paris; 2015.
51. MENARD J. L'innovation dans le domaine de la santé. *ADSP*. (39):18-9.
52. FERY-LEMONNIER É. L'évaluation des technologies médicales. *ADSP*. (39):28-33.
53. ASSURANCE MALADIE. Rapport au ministre chargé de la sécurité sociale et au parlement sur l'évolution des charges et des produits de l'assurance maladie au titre de 2020. 2019 juill.
54. DROMEE É, STOLZ H, MIOZZARI H, HANNOUCHE D. *Robotic surgery : the future of prosthetic surgery ?* *Rev Med Suisse*. 12 déc 2018;14(631):2238-42.
55. WILSON CB. *Adoption of new surgical technology*. *BMJ*. 14 janv 2006;332(7533):112-4.
56. GEORGE WW. *Medical technology and competitiveness in the world market: reinventing the environment for innovation*. *Food Drug Law J*. 1995;50(4):477-84.
57. PICARD R. Réflexions stratégiques sur la politique industrielle en matière de dispositifs médicaux. Conseil Général de l'Economie de l'industrie et des technologies; 2019.

58. Evaluation des dispositifs médicaux 2020 - data.gouv.fr [Internet]. [cité 24 août 2020]. Disponible sur: /fr/datasets/evaluation-des-dispositifs-medicaux-2020/
59. MINISTERE DES SOLIDARITES ET DE LA SANTE. Arrêté du 4 mai 2017 portant création du titre V dans la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale et portant inscription des stents retrievers TREVO PROVUE et TREVO XP PROVUE de la société STRYKER à ce même titre. JORF n°0107 du 4 mai 2017.
60. MINISTERE DES SOLIDARITES ET DE LA SANTE. Arrêté du 28 juillet 2020 portant inscription de l'application web MOOVICARE POUMON de la société SIVAN France au titre I de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale. JORF n°0185 du 29 juillet 2020.
61. HAUTE AUTORITE DE SANTE. Guide pour le dépôt d'un dossier auprès de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS). 2019 oct.
62. GHABRI S, POUILLIE A-I, AUTIN E, JOSSELIN J-M. Le guide d'analyse d'impact budgétaire de la HAS: un nouvel outil d'aide à la décision. Santé Publique. 2017;29(4):585.
63. DRUMMOND M, TORBICA A, TARRICONE R. *Should health technology assessment be more patient centric? If so, how?* Eur J Health Econ [Internet]. avr 2020 [cité 29 août 2020]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s10198-020-01182-z>
64. SEBAI J, YATIM F. Approche centrée sur le patient et nouvelle gestion publique : confluence et paradoxe. Santé Publique. 2018;30(4):517-26.
65. TARRICONE R, TORBICA A, DRUMMOND M. *Key Recommendations from the MedtechHTA Project: Improving the conduct and use of HTA for medical devices.* Health Econ. 2017 févr. ;26:145-52.
66. HAUTE AUTORITE DE SANTE. Accès à l'innovation: la HAS encourage les industriels à utiliser le forfait innovation [Internet]. [cité 29 août 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3191909/fr/acces-a-l-innovation-la-has-encourage-les-industriels-a-utiliser-le-forfait-innovation
67. MINISTERE DES SOLIDARITES ET DE LA SANTE. Le forfait innovation [Internet]. 2020 [cité 28 août 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/forfait-innovation>

68. Article R165-68 du Code de la sécurité sociale modifié par Décret n°2019-1452 du 24 décembre 2019 - art. 1.
69. Article R165-69 du Code de la sécurité sociale modifié par Décret n°2019-1452 du 24 décembre 2019 - art. 1.
70. MINISTERE DES SOLIDARITES ET DE LA SANTE. Circulaire n° SG/2018/106 du 13 avril 2018 relative au cadre d'expérimentation pour les innovations organisationnelles prévu par l'article 51 de la LFSS pour 2018.
71. MINISTERE DES SOLIDARITES ET DE LA SANTE. Arrêté du 4 octobre 2019 relatif à l'expérimentation de télésurveillance médicale des patients transplantés hépatiques. JORF n°0238 du 12 octobre 2019.
72. MINISTERE DES SOLIDARITES ET DE LA SANTE. Arrêté du 11 juillet 2019 modifiant l'arrêté du 14 juin 2019 relatif à l'expérimentation pour la prise en charge par télésurveillance du diabète gestationnel. JORF n°0165 du 18 juillet 2019.
73. OR Z, RENAUD T. Principes et enjeux de la tarification à l'activité à l'hôpital (T2A) : Enseignements de la théorie économique et des expériences étrangères. Institut de recherche et documentation en économie de la santé; 2019 mars. Report No.: DT n°23.
74. ROUSSEL C, CARBONNEIL C, AUDRY A, BURTEY S, FARE S, LANGEVIN F, *et al.* Impact organisationnel : définition et méthodes d'évaluation pour les dispositifs médicaux. *Thérapies*. févr 2016;71(1):69-82.
75. BEGAUD B, POLTON D, VON LENNEP F. Les données de vie réelle, un enjeu majeur pour la qualité des soins et la régulation du système de santé : l'exemple du médicament. 2017 mai.
76. WORLD HEALTH ORGANISATION. *Monitoring and Evaluating Digital Health Interventions: a practical guide to conducting research and assessment*. 2016.
77. NATIONAL INSITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. *Evidence standard framework for digital health technologies*. 2019 mars.
78. HAUTE AUTORITE DE SANTE. Proposition de classification fonctionnelle de solutions numériques selon leur finalité d'usage [Internet]. [cité 20 août 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3180615/fr/proposition-de-classification-fonctionnelle-de-solutions-numeriques-selon-leur-finalite-d-usage
79. HAUTE AUTORITE DE SANTE. Rapport d'analyse prospective 2019 : numérique : quelle (R)évolution? 2019 juin.

80. Article L165-1-3 du Code de la sécurité sociale créé par la Loi n°2016-1827 du 23 décembre 2016 - art. 92.
81. Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, et abrogeant la directive 95/46/CE (règlement général sur la protection des données) (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L, 32016R0679 mai 4, 2016. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2016/679/oj/fra>
82. COMMISSION NATIONALE DE L'INFORMATIQUE ET DES LIBERTES. Le corps, nouvel objet connecté. (Cahiers IP : innovation & perspective). Report No.: N°02.
83. DIRECTION DE LA RECHERCHE, DES ETUDES, DE L'EVALUATION ET DES STATISTIQUES, SANTE PUBLIQUE FRANCE. L'état de santé de la population en France - RAPPORT 2017 : Principales causes de décès et de mortalité. 2017.
84. Eurostat - *Data Explorer* [Internet]. [cité 28 juin 2020]. Disponible sur: <https://ec.europa.eu/eurostat/fr/home>

Annexes

Annexe I : Classification CLADIMED

A	TRACTUS DIGESTIF ET METABOLISME
B	SANG CIRCULATION SANGUINE
C	SYSTEME CARDIO-VASCULAIRE
E	HYGIENE - PROTECTION
F	SOIN
G	SYSTEME UROGENITAL
K	PRELEVEMENT INJECTION EXPLORATION
M	SYSTEME MUSCULAIRE ET SQUELETTE
N	SYSTEME NERVEUX
R	SYSTEME RESPIRATOIRE
S	ORGANE SENSORIEL
V	DIVERS

Annexe II : Liste des DM sélectionnés comme innovants

Numéro CNEDiMTS	Nom du dispositif (et des dispositifs similaires le cas échéant)	Année de l'avis
1932	EXCOR	27/10/2010
2305	LIFEVEST	04/05/2010
2720	MELODY avec système d'implantation par voie percutanée ENSEMBLE	26/10/2010
2892	CARDIOWEST	07/12/2010
3007	Heartware	26/10/2010
3986	OdrA	25/10/2011
4267	Prothèses TMJ	25/06/2013
4421	REVEAL DX	26/03/2013
4541	LIFEVEST 4000	22/04/2014
4571	Gamme THORAFLEX Hybrid	06/05/2014
4590	i-limb™ ultra	08/04/2014
4658	E-VITA OPEN PLUS	15/07/2014
4688	MITRACLIP	24/03/2015
4719	SAPIEN XT avec kit transapical Ascendra et SAPIEN XT avec kit transfémoral Novaflex +	23/09/2014
4747	NEOCATE ADVANCE	02/12/2014
4805	REVEAL XT	16/06/2015
4918	CoaguChek XS	08/03/2016
4922	MICHELANGELO	12/01/2016
5036	I-DIGITS	08/03/2016
5064	Système MINIMED 640G	03/05/2016
5067	IN.PACT ADMIRAL	03/05/2016
5069	TREVO PROVUE RETRIEVER et TREVO XP PROVUE RETRIEVER (Gamme)	04/10/2016

Numéro CNEDiMTS	Nom du dispositif (et des dispositifs similaires le cas échéant)	Année de l'avis
5077	MICRA	18/10/2016
5078	SOLITAIRE 2	04/10/2016
5113	FREESTYLE LIBRE	12/07/2016
5154	PRESSUREWIRE (CERTUS - AERIS - X)	24/01/2017
5189	STELLAREX	24/01/2017
5221	SAPIEN XT modèle 9300 TFX avec kit transfémoral Novaflex +	30/05/2017
5230	VIATORR TIPS	18/04/2017
5234	VERRATA & VERRATA PLUS	21/03/2017
5258	GLIDELIGHT	21/11/2017
5318	HOT AXIOS	05/12/2017
5323	LIFEVEST 4000	16/07/2019
5337	BARRX	15/05/2018
5344	ACRYSOF IQ TORIC	07/11/2017
5386	IFUSE	05/12/2017
5593	MELODY avec système d'implantation ENSEMBLE ou ENSEMBLE II	17/04/2018
5609	URGOSTART, URGOSTART border, URGOSTART interface, URGOSTART plus border et URGOSTART plus compressé	26/07/2018
5629	iSTENT Inject	12/02/2018
5655	IN.PACT ADMIRAL renouvel	06/11/2018
5661	SOLITAIRE 2 et SOLITAIRE PLATINUM	17/07/2018
5682	MOOVCARE POUMON	09/04/2019
5723	LEVEEN	23/04/2019
5740	ZENITH Fenêtrée et Multibranche	25/07/2019
5775	3D-CUT	12/02/2019
5811	ZEPHYR	26/02/2019
5853	ARGUS II	07/05/2019
5877	TREVO XP PROVUE	23/04/2019
5906	PROACT	04/06/2019
6042	MITRACLIP NTR	19/11/2019

Vu, le Président du jury,

Mr Johann Clouet

Vu, le Directeur de thèse,

Mme Cécile Collignon

Vu, le Directeur de l'UFR,

Mr Gaël Grimandi

Gallard Mathieu

*Evaluation et accès au marché d'un dispositif médical
innovant en France*

Résumé de la thèse :

L'innovation médicale est en constante progression. Qu'elle soit incrémentale ou de rupture, le législateur offre plusieurs alternatives pour que les dispositifs médicaux (DM) accèdent au marché. Les produits bénéficiant d'un remboursement spécifique sont évalués par la HAS. La mesure de la plus-value clinique du dispositif en comparaison avec la prise en charge actuelle est réalisée par la CNEDiMTS. Cette dernière se base sur les éléments de preuves apportés par l'industriel pour évaluer les produits et ainsi permettre leur remboursement en nom de marque. Nous avons analysé les avis émis par la HAS pour les DM bénéficiant d'une ASA I à III. Au vu des critères d'inscription actuels, l'ASA nous a semblé être le critère objectivant le mieux l'aspect innovant d'un produit. Nous avons fait un état des lieux sur 10 années et tenté de dégager les points de ressemblances et de divergences entre tous les dispositifs évalués. Enfin, nous avons décrit les nouvelles approches initiées par les pouvoirs publics pour permettent un accès plus précoce et présenté quelques axes prometteurs en termes d'accès au marché des innovations dans le secteur des dispositifs médicaux.

MOTS CLÉS : HAS ; EVALUATION ; DISPOSITIFS MEDICAUX ; INNOVATION ; CNEDIMTS

Président du jury : Mr Johann CLOUET, Pharmacien, PU-PH - CHU Nantes
Directrice de thèse : Mme Cécile COLLIGNON, Pharmacien, Medtronic France
Membres du jury : Mr François BOCQUET, Pharmacien, MCU-PH - Assistance Publique des Hôpitaux de Paris
Dr Valéry-Pierre RICHE, Pharmacien, CHU Nantes
