

# Rapports des commissions réglementaires

## Commission de la transparence (CT) 73

■ Missions, fonctionnement et doctrine	73
- Missions, composition et fonctionnement de la commission	73
- Doctrine d'évaluation par la commission de la transparence	75
■ Données d'activité 2013	80
- Activité non programmée	80
- Autres activités	90
■ Conclusion	93
■ Perspectives	94
■ Liste des tableaux	95

## Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS) 96

■ Missions, fonctionnement et doctrine	97
- Cadre réglementaire concernant le remboursement des dispositifs médicaux	98
- Missions, composition et fonctionnement	99
- Principaux déterminants de l'évaluation	102
- Comment la commission évalue-t-elle l'innovation ?	106
■ Données d'activité 2013	107
- Bilan 2013	107
- Évolution de l'activité entre 2005 et 2013	113
■ Conclusion	117
■ Perspectives	118



# Commission de la transparence (CT)

Conformément à l'article L. 161-37 du Code de la sécurité sociale (CSS) modifié par la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011, la commission de la transparence établit chaque année un rapport d'activité qui est remis au Parlement.

La première partie du rapport rappelle les missions, le fonctionnement, et présente la doctrine de la commission qui explicite les modalités et principes selon lesquels elle met en œuvre l'évaluation des médicaments sur la base des critères définis par décret, en vue de leur prise en charge par l'Assurance maladie.

La deuxième partie détaille l'activité de la commission pour l'année 2013 selon l'articulation suivante :

- activité non programmée, correspondant aux demandes d'inscription d'un médicament ou d'une extension d'indication, de renouvellement d'inscription, déposées par les entreprises pharmaceutiques auprès du service évaluation des médicaments (SEM) ;
- les autres activités telles :
  - **les saisines** réalisées par le ministre *via* les directions du ministère : Direction générale de la santé, Direction de la sécurité sociale, Direction générale de l'organisation des soins ou Comité économique des produits de santé,
  - **l'activité programmée**, comprenant les évaluations incluses dans le programme de travail annuel de la HAS, les autosaisines de la commission, la validation des référentiels de la CNAMTS,
  - la prise en compte de l'**innovation**,
  - les outils de promotion du **bon usage du médicament**.

## Missions, fonctionnement et doctrine

### 1. Missions, composition et fonctionnement de la commission

#### 1.1 Missions de la commission

Les missions et les principes régissant le fonctionnement de la commission sont précisés par les articles R. 163-2 à R. 163-21 du Code de la sécurité sociale.

La commission a pour mission de :

- rendre un avis sur les demandes d'inscription et de renouvellement de l'inscription des médicaments ainsi que sur la modification des conditions d'inscription d'un médicament sur la liste prévue au 1<sup>er</sup> alinéa de l'article L. 162-17 du Code de la sécurité sociale (art. R. 163-4 du code de la sécurité sociale) ; en application de l'article R. 161-77-2 du code de la sécurité sociale, le président du Collège de la Haute Autorité de santé (HAS) peut décider, dans le mois suivant la réception de la demande, de confier au Collège l'examen de cette demande. L'auteur de la demande est informé sans délai de cette décision ; si le Collège ne se saisit pas de la demande dans ce délai, le dossier est traité par la commission jusqu'à la fin de la procédure ;
- réévaluer le service médical rendu des médicaments inscrits sur les listes ou l'une des listes prévues à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale et à l'article L. 5123-3 du Code de la santé publique, par classe pharmaco-thérapeutique ou à même visée thérapeutique ; cela notamment lorsqu'elle propose l'inscription sur ces listes ou l'une de ces listes d'un médicament apportant une amélioration du service médical rendu (ASMR) majeure, susceptible de modifier substantiellement les stratégies thérapeutiques antérieures, ou lorsque le contexte scientifique qui a fondé l'avis rendu précédemment a évolué de façon significative ou notoire (art. R. 163-21 du Code de la sécurité sociale) ;
- établir et diffuser des documents d'information sur les produits de santé (art. L.161-37-1° et R. 161-72 du Code de la sécurité sociale) ;

Ces documents d'information ainsi que les avis de la commission sont publiés sur le site Internet de la Haute Autorité de santé ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

- donner un avis sur les documents à propos desquels elle est saisie (art. R. 163-21 du code de la sécurité sociale) ;

- établir les fiches d'information thérapeutique annexées aux arrêtés d'inscription des médicaments particulièrement coûteux et d'indications précises, prévues au troisième alinéa de l'article R. 163-2 du Code de la sécurité sociale ;
- se prononcer sur toute question à propos de laquelle elle est saisie par le ministre chargé de la santé, le ministre chargé de la sécurité sociale et le Collège de la HAS, en matière d'évaluation du SMR des médicaments et sur les conditions de prescription ou d'emploi de ceux-ci (art. R. 163-19 du Code de la sécurité sociale).

## 1.2 Composition de la commission

### ► La commission comprend 26 membres, dont 20 titulaires et 6 suppléants, tous compétents dans le domaine de l'évaluation des médicaments :

- des médecins de diverses spécialités cliniques y compris la médecine générale, exerçant en secteur libéral ou public ;
- des pharmaciens exerçant en secteur libéral ou public ;
- des méthodologistes, biostatisticiens, épidémiologistes, médecins de santé publique, pharmacologues.

Les membres de la commission sont nommés par décision du Collège de la HAS pour une période de 3 ans, renouvelable deux fois. Le mandat actuel couvre la période de mars 2011 à mars 2014. La commission est présidée par le Pr Gilles Bouvenot, membre du Collège de la HAS, ses deux vice-présidents sont le Pr Jacques Jourdan et le Pr Elisabeth Leca.

La compétence des membres recouvre un large éventail de spécialités cliniques : la rhumatologie, la dermatologie, la cardiologie, l'anesthésie-réanimation, la cancérologie, l'endocrinologie, la gynécologie, la pédiatrie, la médecine générale, l'allergologie, la pharmacologie clinique, la neurologie, la santé publique, la pharmacie hospitalière et privée, les biostatistiques, ...

La commission comprend également 8 membres à voix consultative, représentant les principales administrations de santé (ANSM, DGS, DSS, DGOS), les caisses d'assurance maladie (CNAMTS, RSI, MSA) et les industries de santé (LEEM).

La commission se réunit toutes les deux semaines, le mercredi.

### ► Bureau de la commission

Le bureau de la commission se compose du président de la commission, des vice-présidents et du service évaluation des médicaments et de toute personne autorisée par le président.

Il prépare avec le service évaluation des médicaments les réunions de la commission.

Il a délégation de la commission pour :

- décider du type de procédure d'examen des dossiers ;
- choisir les experts après avoir examiné les liens d'intérêts ;
- lors de la phase contradictoire, décider des modalités de prise en compte des observations des entreprises pharmaceutiques sur les projets d'avis et statuer sur les observations mineures, c'est-à-dire celles ne portant ni sur l'appréciation du SMR, ni sur l'ASMR ;
- déterminer si de nouvelles données scientifiques ou réglementaires, qui sont portées à la connaissance de la commission, nécessitent un examen et un avis ;
- décider de la suspension de l'instruction d'un dossier ;
- proposer des sujets sur lesquels portent les documents d'information.

Le bureau de la commission se réunit chaque semaine, à l'exception de 3 semaines en août afin de préparer les séances et avis de la commission.

### ► Secrétariat de la commission

Le secrétariat technique, réglementaire et scientifique de la commission est assuré par le service évaluation des médicaments de la HAS, dirigé par le Dr Anne d'Andon. Ce service est intégré à la direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique (DEMESP) de la HAS dirigée par le Dr Jean Patrick Sales.

Le service évaluation des médicaments assure l'instruction interne des demandes et prépare la synthèse et l'analyse critique du dossier et des données disponibles en vue de la présentation en séance de la commission. Il veille à la qualité des documents préparés pour la commission, à la conduite et à la régularité des procédures ainsi qu'au respect des délais.

Il est composé d'une quinzaine de chefs de projet, médecins ou pharmaciens formés à la méthodologie des essais cliniques, assistés d'un secrétariat. Chaque chef de projet instruit environ 90 dossiers par an.

## 1.3 Fonctionnement de la commission

Le fonctionnement de la commission est régi par le Code de la sécurité sociale et par son règlement intérieur.

Pour son fonctionnement, la commission s'appuie sur un secrétariat scientifique, le service évaluation des médicaments de la HAS.

La commission est chargée de l'évaluation et de l'appréciation du bien-fondé de la prise en charge des médicaments.

Les avis définitifs de la commission sont adressés à l'entreprise pharmaceutique ayant déposé sa demande aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, au CEPS et à l'UNCAM.

Ils sont publiés sur le site Internet de la Haute Autorité de santé ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

## 2. Doctrine d'évaluation par la commission

### 2.1 Qu'est-ce que la doctrine de la commission ?

La doctrine de la commission réunit l'ensemble des éléments lui permettant de se prononcer sur le bien-fondé de la prise en charge des médicaments par la solidarité nationale.

La commission est une commission d'experts, médecins et pharmaciens, cliniciens, méthodologistes et épidémiologistes, qui a pour mission principale d'évaluer les médicaments afin de remettre aux autorités de santé un avis consultatif recommandant ou non la prise en charge de médicaments par la solidarité nationale.

Pour remplir cette mission, la commission s'appuie sur un cadre réglementaire, des données médicales, une méthodologie scientifique et un raisonnement qui constituent sa doctrine.

Depuis près de 10 ans, le niveau d'exigence pour cette évaluation s'est accru, tenant compte en particulier de l'évolution de l'environnement scientifique et médical. Celui-ci comprend désormais une pharmacopée fournie, couvrant une majorité de besoins médicaux, ainsi qu'une exigence de méthodologie rigoureuse d'élaboration de la preuve scientifique qui s'applique à tous les plans de développement clinique et rendent, de ce fait, les recherches de thérapies nouvelles, voire innovantes, plus complexes.

### 2.2 Le cadre réglementaire

La réglementation française impose que les médicaments ne soient pris en charge que s'ils sont inscrits sur une liste positive<sup>1</sup> établie après avis d'une commission scientifique indépendante ; elle stipule aussi que cet avis, lorsqu'il est favorable à l'inscription, contribue à la fixation du prix du médicament.

Cette séparation entre l'évaluation médicale et scientifique et la décision par les pouvoirs publics conduit à ne pas intégrer de critère financier dans l'évaluation initiale des médicaments par la commission.

Cette intervention de la commission ne concerne que les médicaments ayant obtenu l'AMM pour lesquels il existe une demande d'inscription par le laboratoire exploitant. Elle est conjuguée à celle de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS) lorsqu'un nouveau médicament s'intègre dans le cadre plus large d'un médicament associé à un acte ou à un dispositif médical.

Le médicament entre par la suite dans un circuit de réévaluation régulière (quinquennale pour les médicaments inscrits sur la liste Sécurité sociale) ou exceptionnelle (par exemple à l'initiative des pouvoirs publics ou de la commission elle-même) tout en restant assujettie au système de vigilance assuré par l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM).

Le Code de la sécurité sociale<sup>2</sup> régit la composition de la commission et précise les critères sur lesquels elle doit s'appuyer pour rendre ses avis. En particulier, il définit les critères du service médical rendu (SMR)<sup>3</sup> et stipule la nécessité d'évaluer l'amélioration de ce service médical rendu (ASMR) et la population cible du médicament.

Ces composantes de l'avis de la commission, qui en constitueront les principales conclusions, répondent aux 5 questions posées par le décideur, qui sont :

- ce médicament doit-il être pris en charge par la solidarité nationale, à l'hôpital ou en ville ? Oui/Non
- à quel taux doit-on fixer la participation de l'assuré ?
- quelle est sa valeur ajoutée médicale, c'est-à-dire le progrès thérapeutique (ou diagnostique) apporté par le médicament par rapport à l'existant, dans le cadre d'une prise en charge clinique optimale du moment ?
- quel est l'effectif de la population pour laquelle le remboursement est justifié ou le médicament représente une valeur ajoutée ?
- quel est l'impact, voire l'intérêt, de ce médicament pour la santé publique ?

Ces conclusions sont destinées à plusieurs interlocuteurs :

- les acteurs de la décision :
  - le CEPS qui fixe le prix,
  - le directeur général de l'UNCAM qui fixe le taux de prise en charge,
  - le ministre chargé de la santé qui décide *in fine* de la prise en charge ;
- ceux qui sont impliqués dans le bon usage du médicament :
  - le laboratoire exploitant qui le commercialise,
  - le professionnel de santé, en particulier le médecin qui le prescrit et le pharmacien qui le dispense,
  - le malade, le citoyen (dans un cadre de prévention) qui le consomme.

Les missions de la Commission sont de :

- rendre un avis sur les demandes d'inscription et de renouvellement d'inscription des médicaments ;
- réévaluer à son initiative, à tout moment, le service médical rendu des médicaments inscrits sur les listes ;
- établir, pour diffusion, des documents d'information sur les produits de santé (par exemple : synthèses d'avis, fiches de bon usage des médicaments, etc.) ;
- donner un avis sur les documents à propos desquels elle est saisie ;

1. Il y a deux listes : l'une pour les médicaments inscrits au remboursement dans les pharmacies de ville (liste Sécurité sociale) et l'autre pour les médicaments pris en charge à l'hôpital (liste d'agrément aux collectivités).

2. Décret 2004-1398 du 23 décembre 2004 (JO du 26/12/2004)/Articles R. 163-1 à 21 du Code de la sécurité sociale.

3. Article R. 163-3 du Code de la sécurité sociale.

- établir des fiches d'information thérapeutique annexées aux arrêtés d'inscription des médicaments particulièrement coûteux et d'indications précises.

Le service médical rendu par le médicament s'apprécie au regard de 5 critères, explicitement définis par décret, et qui sont :

- l'efficacité et les effets indésirables du médicament ;
- sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles ;
- la gravité de l'affection à laquelle le médicament est destiné ;
- le caractère préventif, curatif ou symptomatique du médicament ;
- l'intérêt pour la santé publique du médicament.

Le SMR doit être apprécié pour chacune des indications cliniques autorisées du médicament. Un SMR insuffisant conduit à un avis défavorable de la commission à la prise en charge du médicament par la solidarité nationale. Un SMR suffisant (important, modéré ou faible) constitue une recommandation à l'inscription sur l'une ou les deux listes des médicaments remboursables et pour le taux de ce remboursement (65, 30, 15 %).

L'avis de la commission doit aussi comporter une appréciation de l'amélioration du service médical rendu, par comparaison aux autres méthodes thérapeutiques disponibles.

## 2.3 Les principaux déterminants de l'évaluation

Les principaux déterminants de l'évaluation sont :

- le malade et sa maladie ;
- les preuves apportées ;
- la quantité d'effet et son intégration dans la stratégie thérapeutique et dans le système de soins.

### 2.3.1 Le malade et sa maladie

La gravité de la maladie ou du symptôme identifié par l'acte diagnostique (pour les médicaments indiqués dans un acte diagnostique) doit être appréciée, ce qui nécessite tout d'abord de connaître la maladie, ses différentes formes cliniques, sa gradation en stades de sévérité, son pronostic (évolution spontanée et avec la meilleure prise en charge thérapeutique).

Ces données sont issues de la littérature scientifique disponible, incluant les recommandations de bonne pratique applicables ou des descriptifs encyclopédiques, ainsi que des avis d'experts.

Le malade est en permanence dans l'esprit de l'évaluateur en tant que personne susceptible de recevoir le médicament, de bénéficier de son efficacité mais aussi d'en subir les conséquences potentiellement négatives, qu'il s'agisse d'effets indésirables ou de contraintes parfois lourdes imposées par l'administration du médicament (ex. geste invasif).

La gravité de la maladie s'apprécie :

- dans toute la population des malades touchés par la maladie ou par sous-groupes ayant des caractéristiques particulières (degré de sévérité différent, marqueur de réponse spécifique, vulnérabilité liée à l'âge, à une insuffisance rénale, à une insuffisance hépatique, etc.) ;
- et selon :
  - la gravité de ses symptômes,
  - la gravité des éventuelles séquelles, y compris un handicap physique ou cognitif,
  - sa progression, spontanée ou sous traitement usuel, en termes de mortalité ou de morbidité.

### 2.3.2 Les preuves apportées

Toutes les allégations relatives au médicament évalué doivent être scientifiquement démontrées. Les données remises par l'entreprise exploitant le médicament sont analysées selon les critères de la médecine fondée sur les preuves (*evidence-based medicine*). Cette instruction, réalisée par le service évaluation des médicaments, aboutit à un projet d'avis soumis à la commission. Cette dernière doit en outre déterminer la fiabilité et la transposabilité des résultats soumis dans le système de soins français.

Les exigences de la commission prennent en compte le contexte inhérent à la maladie et s'adaptent à ce contexte (maladie rare, par exemple). Ainsi, selon le contexte, les résultats d'une méta-analyse d'essais cliniques de bonne qualité méthodologique, d'un essai clinique ou d'une étude observationnelle, conçus et réalisés selon les exigences méthodologiques actuelles, seront d'un niveau de preuve supérieur à une étude de cas et à un simple avis d'expert.

En cas d'études de non-infériorité d'un nouveau médicament par rapport au médicament de référence déjà disponible sur le marché, la commission est très attentive à la méthodologie des études cliniques soumises et en particulier au choix du seuil de non-infériorité choisi.

### 2.3.3 La quantité d'effet et son intégration dans la stratégie thérapeutique et dans le système de soins

La notion de quantité d'effet, élément essentiel de l'appréciation des performances d'un médicament par la commission, ne remet jamais en cause un rapport bénéfice/risque favorable apprécié par les autorités d'enregistrement, seules légitimes en ce domaine. Elle représente la quantité d'efficacité absolue, exprimée préférentiellement en réduction du risque absolu (RRA) d'un critère de morbidité ou de mortalité (critère fiable ayant un sens fort pour le patient), observée et prouvée, résultant des études réalisées avec le médicament. Cette quantité d'effet ne saurait s'abstraire de la notion de pertinence clinique de l'effet observé.

Celle-ci s'apprécie au regard du critère de jugement choisi. Un critère intermédiaire, telle une variable biologique, a moins d'intérêt pour le patient qu'une modification de son handicap ou la réduction de son risque de voir survenir une complication de sa maladie,

y compris une issue fatale. L'ensemble des résultats doit enfin s'intégrer à la maladie, aux modalités de sa prise en charge actuelle (le besoin thérapeutique est-il couvert ?) et à l'organisation du système de soins.

#### 2.4 Quels sont les facteurs\* pouvant conduire à un SMR insuffisant ?

Les facteurs pouvant conduire à un SMR insuffisant sont :

- un niveau d'efficacité très minime, sans pertinence clinique, au regard d'effets indésirables notables, malgré une balance bénéfique, risque favorable ;
- un niveau d'efficacité dont la démonstration (le niveau de preuve) manque de fiabilité ;
- une efficacité démontrée dans une population autre que celle qui correspond à l'autorisation de mise sur le marché ou démontrée dans une population dont la transposabilité à la population effectivement rencontrée n'est pas certaine ;
- une absence de place dans la stratégie thérapeutique des affections visées par ses indications ;
- une indication correspondant à une pathologie, un symptôme à traiter, bénins ou spontanément curables ;
- l'existence d'alternatives thérapeutiques (médicamenteuses ou non) ayant fait la preuve d'une efficacité plus fiable, plus importante ou dont les effets indésirables sont moins graves ; le nouveau médicament étant alors susceptible d'induire une situation de perte de chance pour les patients ;
- des associations fixes de plusieurs principes actifs pour lesquelles l'intérêt n'a pas été démontré, ne figure dans aucune recommandation pour la pratique clinique.

\* Un seul peut suffire par lui-même.

#### 2.5 Quels sont les facteurs pouvant conduire à un SMR suffisant ?

Les facteurs\* pouvant conduire à un SMR suffisant sont :

- une démonstration méthodologiquement fiable d'une efficacité dont la quantité d'effet (exprimée en réduction du risque absolu) est notable pour le patient, venant modifier le pronostic, l'évolution spontanée de la maladie, du symptôme ou, lorsqu'il s'agit d'un médicament intégré à une activité diagnostique, ayant des performances diagnostiques notables ;
- une démonstration d'efficacité réalisée sur un critère clinique de morbi-mortalité (exceptionnellement sur un critère intermédiaire). En cas de traitement d'une maladie mortelle à court ou moyen terme, la commission privilégie la survie globale comme critère de jugement. L'amélioration observée sous traitement par rapport à l'évolution habituelle avec les traitements disponibles est appréciée au regard de la gravité du pronostic de la maladie et de la qualité de vie du patient ;
- des résultats transposables aux conditions réelles d'utilisation du médicament en termes de population ou de sous-population, de critère de jugement, de modalités de prise en charge du malade ;
- une place reconnue du médicament dans la stratégie thérapeutique au regard de la maladie concernée (exemples : un médicament préventif d'une maladie grave ou un médicament de 1<sup>ère</sup> intention mais sans alternative à ce stade de prise en charge) ;
- une maladie grave, mais la seule gravité de la maladie ne permet pas de justifier d'un SMR suffisant, les performances du médicament constituant l'élément essentiel de l'appréciation ;
- un contexte de prise en charge où les alternatives sont peu nombreuses ou même absentes et où le besoin thérapeutique est donc non ou insuffisamment couvert ;
- un médicament sans démonstration de supériorité par rapport à l'existant mais dont la tolérance est supposée meilleure ou dont le mécanisme d'action, différent, laisse présager une efficacité chez les patients non répondeurs ou intolérants aux traitements disponibles.

\* Un seul n'est pas suffisant par lui-même.

#### 2.6 Quelle est la place de l'intérêt de santé publique dans l'appréciation du SMR ?

L'intérêt de santé publique (au stade de la première inscription il s'agit d'un ISP attendu, compte tenu de la modicité des données disponibles) apprécie trois dimensions de la place du médicament dans le système de soins national : le besoin de santé publique, l'impact du médicament sur la santé de la population et son impact sur l'organisation du système de soins. Cet impact est associé au fardeau de la maladie (sa sévérité liée à la population cible) et à la transposabilité des résultats des essais à la population concernée dans le système de soins français.

Seuls un petit nombre de médicaments se voient reconnaître un ISP, lorsqu'ils sont destinés à une population cible numériquement importante ou à un besoin de santé publique identifié et dont les avantages en termes d'impact sur la morbidité ou sur la mortalité ou de modification de l'organisation des soins vont induire une modification de la santé de la population ou de cette organisation. L'appréciation de l'ISP se fait sur des données d'efficacité en pratique réelle, sur des critères directs tels que la mortalité, la morbidité, le handicap évité, la qualité de vie et l'observance, notamment à long terme dans le cadre de maladie chronique. Pour ces médicaments, c'est à l'occasion d'une réévaluation que l'appréciation de l'ISP, mieux documenté que lors de la première inscription, prend toute sa valeur.

#### 2.7 Comment l'ASMR est-elle déterminée ?

L'amélioration du service médical rendu (ASMR) est une évaluation du progrès thérapeutique (ou diagnostique pour un médicament à usage diagnostique) apporté par le nouveau médicament en termes d'efficacité ou de tolérance par rapport aux thérapies existantes ; elle mesure la valeur ajoutée médicale du nouveau médicament et le progrès qu'il apporte dans le contexte thérapeutique du moment. Cette appréciation constitue un instantané dans un environnement évolutif.

Apprécier l'ASMR présuppose qu'un comparateur « pertinent » a été identifié. Ce comparateur peut être un médicament, un dispositif, un acte ou toute autre thérapie (ou méthode diagnostique) non médicamenteuse. Il se situe à la même étape de la stratégie thérapeutique que le nouveau produit.

Le calendrier des développements des médicaments est pris en compte. Si deux médicaments ont été développés dans des temps simultanés (dans les 3 ans environ) ou en chevauchement, l'absence de comparaison directe est acceptée.

Les résultats d'une comparaison directe avec le (ou les) comparateur(s) prennent en considération le caractère clinique du critère et sa pertinence pour le malade, la quantité d'effet et la qualité de la démonstration. En l'absence de comparaison directe, une comparaison indirecte, réalisée sur des bases méthodologiques définies par la HAS<sup>4</sup>, peut être prise en compte. Les comparaisons indirectes qui ne sont pas réalisées selon ce standard sont exclues de l'évaluation.

La non-infériorité démontre l'absence de progrès ; il n'y a pas d'ASMR (niveau V). En cas de supériorité démontrée, l'importance de la différence permet de quantifier l'ASMR en 4 niveaux : mineur (IV), modéré (III), important (II), majeur (I). Le progrès thérapeutique majeur s'entend pour des médicaments qui ont démontré une très notable efficacité sur la mortalité dans la prise en charge d'une maladie grave. L'ASMR mineure, modérée, importante vient qualifier le surcroît d'intérêt clinique en termes d'efficacité ou de tolérance, selon son intensité. Des modalités nouvelles d'administration, de galénique, etc. peuvent être considérées comme un progrès si une conséquence clinique significative en est démontrée. Il est à noter qu'à la date de la soumission des dossiers de demande d'inscription, l'absence de recul permet rarement de se prononcer de manière formelle sur une meilleure tolérance à moyen ou long terme. En cas de doute, c'est l'intérêt du malade qui prime dans l'esprit de la commission.

Le libellé de l'ASMR précise la population ou sous-population de l'indication susceptible de bénéficier de ce progrès et ce sur quoi porte ce progrès : efficacité, tolérance, commodité d'emploi, population dont les caractéristiques sont précisées.

## 2.8 Quelle est la contribution de la commission au bon usage des médicaments ?

Par ses avis, synthèses d'avis et fiches de bon usage, la commission éclaire le prescripteur sur le bon usage du médicament et :

- précise la place du médicament dans la stratégie thérapeutique dans le cadre d'une hiérarchisation et d'une mise en perspective avec les autres moyens déjà disponibles ;
- effectue toute recommandation permettant sa bonne utilisation ;
- alerte, le cas échéant, sur les risques de mésusage et, lors des réévaluations, à partir des données d'utilisation, sur le mésusage constaté ;
- précise la nécessité de restreindre la prescription à certaines catégories de prescripteurs ;
- apprécie si le conditionnement est adapté à une bonne utilisation du médicament ;
- précise si le périmètre de prise en charge doit être restreint par rapport au champ de l'AMM ;
- peut proposer pour le médicament le statut de médicament d'exception ;
- demande à ce que des études soient réalisées afin de suivre le bon usage des médicaments en conditions réelles d'utilisation.

## 2.9 Comment assurer une équité de traitement entre médicaments comparables ?

L'équité dans l'appréciation de médicaments comparables s'appuie sur l'identification des médicaments de la même classe pharmacothérapeutique ou à même visée thérapeutique et la prise en compte des conclusions de leur évaluation antérieure par la commission.

Cependant, le monde du médicament et des alternatives thérapeutiques évoluant en permanence, la prise en compte des conclusions antérieures de la commission pour des médicaments similaires peut ne pas être toujours pertinente et donc retenue.

Dans le cas où l'innovation vient modifier la stratégie thérapeutique, la commission peut décider de réévaluer l'ensemble des médicaments de la même classe ou ayant la même indication.

## 2.10 Comment évaluer les médicaments associés à un test diagnostique ou à un acte ?

Pour certains médicaments la démonstration d'efficacité ou de tolérance ne concerne qu'une sous-population des patients atteints de la maladie ciblée. Cette sous-population est identifiée par un test diagnostique qui devient un préalable nécessaire à la prescription du médicament. L'évaluation du médicament et du test se fait de manière conjointe et l'entreprise exploitant le médicament est invitée à fournir les données permettant d'évaluer le test dans le même temps que celles permettant l'évaluation du médicament. La HAS se prononce alors sur le bien-fondé de la prise en charge du médicament et du test associé. La commission se prononce sur le bien-fondé de la prise en charge du médicament, prenant en considération la manière dont la démonstration d'efficacité a été réalisée dans la sous-population déterminée par le test. Il en est de même lorsque le médicament doit être associé à un acte.

## 2.11 Quel est le champ de la réévaluation pour les renouvellements d'inscription ?

Les médicaments inscrits sur la liste de la Sécurité sociale doivent être réévalués tous les 5 ans. Il ne s'agit pas d'une reconduction systématique. Cette réévaluation porte essentiellement sur le service médical rendu par le médicament, sur la base des données obtenues depuis la précédente évaluation par la commission, mais peut aussi porter sur l'ASMR. Les données des études post-inscription, d'utilisation, de bon usage ou de mésusage sont naturellement prises en considération pour cette réévaluation. Selon les conclusions de cette réévaluation, une nouvelle proposition de maintien ou non sur la liste des médicaments remboursables est faite.

4. Comparaisons indirectes – Méthodes et validité. HAS, novembre 2010.

C'est ainsi que le niveau de SMR peut être remis en cause, suite à l'obsolescence de certains produits face à l'arrivée de nouveaux médicaments constituant un progrès et venant donc modifier les stratégies thérapeutiques. Ne pas tenir compte de ces modifications de la stratégie thérapeutique pourrait induire une perte de chance pour le patient.

Lors d'un renouvellement d'inscription, la commission peut être amenée à réévaluer l'ASMR. Avec un délai suffisant pour apprécier une tolérance meilleure qu'attendue, à moyen ou long terme, cette ASMR peut être évaluée à la hausse. Après l'introduction d'un nouveau médicament d'un intérêt thérapeutique supérieur ou l'absence de confirmation de propriétés particulières cette ASMR peut être réévaluée à la baisse.

Il est à noter que les médicaments inscrits sur la liste des médicaments agréés aux seules collectivités n'entrent pas dans ces réévaluations quinquennales mais peuvent faire l'objet d'une réévaluation de médicaments de la même classe pharmaco-thérapeutique ou ayant la même indication.

## 2.12 Comment la commission soutient-elle l'innovation ?

La reconnaissance d'un progrès (majeur, important, modéré) est une reconnaissance en soi de l'innovation. A l'issue de l'évaluation réalisée, le CEPS, sur la base de l'avis de la commission, fixe par convention le prix du médicament. Toute ASMR de niveau I à III autorise un dépôt de prix européen.

En cas de médicament présumé innovant tel que défini par le règlement intérieur de la commission, l'instruction et l'évaluation sont accélérées par un dépôt de dossier auprès du service évaluation des médicaments avant l'octroi de l'AMM et le démarrage d'une instruction anticipée. Le bureau de la commission se prononce sur le caractère présumé innovant ou non d'un médicament, selon que le médicament remplit ou non les critères prédéfinis qui sont :

- une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie ;
- susceptible d'apporter un progrès cliniquement pertinent par rapport aux moyens disponibles ;
- et qui répond à un besoin non ou insuffisamment couvert.

## 2.13 Estimation de la population cible

Une des missions de la commission consiste à estimer la population cible du médicament susceptible de prise en charge. Cette détermination permet de prévoir les volumes de prescriptions justifiés. À noter que, dans certains cas, la commission peut délimiter un périmètre de remboursement plus restreint que celui de l'indication de l'AMM.

La détermination de la population cible est fondée sur :

- les données épidémiologiques (issues des observatoires, registres, bases de données de prescription, d'activité hospitalière ou de remboursement, le nombre de patients en affection de longue durée, la littérature scientifique, etc.) disponibles portant sur la maladie et les effets des traitements existants ;
- un raisonnement conduisant, par étape, à la population justiciable d'un traitement, en termes de remboursement.

## 2.14 Les demandes d'études post-inscription

Au moment où elle rend son avis, la commission identifie parfois une incertitude sur les conséquences à court ou à long terme de l'introduction du médicament sur la santé de la population. En vertu de l'article R. 163-18 du CSS, la commission peut alors demander le recueil de données complémentaires sous la forme d'une étude post-inscription. Celle-ci vise à collecter des informations pragmatiques, essentielles pour réduire l'incertitude initiale et permettre une réévaluation pertinente, tant sur les aspects cliniques que sur les aspects collectifs.

Ces études ont souvent pour objectif de documenter, dans le cadre des réévaluations quinquennales ou plus précocement si besoin, en situation réelle d'utilisation, tout ou partie des éléments suivants : conditions de mises sous traitement, populations réellement traitées, durées de traitement, observance, bénéfices des traitements, impact du traitement sur les stratégies thérapeutiques, sur l'organisation des soins, etc.

Ces demandes d'études sont mentionnées dans les avis de la CT et reprises dans la convention signée entre le Comité économique des produits de santé (CEPS) et l'industriel. Les conditions de réalisation de ces études sont prévues dans les accords-cadres signés par le CEPS avec les Entreprises du médicament (LEEM) et un comité de suivi CEPS/HAS vient maintenant établir une coordination dans leur suivi.

Les méthodes à utiliser pour mettre en œuvre ces études sont détaillées dans « Les études post-inscription sur les technologies de santé (médicaments, dispositifs médicaux et actes) - Principes et méthodes » HAS, novembre 2011<sup>5</sup>.

## 2.15 Caractère indépendant, transparent et impartial des avis de la commission

Comme toutes les instances de la HAS, la commission de la transparence se doit d'assurer le caractère indépendant, transparent et impartial de ses avis.

Elle se compose ainsi de praticiens dont les liens d'intérêts avec les entreprises pharmaceutiques sont peu nombreux. Le principe appliqué est que les membres ayant des liens avec le laboratoire exploitant le médicament évalué ou avec ceux exploitant ses concurrents ne participent ni aux débats ni aux votes. Le principe retenu est celui de : « zéro lien » avec le sujet traité.

5. [www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/etudes\\_post\\_inscription\\_technologies\\_sante.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/etudes_post_inscription_technologies_sante.pdf).

*Les membres de la commission et toute personne lui apportant son concours sont tenus de se conformer aux dispositions de la charte et du guide de déclaration d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS ([www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_522970/deontologie-et-independance](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_522970/deontologie-et-independance)).*

Les mêmes règles s'appliquent aux experts apportant leur concours à la commission, sauf dans le cas exceptionnel des maladies ou indications rares ; les responsables de centres de référence, seuls à même de bien connaître ces maladies et leurs traitements, sont alors sollicités.

L'instruction des dossiers par un service de la HAS sans lien avec les entreprises pharmaceutiques assure l'exposé des données disponibles sans biais de lecture.

Les avis et leur synthèse, les points principaux des débats de la commission sont publiés systématiquement sur le site de la HAS, ce qui assure la transparence de cette évaluation et de ses conclusions.

## Données d'activité 2013

En 2013, l'activité de la commission s'est répartie entre :

**1) une activité non programmée, qui a constitué la majorité de ses avis** et correspond aux demandes soumises à la commission par les entreprises pharmaceutiques, sans que le calendrier en soit prévisible, pour solliciter une inscription, un renouvellement d'inscription, une réévaluation, une prise de connaissance des modifications des conditions d'inscription voire une radiation de leurs spécialités ;

**2) une réponse aux saisines des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale** qui ont concerné en 2013 diverses spécialités pharmaceutiques ;

**3) une activité programmée correspondant aux autosaisines de la commission et aux évaluations prévues dans le cadre du programme de travail de la HAS**, répondant ainsi à sa mission de gestion dynamique du panier de biens et de services remboursables eu égard à l'évolution du contexte scientifique et médical, aux nouveautés, innovations substantielles survenues ou informations venant modifier la prise en charge des malades.

Par ailleurs, **la commission a assumé sa mission d'élaboration de documents d'information sur le bon usage des médicaments**. Ces informations, accessibles à tous par le site Internet de la HAS, sont essentiellement destinées aux professionnels de santé, afin de leur permettre de prendre connaissance de manière synthétique, rapide et en temps réel, des principales conclusions de la commission. Ces conclusions, délivrées sous la forme de synthèses d'avis et de fiches bon usage du médicament, visent à éclairer le professionnel de santé sur l'opportunité de prescrire ou non un médicament à son malade.

### 1. Activité non programmée

#### 1.1 Demandes déposées par les entreprises pharmaceutiques

*Cette partie concerne les demandes déposées et enregistrées entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 décembre 2013. Elles peuvent ne pas avoir encore fait l'objet d'un examen par la commission au 31 décembre 2013. Dans ce cas, l'avis produit ne sera présenté que dans le compte rendu d'activité de 2014.*

Les entreprises pharmaceutiques qui souhaitent voir les médicaments qu'elles exploitent inscrits ou maintenus sur la liste des médicaments remboursables ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, ou radiés de ces listes, doivent soumettre leur demande à la commission de la transparence en déposant au service évaluation des médicaments de la Haute Autorité de santé un dossier qui inclut la demande et sa justification scientifique.

Le service évaluation des médicaments s'assure de la recevabilité administrative, réglementaire et scientifique du dossier en vérifiant que toutes les données nécessaires à l'évaluation du SMR, de l'ASMR et de la population cible sont bien présentes.

Comme le précise le Code de la sécurité sociale (Art. R. 163-9), si les éléments d'appréciation communiqués par l'entreprise qui exploite le médicament sont insuffisants, la commission peut notifier au demandeur les renseignements complémentaires qui sont exigés et suspendre les délais d'instruction jusqu'à réception des informations demandées.

La commission se prononce principalement sur les demandes :

- d'inscription ;
- de renouvellement d'inscription ;
- de modification des conditions d'inscription (notamment inscription dans une extension d'indication) ;
- de radiation des spécialités.

Elle peut également être saisie par le ministre chargé de la santé et de la sécurité sociale ou le Collège de la HAS, en matière d'évaluation du SMR des médicaments et sur les conditions de prescription ou d'emploi de ceux-ci.

Enfin, la commission peut, de sa propre initiative, décider de réévaluer des médicaments déjà inscrits, notamment si des innovations sont venues modifier les stratégies de prise en charge d'une maladie, d'un symptôme ou d'une stratégie diagnostique ou préventive. Pour chaque dossier déposé, le chef du service évaluation des médicaments désigne un chef de projet (médecin ou pharmacien), membre des services de la HAS. Celui-ci rassemble l'ensemble des données disponibles nécessaires, en particulier les données bibliographiques, pour préparer l'avis de la commission, et ce en complément de celles présentées dans le dossier déposé par le demandeur. Il en effectue la synthèse et l'analyse scientifique.

Le service évaluation des médicaments a enregistré 761 demandes en 2013 *versus* 728 en 2012, déclinées ci-dessous selon les types de demandes.

Tableau 1. Répartition entre les différents types de demandes déposées en 2013

Demandes déposées	Nombre de dossiers en 2013	Pour rappel 2012
Première inscription	209	202
Inscription dans une extension d'indication	48	37
Renouvellement d'inscription	264	266
Modification des conditions d'inscription	45	70
Radiation	92	62
Modification administrative	35	31
Saisine	10	15
Nouvel examen suite au dépôt de nouvelles données	2	3
Réévaluation du SMR ou de l'ASMR	56	41
Autre demande	0	1
<b>TOTAL</b>	<b>761</b>	<b>728</b>

La quantité de dossiers déposés et le profil de ceux-ci ont été comparables entre 2012 et 2013. Les inscriptions représentent environ un tiers des demandes (27 % en 2013 *versus* 28 % en 2012) et les renouvellements d'inscription un autre tiers (35 % en 2013 *versus* 37 % en 2012).

## 1.2 Examen des demandes par la commission de la transparence

*Cette partie reflète l'activité effective de la commission en 2013, puisqu'elle porte sur des demandes examinées par la commission au cours de l'année. Ces demandes peuvent avoir été enregistrées avant 2013 ou leur instruction peut avoir été achevée après le 31 décembre 2013.*

La commission se réunit un mercredi sur deux, toute la journée, dans les locaux de la Haute Autorité de santé.

L'usage est de commencer la séance par des points d'information générale ou d'actualité puis de procéder :

- à l'adoption des projets d'avis des médicaments examinés à la séance précédente ;
- à l'approbation du compte rendu de la séance précédente ;
- à l'examen des demandes prévues à l'ordre du jour.

→ **La commission s'est réunie à 22 reprises au cours de l'année 2013, elle a examiné 671 demandes.**

Tableau 2. Répartition entre les différents types de demandes examinées en 2013

Demandes examinées	Nombre de dossiers
Première inscription	195
Inscription dans une extension d'indication	37
Renouvellement d'inscription	256
Modification des conditions d'inscription	34
Radiation	78
Modification administrative	30
Nouvel examen suite au dépôt de nouvelles données	1
Réévaluation du SMR ou de l'ASMR	30
Saisine	9
Autre	1
<b>TOTAL</b>	<b>671</b>

Tableau 3. Nombre de dossiers examinés par séance depuis 2005

Année	Total	Nombre / séance
2005 (24 séances)	692	29
2006 (24 séances)	1 134	47
2007 (22 séances)	946	43
2008 (21 séances)	663	32
2009 (22 séances)	651	30
2010 (21 séances)	820	39
2011 (24 séances)	1 078	45
2012 (22 séances)	851	39
<b>2013 (22 séances)</b>	<b>671</b>	<b>31</b>

Au 31 décembre 2013, 541 demandes étaient en cours d'instruction.

Lorsque le dossier nécessite une expertise particulière : maladie rare, maladie ou évolution naturelle de la maladie encore mal décrites dans la littérature, place d'un produit dans la stratégie thérapeutique, question de méthodologie, identification difficile des comparateurs, population cible pour laquelle les données épidémiologiques ne sont pas disponibles, la commission fait appel à une expertise extérieure.

Les experts sollicités, après avoir décliné leurs éventuels liens d'intérêts, font état de leur analyse et répondent aux questions de la commission. S'ils ne peuvent être présents lors des réunions de la commission, leur rapport est lu par les chefs de projet du service évaluation des médicaments.

Cependant, ils n'assistent ni aux débats, ni aux votes de la commission.

→ **Au cours de l'année 2013, 86 expertises ont été sollicitées et 41 présentées en séance par l'expert.**

### 1.3 Avis rendus

*Cette partie présente les avis rendus par la commission en 2013. Les données présentées peuvent correspondre à des demandes déposées avant 2013 ou dont l'instruction a débuté avant le 1<sup>er</sup> janvier 2013. Les avis dont l'adoption ou la phase contradictoire était en cours au 31 décembre 2013 n'ont pas été comptabilisés dans ce bilan.*

Après avoir entendu la présentation du dossier faite par les chefs de projet du service évaluation des médicaments et les rapports des experts, la commission débat puis vote afin de qualifier le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) du médicament examiné.

À partir des données obtenues, de la teneur des débats et des conclusions provisoires de la commission, les chefs de projet du service évaluation des médicaments rédigent un projet d'avis qui est revu pour adoption lors de la réunion suivante de la commission. Ce projet d'avis est envoyé à l'entreprise pharmaceutique et commence alors la phase contradictoire au cours de laquelle l'entreprise pharmaceutique peut faire des observations écrites ou demander à être entendue par la commission. Dans ce dernier cas, le service évaluation des médicaments fixe une date selon les modalités définies dans le règlement intérieur de la commission. À l'issue de la phase contradictoire, après audition s'il y a lieu, l'avis est définitif et adressé au CEPS, à l'UNCAM, à la DGS, à la DSS, à l'entreprise pharmaceutique. Il est publié sur le site Internet de la HAS.

→ **En 2013, la commission de la transparence a rendu 620 avis.**

Tableau 4. Avis rendus en 2013 selon les différents types de demandes

Avis selon les demandes de	Nombre de dossiers	Rappel 2012
Première inscription	169	216
Inscription dans une extension d'indication	31	32
Renouvellement d'inscription	241	342
Modification des conditions d'inscription	32	67
Modification administrative	30	25
Radiation	80	69
Nouvel examen suite au dépôt de nouvelles données	1	1
Réévaluation du SMR ou de l'ASMR	27	42
Saisines	8	75
Autre demande	1	1
<b>TOTAL</b>	<b>620</b>	<b>870</b>

## 1.4 Inscriptions et extensions d'indications

*Cette partie porte exclusivement sur les avis définitifs, c'est-à-dire envoyés aux décideurs en 2013.*

### 1.4.1 Premières inscriptions

Parmi les 620 avis rendus en 2013, 169 (27 %) ont concerné des demandes de première inscription d'un médicament.

#### ► Service médical rendu

Lorsque le médicament a un SMR suffisant (important, modéré ou faible) il peut être inscrit sur les listes des médicaments remboursables (en pharmacie de ville) ou pris en charge à l'hôpital.

En outre, comme le SMR est apprécié indication par indication, si un médicament a plusieurs indications, il peut avoir des SMR différents. Le nombre de SMR attribués chaque année est donc supérieur au nombre d'avis rendus. En 2013, 15 avis ont comporté plusieurs niveaux de SMR.

Lorsque le SMR d'un médicament est déclaré insuffisant dans toutes ses indications, cela signifie qu'il ne peut être pris en charge par la solidarité nationale. Dans ce cas, la commission donne un avis défavorable à son inscription. Sur les 169 demandes d'inscription ayant fait l'objet d'un avis définitif, la commission s'est prononcée pour un SMR insuffisant dans toutes les indications de 5 médicaments auxquels s'ajoutent 4 projets d'avis ayant fait l'objet d'un retrait par la firme.

**Ainsi, en 2013, 9 médicaments (5,2 %) se sont vu attribuer un avis défavorable à l'inscription par la commission de la transparence en raison d'un SMR insuffisant dans toutes leurs indications (versus 17, soit 7,7 %, en 2012).**

Par ailleurs, 7 autres médicaments se sont vu attribuer un **SMR insuffisant dans une partie de leurs indications.**

Tableau 5. Nombre de SMR pour tout ou partie des indications en première inscription (toutes procédures)

SMR	Nombre de SMR
Important	149
Modéré	16
Faible	3
Insuffisant	12
Commentaire/non précisé	4
<b>TOTAL</b>	<b>184</b>

Si un médicament a plusieurs indications avec le même SMR, celui-ci n'est comptabilisé qu'une fois. S'il possède des SMR différents, ils sont comptabilisés une fois dans chaque catégorie concernée. En 2013, 15 avis ont comporté 2 SMR différents, ce qui explique que le nombre de SMR formulés (184) soit plus élevé que le nombre d'avis rendus (169).

### ► Amélioration du service médical rendu

En 2013, la Commission a reconnu pour tout ou partie de leurs indications :

- une ASMR majeure (I) à 1 médicament ;

Tableau 6. Médicament examiné pour une première inscription ayant reçu une ASMR I

Médicament	Indication/domaine thérapeutique
NIMENRIX*	Immunisation active des sujets à partir de 12 mois contre les maladies méningococciques invasives dues aux <i>Neisseria meningitidis</i> des groupes A, C, W135 et Y.

\* ASMR I octroyée compte tenu de l'absence d'alternative thérapeutique disposant d'une AMM pour les sérogroupes A, W135 et Y dans la tranche d'âge 12-23 mois, chez les enfants de 2 ans et plus, les adolescents et les adultes, l'ASMR est de niveau V.

- aucune ASMR importante (II) ;
- une ASMR modérée (III) à 8 médicaments ;

Tableau 7. Médicaments examinés pour une première inscription ayant reçu une ASMR III

Médicament	Indication/domaine thérapeutique
JAKAVI	Splénomégalie ou symptômes liés à la maladie chez l'adulte atteint de myélofibrose primitive, secondaire à la maladie de Vaquez ou à la thrombocytemie essentielle.
PREZISTA, suspension buvable*	Infection par le VIH-1 chez des patients adultes ainsi que chez la population pédiatrique prétraitée par des ARV, à partir de l'âge de 3 ans et pesant au moins 15 kg.
ADCETRIS	Lymphome hodgkinien CD30 positif récidivant ou réfractaire chez l'adulte après greffe ou au moins deux traitements antérieurs. Lymphome anaplasique à grandes cellules systémique récidivant ou réfractaire chez l'adulte.
XALKORI	Traitement des patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur pour un cancer du poumon non à petites cellules <i>anaplastic lymphoma kinase</i> positif et avancé.
PERJETA	Traitement des adultes atteints d'un cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résécable HER2 positif, n'ayant pas reçu au préalable de traitement anti-HER2 ou de chimiothérapie pour leur maladie métastatique.
INTELENCE 25 mg*	Infection par le VIH-1 chez des patients prétraités par des antirétroviraux âgés de 6 à 18 ans en association.
ISENTRESS 25 mg et 100 mg*	En association, traitement de l'infection par le VIH-1, chez des patients adolescents et enfants à partir de 2 ans.
XTANDI	Cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel.

\* Pour ces 3 médicaments, l'ASMR III a été associée à une ASMR V.

Pour PREZISTA : ASMR III chez les enfants âgés de 3 à 6 ans et pesant au moins 15 kg et ASMR V chez les enfants de plus de 6 ans, adolescents prétraités et adultes. Pour INTELENCE : ASMR III chez les enfants et adolescents prétraités âgés de 6 à < 18 ans porteurs de souches virales présentant des mutations de résistance et ASMR V chez les patients prétraités sans mutations de résistance. Pour ISENTRESS : ASMR III chez les enfants et adolescents prétraités âgés de 2 à < 18 ans ayant une résistance confirmée et ASMR V chez les adolescents et enfants à partir de 2 ans naïfs de traitement.

- une ASMR mineure (IV) à 10 médicaments.

Tableau 8. Médicaments examinés pour une première inscription ayant reçu une ASMR IV

Médicament	Indication/domaine thérapeutique
VOTRIENT	Traitement des adultes présentant des sous-types histologiques spécifiques de sarcome des tissus mous avancé, qui ont été préalablement traités par chimiothérapie au stade métastatique ou qui ont progressé dans les 12 mois suivant un traitement (néo) adjuvant.
ZINFORO*	Infections compliquées de la peau et des tissus mous.
INLYTA*	Traitement des adultes atteints de cancer du rein avancé après échec d'un traitement antérieur par sunitinib ou cytokine.
APROKAM	Antibioprophylaxie des endophtalmies postopératoires après une chirurgie de la cataracte.
DACOGEN	Traitement des adultes âgés de 65 ans et plus atteints d'une leucémie aiguë myéloïde nouvellement diagnostiquée, de novo ou secondaire, et non candidats à une chimiothérapie d'induction standard.
EFFALA	Dispositifs à usage unique pour le traitement des kératoses actiniques légères du visage et du cuir chevelu dont le diamètre n'excède pas 1,8 cm.
ILUVIEN	Baisse d'acuité visuelle associée à l'œdème maculaire diabétique chronique lorsque la réponse aux traitements disponibles est jugée insuffisante.
NEUPRO 1 et 3 mg/24 h*	Traitement symptomatique du syndrome des jambes sans repos idiopathique d'intensité modérée à sévère chez l'adulte.
JETREA*	Traitement de la traction vitréo-maculaire, notamment lorsqu'elle est associée à un trou maculaire d'un diamètre inférieur ou égal à 400 microns.
SELINCRO	Réduction la consommation d'alcool chez les adultes ayant une dépendance à l'alcool avec une consommation d'alcool à risque élevé, ne présentant pas de symptômes physiques de sevrage et ne nécessitant pas un sevrage immédiat.

\* Pour ZINFORO : l'autre indication « Pneumonies communautaires » s'est vu reconnaître un SMR insuffisant par la commission.

\* Pour INLYTA : la Commission a complété son ASMR IV en termes d'efficacité par rapport à NEXAVAR (sorafénib) dans le traitement du cancer du rein avancé en deuxième ligne par un commentaire précisant que dans la mesure où NEXAVAR ne dispose d'une AMM qu'après échec des cytokines, la Commission souligne l'absence de donnée comparative versus les alternatives disponibles en deuxième ligne ayant une AMM chez les patients en échec d'un traitement antérieur par sunitinib, en particulier l'AFINITOR. Par conséquent, la Commission ne peut quantifier l'apport thérapeutique d'INLYTA dans la stratégie thérapeutique actuelle, c'est-à-dire en deuxième ligne après échec du sunitinib.

\* Pour NEUPRO : la commission considère que le service médical rendu par NEUPRO est modéré et l'ASMR est de IV dans le syndrome des jambes sans repos idiopathique mais seulement au stade très sévère et insuffisant dans les autres cas.

\* Pour JETREA : le SMR a été reconnu comme insuffisant, en l'absence de données cliniques, en cas de traction vitréo-maculaire isolée ou associée à un trou maculaire  $\leq 400 \mu\text{m}$  et dont la symptomatologie nécessite d'emblée une vitrectomie. L'ASMR IV a été octroyée dans la prise en charge d'une sous-population de l'AMM représentée par les patients atteints d'une traction vitréo-maculaire isolée ou associée à un trou maculaire d'un diamètre inférieur ou égal à  $400 \mu\text{m}$  et pour lesquels la symptomatologie ne nécessite pas le recours d'emblée à une vitrectomie.

Tableau 9. Récapitulatif du nombre d'ASMR pour tout ou partie des indications en première inscription (toutes procédures)

Niveau d'ASMR	Nombre d'ASMR
I	1
II	0
III	8
IV	10
V	148
Commentaire	2
<b>TOTAL</b>	<b>169</b>

Tableau 10. Récapitulatif du nombre d'ASMR I, II et III attribuées depuis 2008 pour tout ou partie des indications en première inscription (toutes procédures)

Niveau d'ASMR	2008	2009	2010	2011	2012	2013
I	1	5	2	1	0	1
II	4	4	2	0	3	0
III	3	3	9	1	5	8
<b>TOTAL</b>	<b>8</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>2</b>	<b>8</b>	<b>9</b>

#### 1.4.2 Inscriptions dans une extension d'indication

Lorsque l'AMM autorise une extension d'indication pour un médicament et si l'entreprise pharmaceutique qui l'exploite souhaite que celle-ci soit remboursable, une demande doit être faite auprès de la commission.

En 2013, la commission a rendu 31 avis portant sur des demandes d'inscription dans une extension d'indication.

##### ► Service médical rendu

Tableau 11. Nombre de SMR pour les inscriptions dans une extension d'indication

Niveau de SMR	Nombre de SMR
Important	27
Modéré	1
Faible	3
Insuffisant	3
Commentaire/non précisé	0
<b>TOTAL</b>	<b>34</b>

\* Le SMR étant attribué indication par indication, un même avis peut contenir plusieurs SMR différents. Ce fut le cas pour 3 avis rendus en 2013.

Pour 3 de ces médicaments, le SMR insuffisant n'a concerné qu'une partie de la(des) nouvelle(s) indication(s).

##### ► Amélioration du service médical rendu

Pour ces extensions d'indication, en 2013, la commission a reconnu pour tout ou partie de leurs indications :

- aucune ASMR majeure (I) ;
- une ASMR importante (II) à 2 médicaments ;

Tableau 12. Médicaments examinés pour une inscription dans une extension d'indication ayant reçu une ASMR II

Médicament	Indication/domaine thérapeutique
HUMIRA	Spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante.
REMICADE	Rectocolite hémorragique active sévère chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

- une ASMR modérée (III) à 4 médicaments ;

Tableau 13. Médicaments examinés pour une inscription dans une extension d'indication ayant reçu une ASMR III

Médicament	Indication / domaine thérapeutique
PREZISTA 75 mg – 150 mg – 300 mg – 600 mg	Infection par le VIH-1 chez la population pédiatrique prétraitée à partir de l'âge de 3 ans et pesant au moins 15 kg.
VOTUBIA	Angiomyolipome rénal associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville présentant un risque de complications mais ne nécessitant pas d'intervention chirurgicale immédiate.
INTELENCE 100 mg – 200 mg*	En association, traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes prétraités et chez les enfants et adolescents à partir de 6 ans.
ISENTRESS 400 mg*	En association, traitement de l'infection par le VIH-1 chez des patients adolescents et enfants à partir de 2 ans.

\* Pour INTELENCE : ASMR III chez les patients porteurs de souches virales présentant des mutations de résistance et ASMR V chez les patients prétraités sans mutations de résistance. Pour ISENTRESS : ASMR III en association à un traitement antirétroviral dans une population limitée aux enfants et adolescents prétraités âgés de 2 à < 18 ans ayant une résistance et ASMR V chez les adolescents et enfants à partir de 2 ans nés de traitement.

- une ASMR mineure (IV) à 8 médicaments.

Tableau 14. Médicaments examinés pour une inscription dans une extension d'indication ayant reçu une ASMR IV

Médicament	Indication / domaine thérapeutique
PREVENAR 13	Prévention des infections invasives à <i>Streptococcus pneumoniae</i> chez les adultes âgés de 50 ans et plus.
INOMAX	Poussées d'hypertension artérielle pulmonaire péri et postopératoires dans le cadre de la chirurgie cardiaque chez l'adulte et les nouveau-nés, nourrissons, enfants et adolescents âgés de 0 à 17 ans.
CERTICAN	Prévention du rejet d'organe chez les patients recevant une transplantation hépatique.
NEUPRO 2 mg/24 h*	Traitement symptomatique du syndrome des jambes sans repos idiopathique d'intensité modérée à sévère chez l'adulte.
ZYTIGA	Cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée.
VIREAD 245 mg*	Traitement des adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans atteints d'hépatite B chronique présentant une maladie hépatique compensée avec mise en évidence d'une maladie en phase immunitaire active.
KINOX	Poussées d'hypertension artérielle pulmonaire péri et postopératoires dans le cadre de la chirurgie cardiaque, chez l'adulte et les nouveau-nés, nourrissons, enfants et adolescents âgés de 0 à 17 ans.
ABILIFY	Épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus.

\* Pour NEUPRO : la commission considère que le service médical rendu par NEUPRO est modéré et l'ASMR est de IV dans le syndrome des jambes sans repos idiopathique mais seulement au stade très sévère et insuffisant dans les autres cas. Pour VIREAD : ASMR IV dans l'hépatite B et V dans le VIH-1.

Tableau 15. Récapitulatif du nombre d'ASMR pour tout ou partie des indications en inscription dans une nouvelle indication (toutes procédures)

Niveau d'ASMR	Nombre d'ASMR
I	0
II	2
III	4
IV	8
V	19
Commentaire	1
<b>TOTAL</b>	<b>34</b>

Tableau 16. Récapitulatif du nombre d'ASMR I, II et III attribuées depuis 2008 pour tout ou partie des indications en inscription dans une nouvelle indication (toutes procédures)

Niveau d'ASMR	2008	2009	2010	2011	2012	2013
I	1	0	0	0	0	0
II	1	1	0	0	3	2
III	0	5	1	1	5	4
<b>TOTAL</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>8</b>	<b>6</b>

### 1.5 Renouvellements d'inscription

L'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités (médicaments pris en charge à l'hôpital) est valable sans limitation de durée, celle sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (médicaments remboursés en pharmacie de ville) n'est valable que pour une durée de 5 ans, renouvelable. Les entreprises pharmaceutiques sont donc tenues de déposer régulièrement auprès de la commission une demande de renouvellement de l'inscription sur cette liste des médicaments qu'elles exploitent.

À cette occasion, la commission se prononce sur le maintien ou la modification du service médical rendu des spécialités concernées en prenant en compte à la fois des nouvelles données d'efficacité et de tolérance disponibles et des données acquises, les évolutions des pratiques concernant les pathologies et les stratégies thérapeutiques des indications concernées.

Par son activité de veille permanente et par le biais des échanges réguliers avec ses partenaires institutionnels (Afssaps, devenue ANSM, EMA, IQWIG, NICE, FDA, etc.), le service évaluation des médicaments identifie puis analyse la portée de ces informations nouvelles.

Ainsi, en 2013, la commission a rendu 241 avis répondant à une demande de renouvellement d'inscription. Dans la majorité des cas, les données analysées issues du dossier déposé par l'industriel ou les recherches documentaires ont justifié le maintien du niveau de SMR attribué précédemment par la commission.

Lorsque la commission estime que son appréciation du SMR d'un médicament doit être modifiée, ce peut être suite à :

- une absence de confirmation, en conditions usuelles d'utilisation, des résultats obtenus dans les essais cliniques ;
- une modification de l'appréciation des performances au regard des conditions réelles d'utilisation ;
- la prise en compte de médicaments nouvellement entrés dans la pharmacopée et ayant des performances supérieures ;
- de nouvelles données concernant une mauvaise tolérance ;
- une modification de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique.

Par ailleurs, à l'occasion de sa demande de renouvellement d'inscription mais aussi à tout moment de la vie de son produit, l'entreprise pharmaceutique peut, si elle considère disposer de données suffisamment pertinentes, demander la réévaluation de son ASMR.

### 1.6 Délai de traitement des demandes

Le Code de la sécurité sociale dispose dans son article R. 163-9 que :

« I. - Les décisions relatives à l'inscription du médicament sur la liste prévue au premier alinéa de l'article L. 162-17, à la fixation du prix du médicament selon les modalités prévues à l'article L. 162-16-4 et à la fixation de la participation de l'assuré dans les conditions prévues à l'article L. 322-2 sont prises et communiquées à l'entreprise pharmaceutique dans un délai de cent quatre-vingts jours à compter de la réception par le ministre chargé de la sécurité sociale de la demande mentionnée à l'article R. 163-8. Elles sont publiées simultanément au Journal officiel dans ce délai.

La décision relative à l'inscription du médicament sur la liste prévue à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique, lorsque l'entreprise pharmaceutique n'a pas demandé de l'inscrire simultanément sur la liste prévue au premier alinéa de l'article L. 162-17, doit être prise et notifiée à l'entreprise pharmaceutique dans un délai de quatre-vingt-dix jours à compter de la réception de la demande,

telle que prévue à l'article R. 163-8, par le ministre chargé de la sécurité sociale. L'inscription du médicament sur cette liste est publiée au Journal officiel dans ce délai. »

En 2013, le délai moyen de traitement des demandes de première inscription a été de 102 jours, le délai médian de 85 jours. Cinquante-trois pour cent de ces demandes ont été traitées en moins de 90 jours.

## 1.7 Auditions en période contradictoire

*Cette partie porte sur les phases contradictoires des avis transmis aux ministres en 2013. L'audition ou l'examen des observations écrites de l'entreprise pharmaceutique peut avoir eu lieu en 2012.*

Lors de l'audition qu'elle a sollicitée dans le cadre de la phase contradictoire, l'entreprise pharmaceutique dispose de 15 minutes pour exposer ses arguments portant sur ses principaux points de désaccord avec l'appréciation de la commission. Ces points portent le plus souvent sur les niveaux et libellés de SMR et d'ASMR ou sur l'estimation de la population cible. L'entreprise pharmaceutique peut se faire accompagner d'experts de son choix, qui se différencient des experts choisis par la commission. Pour ces auditions, les entreprises pharmaceutiques transmettent au préalable, au service évaluation des médicaments toutes les observations écrites qu'elles souhaitent faire.

À l'issue de l'audition, la commission délibère à nouveau, tenant compte, le cas échéant, des arguments et éclairages présentés par l'entreprise pharmaceutique, puis vote. Son avis définitif est alors communiqué à l'entreprise pharmaceutique qui dispose de 8 jours calendaires pour signaler exclusivement les éventuelles erreurs matérielles.

En 2013, les entreprises ont sollicité une audition pour 40 avis.

Tableau 17. Motif d'examen par la commission pour les avis ayant fait l'objet d'une audition

Demande	Nombre de dossiers
Première inscription	20*
Inscription dans une extension d'indication	4*
Renouvellement d'inscription	2
Réévaluation du SMR ou de l'ASMR à l'initiative de la commission/HAS ou des laboratoires ou suite à une saisine	15

\* Une audition a été sollicitée pour un avis qui répondait à deux demandes : première inscription pour une présentation pharmaceutique de la spécialité concernée et extension d'indication pour une autre présentation, soit 41 dossiers pour 40 avis.

### ► Détail des modifications de SMR ou d'ASMR apportées

Toutes les auditions sollicitées en 2013 concernaient soit le SMR soit l'ASMR. Les conclusions relatives au SMR ou à l'ASMR ont été maintenues dans 30 cas et modifiées dans 10 cas pour au moins une indication.

Tableau 18. Modifications de SMR ou d'ASMR apportées suite à une audition

Critère	Modification
SMR	SMR faible → SMR modéré (pour 3 avis) SMR insuffisant → SMR faible (pour 2 avis) SMR insuffisant → SMR important (pour 1 avis)
ASMR	ASMR V → ASMR IV (pour 2 avis) ASMR inchangée mais modification des comparateurs (pour 2 avis)

Par ailleurs, peuvent être soumises à la commission les observations écrites des laboratoires portant sur le SMR, l'ASMR ou la population cible puisque le bureau de la commission n'a pas délégué d'action sur ces aspects. Cela a été le cas pour 3 avis en 2013.

## 1.8 Auditions avant décision de radiation du ministre

Après que l'avis définitif a été transmis au ministre chargé de la santé et de la sécurité sociale et que l'UNCAM en a été informée, l'article R.163-13 du Code de la sécurité sociale dispose que :

« I.-Le ministre chargé de la sécurité sociale et le ministre chargé de la santé informent l'entreprise pharmaceutique qui exploite le médicament de leur intention de radier un médicament des listes prévues au premier alinéa de l'article L. 162-17 du présent code et à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique. L'Union nationale des caisses d'assurance maladie est également informée de cette intention.

Le directeur général de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie informe l'entreprise pharmaceutique qui exploite un médicament inscrit sur la liste prévue au premier alinéa de l'article L. 162-17 de son intention de modifier le taux de participation de l'assuré aux frais d'acquisition de ce médicament lorsque cette modification résulte d'un changement dans l'appréciation du niveau de service médical rendu par le produit. Le ministre chargé de la sécurité sociale, le ministre chargé de la santé et le comité économique des produits de santé sont également informés de cette intention.

**Dans les deux cas, l'entreprise pharmaceutique qui exploite le médicament peut présenter des observations écrites ou demander à être entendue par la commission prévue à l'article R. 163-15, dans le mois suivant réception de cette information. »**

Dans ces cas, la commission se prononce sur le bien-fondé de la radiation ou du changement de taux de participation de l'assuré.

En 2013, ce droit a été exercé par une entreprise et ce contre l'intention du ministre de radier. Suite à cette audition, la commission a maintenu ses conclusions initiales.

## 1.9 Demandes retirées par les entreprises

L'entreprise pharmaceutique peut demander à tout moment le retrait de sa demande. Depuis septembre 2011, le règlement intérieur de la commission stipule que si la demande intervient après l'examen et avant que l'avis soit réputé définitif, le président de la commission prend acte de cette demande et le projet d'avis est annexé au compte rendu. Les données qui sont de l'ordre du secret industriel et commercial sont cependant masquées.

En 2013 :

- 4 demandes de retrait après examen par la commission ont été formulées par les entreprises ;
- ces retraits ont concerné des demandes de première inscription ;
- dans tous les cas, la commission a estimé que le service médical rendu par le médicament était insuffisant ;
- tous ces retraits ont eu lieu après l'adoption de l'avis, au cours de la phase contradictoire, mais avant que l'avis ait été définitif.

## 2. Autres activités

### 2.1 Saisines

#### 2.1.1 Saisines ministérielles

En sus de son activité programmée et non programmée, la commission se doit de répondre aux saisines ministérielles (DGS, DSS, CEPS).

Ainsi, en 2013, la commission a reçu 13 saisines concernant :

- Tardyferon B9 – 18 février 2013 ;
- la population cible de Soliris dans le SHU atypique – 25 février 2013 ;
- les conditions d'inscription de Gardasil et de Cervarix – 8 mars 2013 ;
- les conditions de prise en charge des vaccins contre la grippe saisonnière – 15 avril 2013 ;
- le SMR de Protelos – 3 mai 2013 ;
- les médicaments antiarthrosiques d'action lente – 24 juin 2013 ;
- Trobalt – 24 juillet 2013 ;
- les médicaments anticholinergiques indiqués dans le traitement de l'incontinence urinaire – 25 septembre 2013 ;
- les médicaments facturables en sus des prestations d'hospitalisation – 10 octobre 2013 ;
- la population cible de Afinitor – 11 octobre 2013 ;
- les médicaments anticoagulants – 6 novembre 2013 ;
- les traitements administrés par voie inhalée dans la prise en charge de l'asthme et de la BPCO – 15 novembre 2013 ;
- les spécialités à base de kétoprofène présentées sous forme de gel – 19 décembre 2013.

#### 2.1.2 Autosaisines

Outre l'activité d'évaluation non programmée, la commission a la possibilité de se saisir et « peut réévaluer le service médical rendu des médicaments inscrits sur les listes, ou l'une des listes, prévues au premier alinéa de l'article L. 162-17 et à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique par classe pharmaco-thérapeutique ou à même visée thérapeutique, notamment lorsqu'elle propose l'inscription sur ces listes ou l'une de ces listes d'un médicament apportant une amélioration majeure du service médical rendu susceptible de modifier substantiellement les stratégies thérapeutiques antérieures » (article R. 163-21 du Code de la sécurité sociale).

En 2013, la commission a rendu près de 20 avis suite à des réévaluations réalisées à son initiative concernant notamment les spécialités à base de glucosamines, les produits de contraste iodés, Arixtra, Somavert, Roactemra, Myozyme, Rasilez, Sifrol, Profénid 2,5 %, Flécaïne et Megace.

#### 2.1.3 Focus

Parmi les travaux réalisés, 3 sujets ont marqué l'année 2013. Il s'agit de l'élaboration d'un document de synthèse sur la contraception, de l'évaluation des nouveaux médicaments anticoagulants dans la prévention de l'embolie systémique et de l'accident vasculaire cérébral, en cas de fibrillation atriale non valvulaire, et des médicaments du traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose de la hanche et du genou (voir pages 14 et 15, partie « [Évaluation et recommandation](#) »).

## 2.2 Avis sur les référentiels de la CNAMTS (article 53)

Dans le cadre de l'article L. 161-39, alinéa 2 du Code de la sécurité sociale, l'Union nationale des caisses d'assurance maladie et les caisses nationales chargées de la gestion d'un régime obligatoire d'assurance maladie peuvent consulter la Haute Autorité de santé sur tout projet de référentiel de pratique médicale élaboré dans le cadre de leur mission de gestion des risques ainsi que sur tout projet de référentiel visant à encadrer la prise en charge par l'Assurance maladie d'un type particulier de soins.

La Haute Autorité de santé rend un avis dans un délai de 2 mois à compter de la réception de leur demande. Dans ce contexte, la Commission a participé à l'élaboration de 4 avis portant sur :

- les antibiotiques dans les infections respiratoires hautes ;
- les antiagrégants plaquettaires dans le traitement d'entretien de la maladie coronarienne ;
- les nouveaux anticoagulants oraux (NACO) dans la fibrillation auriculaire non valvulaire ;
- un guide d'accompagnement par les pharmaciens d'officine des patients sous AVK.

## 2.3 La prise en compte de l'innovation

### 2.3.1 Les médicaments présumés innovants

Dans un contexte où de grandes innovations ont d'ores et déjà été réalisées (vaccins, antibiotiques, thérapies ciblées, biothérapies, prévention des maladies cardio-vasculaires, etc.), démontrer un progrès supplémentaire devient ardu.

Afin de soutenir l'innovation et en cas de médicament présumé innovant, l'instruction et l'évaluation par la commission de la transparence sont accélérées grâce à un dépôt de dossier auprès du service évaluation des médicaments concomitamment au dépôt du dossier de demande d'AMM et au démarrage d'une instruction anticipée.

Pour être ainsi désigné, le médicament doit remplir les critères qui sont :

- une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie ;
- susceptible d'apporter un progrès cliniquement pertinent par rapport aux moyens disponibles ;
- et qui répond à un besoin non ou insuffisamment couvert.

En 2013, une demande de reconnaissance de médicament présumé innovant a été faite par une entreprise pharmaceutique, et il a été reconnu comme tel par le bureau de la commission. Il s'agit d'un médicament dans le traitement de l'hépatite C.

Afin d'obtenir une instruction accélérée de leur dossier, les laboratoires ont aussi la possibilité de le déposer avant l'obtention de l'AMM.

Dans le cas d'une procédure d'octroi d'AMM européenne centralisée, il faut que le Comité des médicaments à usage humain ait donné un avis favorable. Dans le cas d'une procédure décentralisée, le RCP doit être disponible. Ces conditions remplies, les laboratoires peuvent déposer un pré-dossier et l'instruction peut démarrer avant l'octroi de l'AMM. Au total, le service évaluation des médicaments a enregistré 13 pré-dépôts de demandes d'inscription en 2013. Ces instructions et dépôts anticipés ne préjugent en rien des conclusions de la commission.

### 2.3.2 Les rendez-vous précoces

En 2013, 6 rendez-vous précoces internationaux dans le cadre d'EUnetHTA et 4 rendez-vous précoces au niveau national ont été organisés, permettant la poursuite des efforts sur l'intégration des exigences de l'évaluation de la HAS dans le contexte international de l'évaluation des technologies de santé. Ils ont concerné des maladies aussi diverses que :

- le psoriasis et la dermatite atopique, la maladie d'Alzheimer (2), l'anémie des insuffisants rénaux, la sclérose en plaques, les menaces d'accouchement prématuré, pour les rendez-vous internationaux ;
- la dépression résistante, la prévention des infections à CMV des patients transplantés, le lupus érythémateux systémique, les hypercholestérolémies résistantes, pour les rendez-vous nationaux.

Pour les rendez-vous précoces dans le cadre d'EUnetHTA (*early dialogues*), les laboratoires ont transmis des documents (*briefing book*) résumant les données cliniques disponibles, le plan de développement ainsi que les questions posées aux agences HTA participantes. Des échanges ont eu lieu au cours de rencontres réunissant les agences HTA et le laboratoire demandeur.

Pour les rendez-vous précoces nationaux, les laboratoires ont transmis un dossier contenant les données obtenues en phase II (efficacité et tolérance) et leurs projets de développement en phase III (plan de développement et schéma des études de phase III). Les aspects abordés ont été :

- contexte médical et connaissances concernant la pathologie ciblée, modalités de prise en charge, traitements existants et positionnement possible du médicament (pour la pathologie concernée : priorités de santé publique, recommandations pour la pratique clinique, etc.) et évaluations déjà réalisées ;
- spécificités du médicament concerné par la rencontre précoce ;
- données d'efficacité et de tolérance du médicament déjà collectées (résultats et niveau de preuve) ;
- essais cliniques envisagés (plan expérimental, objectif, population ciblée, comparateurs, critères de jugement, durée de traitement ou de suivi...).

À l'appui de ces données les laboratoires ont interrogé la HAS sur des points qui ont essentiellement porté sur le choix du comparateur, les critères de jugement et le schéma des études. À l'issue de ces rendez-vous précoces, un compte rendu a été rédigé et est conservé par chacun des participants. Les modalités de dépôt relatives aux rendez-vous précoces nationaux sont publiées sur le site de la HAS<sup>6</sup>.

6. [www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1625763/fr/deposer-une-demande-de-rencontre-precoce](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1625763/fr/deposer-une-demande-de-rencontre-precoce)

## 2.4 Information et bon usage des médicaments

L'une des missions confiées à la commission est celle de l'élaboration et de la diffusion de documents d'information sur les produits de santé. Afin de transmettre aux professionnels de santé des informations sur le bon usage des médicaments, la commission élabore des synthèses d'avis et des fiches de bon usage des médicaments.

### 2.4.1 Les synthèses d'avis

Depuis 2009, la commission diffuse des synthèses d'avis qui visent à éclairer les prescripteurs, médecins généralistes et spécialistes, libéraux et hospitaliers, dans leur décision thérapeutique. À ce jour, un peu plus de 500 synthèses d'avis sont disponibles ([www.has-sante.fr/portail/jcms/r\\_1500923/fr/syntheses-d-avis-et-fiches-bon-usage-sur-les-medicaments?portal=r\\_1456073](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1500923/fr/syntheses-d-avis-et-fiches-bon-usage-sur-les-medicaments?portal=r_1456073)).

Il s'agit d'une information à la fois synthétique et objective sur le médicament qui concerne notamment les nouveaux médicaments proposés au remboursement par les laboratoires et, pour les médicaments déjà remboursés, leurs nouvelles indications.

Ces synthèses, issues des avis de la commission, comprennent les messages clés de l'évaluation scientifique et médicale des médicaments. Elles visent à informer les prescripteurs sur l'intérêt du médicament dans la prise en charge d'une affection d'une indication précise, notamment au regard des alternatives thérapeutiques disponibles. Pour améliorer la lisibilité de ces synthèses, les messages essentiels sont résumés en début de document.

La cible principale est celle du prescripteur, en particulier le médecin généraliste. Celui-ci est dans l'attente d'informations essentielles mais courtes et dans un champ d'intérêt large, portant sur de nombreuses classes thérapeutiques. Certaines synthèses d'avis concernent aussi des médicaments qui sont disponibles uniquement à l'hôpital.

En 2013, 69 synthèses d'avis ont été élaborées et diffusées ; elles ont été publiées sur le site de la HAS. Elles y sont directement accessibles avant que la visite médicale des laboratoires pharmaceutiques débute chez le praticien. Pour les recevoir chacun peut aussi souscrire librement à un abonnement par courriel afin d'en être systématiquement destinataire. La parution d'une nouvelle synthèse fait l'objet d'une information *via* Twitter.

### 2.4.2 Les fiches de bon usage du médicament

Les fiches « bon usage du médicament » sont rédigées pour un médicament ou un ensemble de médicaments disposant de la même indication dont la population cible est importante, dont la place dans la stratégie thérapeutique mérite d'être explicitée ou rappelée ou pour lesquels on anticipe un risque de mésusage ([www.has-sante.fr/portail/jcms/r\\_1500923/fr/syntheses-d-avis-et-fiches-bon-usage-sur-les-medicaments?portal=r\\_1456073](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1500923/fr/syntheses-d-avis-et-fiches-bon-usage-sur-les-medicaments?portal=r_1456073)).

Sur décision du bureau de la commission une fiche de bon usage du médicament est élaborée puis publiée sur le site Internet de la Haute Autorité de santé. Ces fiches ont pour objectif de faire connaître les résultats de l'évaluation ou de la réévaluation d'un médicament ou d'un groupe de médicaments et de livrer au plus grand nombre le message clé résultant de son analyse.

Les performances du médicament, le progrès susceptible d'être apporté aux patients (ou pour certains groupes de patients) et la place de ce médicament dans la stratégie thérapeutique par rapport aux moyens déjà disponibles sont les principaux axes d'information. Ces fiches visent ainsi à apporter des informations essentielles au bon usage de ces médicaments par les professionnels de santé concernés. En 2013, 6 fiches de bon usage des produits de santé/fiches classes ont été publiées, portant sur :

- l'utilisation des agents stimulant l'érythropoïèse chez l'insuffisant rénal ;
- Jevtana® et Zytiga® dans le traitement du cancer de la prostate ;
- la place de Stablon® (tianeptine) dans le traitement de la dépression ;
- la place des nouveaux anticoagulants oraux non antivitamine K dans la prise en charge de la fibrillation auriculaire non valvulaire ;
- la place des antiarthrosiques d'action lente dans la prise en charge symptomatique de l'arthrose ;
- les médicaments des accès douloureux paroxystiques du cancer.

Enfin, et en réponse à la saisine du ministre de la Santé sur la contraception, la commission a contribué à la rédaction d'un document de synthèse sur les contraceptifs les plus efficaces, destiné aux professionnels de santé et leur permettant d'avoir tous les arguments utiles pour proposer aux hommes et aux femmes une contraception adaptée à leur situation individuelle.

### 2.4.3 Les fiches d'information thérapeutique des médicaments d'exception

Le Code de la sécurité sociale dispose dans son article R. 163-2 que « *L'inscription [au remboursement] peut être assortie, pour certains médicaments particulièrement coûteux et d'indications précises, d'une clause prévoyant qu'ils ne sont remboursés ou pris en charge qu'après information du contrôle médical, selon une procédure fixée par un arrêté du ministre chargé de la sécurité sociale. Dans ce cas, est annexée à l'arrêté d'inscription du médicament sur la liste une fiche d'information thérapeutique établie par la Commission [de la transparence]. Cette fiche rappelle, d'une part, les indications thérapeutiques mentionnées au premier alinéa ci-dessus, d'autre part, les modalités d'utilisation du médicament résultant de ses caractéristiques approuvées par l'autorisation de mise sur le marché et concernant notamment la posologie et la durée de traitement dans les indications ouvrant droit à la prise en charge ou au remboursement. La fiche rappelle également, le cas échéant, les restrictions apportées par l'autorisation de mise sur le marché à la prescription et à la délivrance du médicament.* »

Ces médicaments font l'objet d'une prescription sur une ordonnance spécifique. La prescription doit préciser l'indication pour laquelle le médicament est prescrit afin que soit vérifiée sa conformité avec l'AMM et l'avis de la commission de la transparence qui en a défini le remboursement. La fiche d'information thérapeutique est une aide au prescripteur afin qu'il puisse effectuer ces prescriptions de manière adaptée.

En 2013, la commission a rédigé ou mis à jour une vingtaine de fiches d'information thérapeutique.

## Conclusion

### Les avis de la commission en chiffres

Au cours de l'année 2013, la commission a reçu 209 demandes de première inscription, 48 demandes d'extension d'indication, 256 demandes de renouvellement d'inscription, 34 demandes de modification des conditions d'inscription, et a répondu à 13 saisines. Le total des demandes d'instruction a été de 761. Il n'y a, entre 2012 et 2013, que peu de différences en termes de demandes.

La commission aura rendu 620 avis. Les délais pour rendre les avis de demandes de première inscription ont été en moyenne de 102 jours (médiane 85 jours) et 53 % des demandes auront été traitées en moins de 90 jours (délai maximal requis).

On assiste, en 2013, à une diminution d'environ 200 avis rendus par rapport à 2012, liée majoritairement à une diminution significative des effectifs du service évaluation des médicaments, ce qui s'accompagne d'un maintien du stock des dossiers non encore évalués (541 au 31/12/2013 *versus* 437 au 31/12/2012) et d'une légère augmentation du délai de traitement.

Rappelons à ce propos que la commission et le service évaluation des médicaments restent très attachés au respect des délais, et dans ces périodes de difficultés à traiter toutes les demandes dans les temps impartis, donnent la priorité aux médicaments apportant un réel progrès, ainsi qu'aux médicaments ayant fait l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation préalablement à l'obtention de leur AMM.

En 2013, la commission a poursuivi l'application de sa doctrine pour la juste appréciation de l'intérêt thérapeutique des nouveaux médicaments. Le service médical rendu (SMR) des médicaments s'apprécie indication par indication. Ainsi sur les 169 avis rendus pour une première inscription, 12 comportaient un SMR insuffisant pour au moins l'une de leur indications. À ces SMR insuffisants doivent être ajoutés 4 projets d'avis de SMR insuffisant ayant fait l'objet d'un retrait par la firme concernée.

Parmi les SMR suffisants, 149 ont été importants, 16 modérés et 3 faibles.

Parmi les 31 avis de la commission portant sur de nouvelles indications d'un médicament déjà inscrit, la commission a attribué 1 SMR insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale. Les SMR suffisants ont été importants pour 27 d'entre eux, modérés pour 3 et faibles pour 3.

Comme en 2012, le nombre de médicaments qui se sont vu reconnaître un progrès thérapeutique (amélioration du service médical rendu, ASMR), par comparaison au médicament de référence cliniquement pertinent ou par comparaison à la stratégie thérapeutique existante, est peu élevé.

Sur les 169 avis de première inscription pour lesquels la commission a été amenée à se prononcer, 19 médicaments se sont vu reconnaître l'existence d'une ASMR : 1 ASMR de type I, 0 ASMR II, 8 ASMR III et 10 ASMR IV. Sur 31 demandes d'évaluation de l'ASMR pour une inscription dans une nouvelle indication d'un médicament déjà inscrit, la commission a reconnu un progrès thérapeutique pour 14 d'entre eux (0 ASMR I, 2 ASMR II, 4 ASMR III et 8 ASMR IV).

Ainsi 148/169 médicaments demandant leur inscription ont eu une ASMR V et de même pour 19/34 médicaments demandant l'inscription dans une nouvelle indication.

La reconnaissance de l'innovation se fait aussi dans le cadre de procédures accélérées d'instruction et d'examen. En 2013, seul un médicament a répondu aux conditions nécessaires pour être considéré par le règlement intérieur de la commission comme « présumé innovant ». Cependant cette demande a été faite tardivement, au moment de l'avis favorable du CHMP et non au moment du dépôt de la demande d'AMM, ce qui grève la mise en œuvre de la procédure accélérée.

Le service évaluation des médicaments a également réalisé en 2013, pour le compte de la commission, 10 rendez-vous précoces avec des laboratoires pharmaceutiques à propos de médicaments en cours de développement et susceptibles de couvrir un besoin de santé insuffisamment ou non couvert. Ces rendez-vous précoces ont permis d'indiquer aux industriels quels étaient, du point de vue de la commission, le meilleur comparateur pour leur nouveau médicament mais aussi les critères de jugement pertinents, les plans expérimentaux appropriés et la durée nécessaire des essais cliniques de phase III à mettre en place en vue d'une demande d'inscription sur la liste des médicaments remboursables.

### Lisibilité, indépendance, impartialité et transparence de la commission

La commission confirme en 2013 sa doctrine publiée en 2011, ce qui contribue à la lisibilité de ses avis ainsi qu'à leur prévisibilité. Les éléments nécessaires à la démonstration de l'intérêt et du progrès thérapeutique sont désormais bien connus des industriels, en particulier les déterminants qui conduisent à l'attribution d'un SMR suffisant ou insuffisant et à la reconnaissance d'une ASMR.

La modification de la structure de ses avis entreprise en octobre 2012 a été appliquée sur toute l'année 2013, ce qui a permis de rendre lisibles le choix du comparateur pertinent, les évaluations déjà faites à l'international, la discussion critique des données exposées et l'identification des données manquantes, nécessaires pour une réévaluation ultérieure.

En 2013, la commission a poursuivi sa politique de choix d'experts n'ayant pas de liens majeurs avec les entreprises pharmaceutiques concernées par l'évaluation en cours, à l'exception de cas particuliers dûment motivés, notamment en cas de maladie rare et de médicament orphelin. Cela s'applique aussi bien aux membres de la commission participant aux débats et s'exprimant lors du vote que pour les experts extérieurs recrutés.

Dans le respect de la législation, les débats sont désormais enregistrés en sténotypie et les opinions des membres retracées de manière plus détaillée qu'auparavant dans les procès-verbaux des séances de la commission, accessibles sur le site de la HAS, au même titre que les ordres du jour.

## Bon usage des médicaments et information destinée aux professionnels de santé

Dans le cadre de sa mission en faveur du bon usage du médicament, la commission a élaboré et publié sur le site Internet de la HAS 69 synthèses d'avis, pour un total actuellement disponible de plus de 500. Ces synthèses font désormais l'objet d'une information via Twitter. Courtes et aisément lisibles, elles sont des aides à la prescription pertinente du médicament et mises à disposition bien avant que la visite médicale des laboratoires pharmaceutiques débute chez le praticien.

De plus, 6 fiches de bon usage du médicament ont été rédigées et publiées en 2013, portant sur l'utilisation des agents stimulant l'érythropoïèse chez l'insuffisant rénal, Jevtana® et Zytiga® dans le traitement du cancer de la prostate, la place de Stablon® (tianeptine) dans le traitement de la dépression, la place des nouveaux anticoagulants oraux non antivitaminique K dans la prise en charge de la fibrillation auriculaire non valvulaire, la place des antiarthrosiques d'action lente dans la prise en charge symptomatique de l'arthrose, les médicaments des accès douloureux paroxystiques du cancer.

Un vingtaine de fiches d'information thérapeutique ont été élaborées ou actualisées pour des médicaments d'exception et publiées sur le site de la HAS.

## Perspectives

L'année 2013 a été marquée par le développement ou la mise en place d'activités qui vont désormais se poursuivre.

En application de l'article 47 de la loi n° 2011-1906 du 21 décembre 2011 de financement de la sécurité sociale pour 2012, le décret 2012-1116 du 2 octobre 2012 instaure, un an après sa publication, une évaluation médico-économique des médicaments pour lesquels est reconnue ou sollicitée une ASMR I à III et susceptibles d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'Assurance maladie. Ce décret a donc été applicable en octobre 2013.

La Haute Autorité de santé a poursuivi par ailleurs sa réflexion sur la nécessaire évolution des critères d'évaluation des médicaments par la commission de la transparence dans le cadre d'un critère unique : l'intérêt thérapeutique relatif, afin de mieux fonder ses avis, de mieux éclairer le décideur et de favoriser une harmonisation de l'évaluation à l'échelon européen. Sur la base des propositions déjà faites et des conclusions de la mission de l'Inspection générale des affaires sociales, elle fera des propositions d'évolution des critères existants.

L'année 2014 sera également marquée par deux évolutions notables :

### ► Identification des alternatives d'un médicament post-ATU, pré-inscription

La loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) pour 2014 dispose dans son article 48<sup>7</sup> que désormais, un médicament qui a bénéficié d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) préalablement à l'obtention de son AMM peut être utilisé et pris en charge

7. Codifié à l'article L. 162-16-5-2 du Code de la sécurité sociale :

« I. – Un médicament qui, préalablement à l'obtention de son autorisation de mise sur le marché, a bénéficié d'une autorisation temporaire d'utilisation prévue au 1° du I de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique peut, à compter de la date à laquelle l'autorisation temporaire d'utilisation cesse de produire ses effets, être acheté, fourni, pris en charge et utilisé au profit des patients par les collectivités publiques pour une indication répondant à l'une des situations suivantes :

« 1° L'indication a fait l'objet de l'autorisation temporaire d'utilisation et est mentionnée soit dans l'autorisation de mise sur le marché, soit dans une extension d'autorisation de mise sur le marché en cours d'évaluation par les autorités compétentes ;

« 2° L'indication n'a pas fait l'objet de l'autorisation temporaire d'utilisation, est mentionnée dans l'autorisation de mise sur le marché et soit il n'existe pas d'alternative thérapeutique prise en charge par les régimes obligatoires de sécurité sociale identifiée par la Haute Autorité de santé, soit le patient est en échec de traitement ou présente une contre-indication aux alternatives thérapeutiques prises en charge identifiées.

« Par dérogation au premier alinéa du présent I, lorsque le traitement a été initié au titre d'une autorisation temporaire d'utilisation soit mentionnée au 1° du I du même article L. 5121-12 dans une indication non reprise dans l'autorisation de mise sur le marché, soit mentionnée au 2° du même I, la prise en charge du médicament est autorisée, sous réserve que l'indication n'ait pas fait l'objet d'une évaluation défavorable au titre de l'autorisation de mise sur le marché au sens du premier alinéa de l'article L. 5121-9 du code de la santé publique.

« II. – La prise en charge des indications mentionnées au 2° du I du présent article est autorisée sur avis conforme de la Haute Autorité de santé, saisie par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

« La saisie est transmise dans un délai de deux semaines à compter de l'avis du comité des médicaments à usage humain.

« La Haute Autorité de santé mentionne, pour chaque indication concernée, les alternatives thérapeutiques prises en charge au titre des articles L. 162-17, L. 162-17-2-1 ou L. 162-17-2-2 du présent code ou de l'article L. 5123-2 du code de la santé publique. Elle transmet son avis aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale ainsi qu'à l'agence et le rend public, au plus tard un mois après l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché.

« III. – La prise en charge mentionnée au I du présent article dure jusqu'à ce qu'une décision relative à l'inscription de ce médicament, au titre de son autorisation de mise sur le marché, sur une des listes mentionnées au premier alinéa de l'article L. 5123-2 du code de la santé publique ou aux deux premiers alinéas de l'article L. 162-17 du présent code ait été prise et, le cas échéant, jusqu'à ce que l'avis de fixation du tarif de responsabilité ou du prix ait été publié.

« Le présent article cesse de s'appliquer si aucune demande d'inscription sur une des listes mentionnées au premier alinéa de l'article L. 5123-2 du code de la santé publique ou à l'article L. 162-17 du présent code n'a été déposée, pour le médicament considéré, dans le mois suivant l'obtention de son autorisation de mise sur le marché. »

II. – Le I entre en vigueur à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2014. Les spécialités ayant bénéficié des dispositions de l'article 24 de la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé et pour lesquelles aucune décision n'a été prise, au titre de leur autorisation de mise sur le marché, sur leur inscription sur la liste mentionnée au premier alinéa de l'article L. 5123-2 du code de la santé publique ou sur une des listes mentionnées aux deux premiers alinéas de l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale continuent à bénéficier des dispositions du même article 24 jusqu'au 1<sup>er</sup> août 2014.

À titre dérogatoire, un médicament qui, préalablement à l'obtention de son autorisation de mise sur le marché, n'a bénéficié que d'une autorisation temporaire d'utilisation prévue au 2° du I de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique peut, à compter de la date de fin d'octroi de l'autorisation temporaire d'utilisation fixée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, être acheté, fourni, pris en charge et utilisé pour le traitement de nouveaux patients dans toutes les indications de son autorisation de mise sur le marché, dans les conditions prévues au présent article, dès lors que l'autorisation de mise sur le marché a été octroyée entre le 1<sup>er</sup> janvier 2014 et le 1<sup>er</sup> juillet 2014.

III. – Le Gouvernement remet chaque année au Parlement un rapport sur l'application du présent article. »

dans l'attente de son inscription au remboursement s'il répond à l'une des situations suivantes :

- l'indication de l'AMM est identique à celle ayant fait l'objet de l'ATU ;
- l'AMM comporte une/des indication(s) qui n'ont pas fait l'objet de l'ATU et pour lesquelles il n'existe pas d'alternative thérapeutique prise en charge, ou le patient est en échec de traitement ou présente une contre-indication aux alternatives thérapeutiques prises en charge identifiées.

Dans ce cas, la HAS doit identifier les alternatives disponibles prises en charge dans les indications non prévues dans les ATU mais incluses dans l'AMM pour les médicaments concernés.

Pour ce faire, la HAS est saisie par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) dans un délai de 2 semaines à compter de l'avis du Comité des médicaments à usage humain (CHMP).

L'avis ainsi rendu est transmis aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale ainsi qu'à l'ANSM et est rendu public au plus tard un mois après l'obtention de l'AMM.

Les ATU nominatives dont l'AMM sera octroyée entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 juillet 2014 entreront dans ce dispositif, voté en 2013 et qui s'est mis en place entre 2013 et 2014.

Les premiers avis seront pris en janvier 2014 et présentés dans le rapport d'activité 2014.

### ► Identification des données manquantes et analyse des études post-inscription

Jusqu'en juin 2013, la commission s'est appuyée sur le groupe de travail Intérêt de santé publique et études post-inscription (ISPEP). Ce groupe avait pour mission d'identifier les données manquantes et les moyens nécessaires à mettre en œuvre pour les obtenir dans l'objectif de leur réévaluation à venir. Cette demande conditionnait leur maintien sur les listes des médicaments remboursés ou pris en charge et le taux de participation des assurés, de même que l'appréciation du progrès thérapeutique qu'ils apportent.

Les demandes et l'instruction des données obtenues étaient réalisées par l'unité méthodologique des études post-inscription (UMEPI). La mission de ce groupe a pris fin en juin 2013.

Depuis le mois de septembre 2013, c'est le service évaluation des médicaments qui a repris la mise en œuvre de ces missions.

En 2013, la commission a demandé à 7 reprises la collecte de données complémentaires, en vue de la réévaluation de 7 médicaments différents. Ces demandes de données complémentaires portent sur le médicament dans les conditions courantes de son utilisation, et sur l'efficacité, l'impact en morbidité ou sur le système de soins, la qualité de vie, l'observance ou la tolérance. Ces données sont attendues au plus tard pour la réévaluation de ces médicaments, à l'issue de la période quinquennale d'inscription.

## Liste des tableaux

Tableau 1. Répartition entre les différents types de demandes déposées en 2013.....	81
Tableau 2. Répartition entre les différents types de demandes examinées en 2013.....	82
Tableau 3. Nombre de dossiers examinés par séance depuis 2005.....	82
Tableau 4. Avis rendus en 2013 selon les différents types de demandes.....	83
Tableau 5. Nombre de SMR pour tout ou partie des indications en première inscription (toutes procédures) .....	84
Tableau 6. Médicament examiné pour une première inscription ayant reçu une ASMR I.....	84
Tableau 7. Médicaments examinés pour une première inscription ayant reçu une ASMR III.....	84
Tableau 8. Médicaments examinés pour une première inscription ayant reçu une ASMR IV .....	85
Tableau 9. Récapitulatif du nombre d'ASMR pour tout ou partie des indications en première inscription (toutes procédures).....	85
Tableau 10. Récapitulatif du nombre d'ASMR I, II et III attribuées depuis 2008 pour tout ou partie des indications en première inscription (toutes procédures) .....	86
Tableau 11. Nombre de SMR pour les inscriptions dans une extension d'indication.....	86
Tableau 12. Médicaments examinés pour une inscription dans une extension d'indication ayant reçu une ASMR II .....	86
Tableau 13. Médicaments examinés pour une inscription dans une extension d'indication ayant reçu une ASMR III .....	87
Tableau 14. Médicaments examinés pour une inscription dans une extension d'indication ayant reçu une ASMR IV.....	87
Tableau 15. Récapitulatif du nombre d'ASMR pour tout ou partie des indications en inscription dans une nouvelle indication (toutes procédures) .....	88
Tableau 16. Récapitulatif du nombre d'ASMR I, II et III attribuées depuis 2008 pour tout ou partie des indications en inscription dans une nouvelle indication (toutes procédures) .....	88
Tableau 17. Motif d'examen par la commission pour les avis ayant fait l'objet d'une audition .....	89
Tableau 18. Modifications de SMR ou d'ASMR apportées suite à une audition.....	89



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

Conformément à l'article L. 161-37 du Code de la sécurité sociale modifié par la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé, la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMITS) établit chaque année un rapport d'activité qui est remis au Parlement. Le rapport d'activité de la CNEDiMITS se limite à sa mission réglementaire. Il ne concerne que l'évaluation des dispositifs médicaux (DM) en vue de leur inscription sur la liste des produits et prestations remboursables (LPP) et l'évaluation de certains DM financés dans les prestations d'hospitalisation. Ce rapport ne concerne pas l'évaluation des actes professionnels.

Le rapport d'activité établi pour l'année 2013 est construit en deux parties :

- la première partie du rapport présente les missions, le fonctionnement et la doctrine de la CNEDiMITS en vue d'expliquer « les modalités et principes selon lesquels elle met en œuvre les critères d'évaluation des produits de santé en vue de leur prise en charge par l'Assurance maladie ». Sont notamment décrits :
  - les missions et le fonctionnement de la CNEDiMITS,
  - la doctrine de la CNEDiMITS,
  - la prise en compte de l'innovation ;
- la deuxième partie détaille le bilan d'activité de la CNEDiMITS pour l'année 2013 et son évolution depuis 2005 selon l'articulation suivante :
  - le bilan de l'activité non programmée correspondant à l'activité dite de « guichet » et dépendant du dépôt de dossiers des fabricants ou distributeurs de dispositifs médicaux :
  - les demandes déposées auprès du service évaluation des dispositifs médicaux,
  - les demandes examinées par la CNEDiMITS,
  - les avis rendus par la CNEDiMITS,
  - les avis ayant fait l'objet d'une demande de phase contradictoire,
  - les demandes d'études post-inscription,
  - le bilan de l'activité programmée correspondant aux révisions des descriptions génériques, saisines du ministre et autosaisines,
  - le bilan des documents de bon usage élaborés,
  - les rendez-vous précoces avec les fabricants,
  - les attentes de la CNEDiMITS en termes de données cliniques.

## Abréviations et acronymes

AMM	autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ASA/ASR	amélioration du service attendu / amélioration du service rendu
CCAM	classification commune des actes médicaux
CEPS	Comité économique des produits de santé
CNAMTS	Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés
CNEDiMITS	Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé
CEESP	Commission évaluation économique et de santé publique
CSP	Code de la santé publique
CSS	Code de la sécurité sociale

CT	commission de la transparence
DGS	Direction générale de la santé
DGOS	Direction générale de l'offre de soins
DM	dispositif médical
DMDIV	dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i>
DMIA	dispositif médical implantable actif
DPI	déclaration publique d'intérêt
DSS	Direction de la sécurité sociale
ECR	études contrôlées randomisées
FIT	fiche d'information thérapeutique
GHS	groupe homogène de séjours
HAS	Haute Autorité de santé
IGAS	Inspection générale des affaires sociales
LPP	liste des produits et prestations remboursables
MSA	Mutualité sociale agricole
PHRC	programme hospitalier de recherche clinique
PIC	procédure d'instruction complète
PIS	procédure d'instruction simplifiée
PRME	Programme de Recherche Médico-Économique
RSI	Régime social des indépendants
SA/SR	service attendu/service rendu
SED	Service évaluation des dispositifs
T2A	tarification à l'activité
UNCAM	Union nationale des caisses d'assurance maladie

## Missions, fonctionnement et doctrine

L'objectif de cette première partie est d'explicitier la doctrine de la CNEDiMITS<sup>1</sup>, ses modalités de fonctionnement et les principes selon lesquels elle met en œuvre l'évaluation des dispositifs médicaux (DM) ainsi que ses attentes en termes de preuves scientifiques dans l'intérêt du patient. Ce document est le fruit de l'expérience de la CNEDiMITS depuis sa création.

Les DM couvrent un champ très varié allant des compresses, lits médicalisés, lecteurs de glycémie aux valves cardiaques. Un DM est un produit qui correspond à la **définition suivante issue du Code de la santé publique** : « On entend par dispositif médical tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels nécessaires au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par l'industriel à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. Constitue également un dispositif médical le logiciel destiné par l'industriel à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostiques ou thérapeutiques.

*Les dispositifs médicaux qui sont conçus pour être implantés en totalité ou en partie dans le corps humain ou placés dans un orifice naturel, et qui dépendent pour leur bon fonctionnement d'une source d'énergie électrique ou de toute source d'énergie autre que celle qui est générée directement par le corps humain ou la pesanteur, sont dénommés dispositifs médicaux implantables actifs. »*

L'évaluation du DM repose, notamment pour les DM à visée thérapeutique, sur des méthodes d'évaluation comparables à celles utilisées pour les médicaments, alors que, pour d'autres domaines (notamment celui de la compensation du handicap), les méthodes nécessitent d'être adaptées.

La CNEDiMITS évalue principalement les DM, mais aussi d'autres produits de santé tels que certains aliments diététiques et des produits d'assistance pour compenser le handicap, ainsi que des prestations associées à ces produits de santé. Cette diversité explique la difficulté d'établir une méthodologie d'évaluation à tous les produits. La CNEDiMITS éclaire les instances décisionnelles (ministère de la Santé et de la Sécurité sociale, Comité économique des produits de santé [CEPS]).

1. Commission mentionnée aux articles R. 5212-7 du Code de la santé publique (CSP) et L. 165-1 du Code de la sécurité sociale (CSS).

La CNEDiMITS se prononce sur l'intérêt d'une technologie pour les personnes concernées et sur l'intérêt pour la société de l'inclure dans le panier de biens et services remboursables. L'évaluation peut également être réalisée dans le but d'éclairer les professionnels de santé et les usagers sur les conditions permettant d'optimiser l'utilisation de la technologie (bon usage, compétence de l'utilisateur, environnement nécessaire, etc.).

L'utilisation des DM est en constante augmentation. La volonté **d'améliorer l'état de santé des patients** et de raccourcir les séjours hospitaliers en favorisant le retour à domicile, le vieillissement de la population et l'augmentation de la prévalence des pathologies chroniques sont autant de facteurs favorisant la croissance du secteur du DM.

La volonté de la CNEDiMITS a toujours été de faire progresser la démarche de l'évaluation clinique et scientifique de l'ensemble des industriels du secteur. Ainsi, en 2009, elle a publié un guide pratique « Parcours du DM » qui a été actualisé chaque année et qui insistait sur cette dimension structurante pour l'avenir du DM. Elle a par ailleurs organisé des sessions annuelles de formation pour les concepteurs de DM, afin que les patients puissent bénéficier dans les meilleurs délais de DM correctement évalués.

## 1. Cadre réglementaire concernant le remboursement des dispositifs médicaux : une évaluation en vue de la prise en charge par l'Assurance maladie

En cas de demande de prise en charge par l'Assurance maladie, les DM sont soumis à des évaluations complémentaires de celles relatives au marquage CE. La procédure d'accès au remboursement dépend des modalités de financement.

### Différentes modalités de financement et type d'inscription

#### ► Modalités de financement

La prise en charge des DM par l'Assurance maladie varie selon le secteur considéré.

→ **En secteur ambulatoire**, les DM à **usage individuel** peuvent être pris en charge grâce à leur inscription sur la liste des produits et prestations remboursables (LPP). Les DM à usage individuel utilisés pour ou pendant la réalisation d'un acte par un professionnel de santé et dont la fonction ne s'exerce pas au-delà de l'intervention du professionnel ne peuvent être inscrits sur la LPP.

Lorsqu'ils sont **utilisés pour ou pendant la réalisation d'un acte professionnel**, certains DM tels que les équipements pour la radiographie ne font pas l'objet d'une tarification individualisée. Ils sont valorisés au travers de l'acte. Ce dernier est inscrit à la classification commune des actes médicaux (CCAM).

→ **Pour les patients hospitalisés**, les DM utilisés ont vocation à être financés par les séjours hospitaliers (intra-GHS) selon le principe de la tarification à l'activité. **Le tarif du DM est directement négocié avec chaque acheteur ou groupement d'achats hospitalier**. Afin de ne pas introduire d'hétérogénéité dans la distribution des groupes homogènes de séjours (GHS) en raison d'un coût très élevé ou d'un niveau de prescription variable, un nombre limité de DM est financé à part, **en sus des prestations d'hospitalisation (hors GHS)**.

Avant la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011, seuls les DM inscrits sur la LPP (ceux utilisés en ambulatoire ou inscrits sur la liste en sus) étaient évalués par la CNEDiMITS. L'accès des DM au marché hospitalier au travers du financement « intra-GHS » ne nécessitait pas d'évaluation préalable par la CNEDiMITS (à la différence des médicaments qui doivent obtenir l'agrément des collectivités). Le champ d'évaluation de la CNEDiMITS était réglementairement limité sur la base d'une logique tarifaire.

Néanmoins, la Haute Autorité de santé (HAS) pouvait s'autosaisir de ce type d'évaluation « intra-GHS » (comme elle l'a fait pour les DM de cicatrisation par pression négative et les hémostatiques chirurgicaux). Afin de renforcer la sécurité sanitaire des produits de santé, la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 a élargi le champ d'évaluation de la CNEDiMITS à **certaines catégories homogènes de produits financés au travers des prestations d'hospitalisation (intra-GHS)**. Le **décret d'application du 13 septembre 2012** a été publié le 15 septembre 2012. Un **arrêté du 28 novembre 2013** paru le 3 décembre 2013 détaille les premières catégories à évaluer :

- stents intracrâniens utilisés dans l'angioplastie des sténoses athéromateuses ;
- défibrillateurs cardiaques implantables conventionnels : avec sonde endo-cavitaire (simple, double et triple chambre) ;
- défibrillateurs cardiaques implantables sans sonde endo-cavitaire (simple, double et triple chambre) ;
- valves cardiaques chirurgicales biologiques.

#### ► Type d'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables

Deux modalités d'inscription sur la LPP coexistent<sup>2</sup> :

- l'inscription sous description générique identifie un type de produit selon ses indications, ses spécifications techniques, sans mention de nom commercial ou de société. Si l'industriel estime que son DM répond à la définition d'une ligne générique, il prend la responsabilité de l'inscrire dans cette ligne. Le DM bénéficie des conditions de prise en charge prévues pour cette ligne. Le produit ne fait pas l'objet d'évaluation par la CNEDiMITS lors de la première inscription, mais l'industriel (fabricant ou distributeur) a l'obligation de déclarer l'utilisation du code LPP pour son produit auprès de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) depuis 2010 ;
- l'inscription sous nom de marque (ou nom commercial) est mise en œuvre pour les produits innovants ou lorsque l'impact sur les dépenses d'assurance maladie, les impératifs de santé publique, le contrôle et/ou la difficulté de définir des spécifications techniques minimales nécessitent un suivi particulier du produit. Un dossier de demande de remboursement doit être déposé par l'industriel pour une évaluation par la CNEDiMITS puis pour la tarification par le Comité économique des produits de santé (CEPS). Le délai réglementaire pour l'évaluation médico-technique puis la négociation tarifaire est au total de 180 jours (tacitement 90 jours pour la CNEDiMITS et 90 jours pour le CEPS).

2. Article R. 165-3 du CSS.

## 2. Missions, composition et fonctionnement

### 2.1 Missions et critères d'évaluation de la commission

#### ► Missions

La mission confiée à la CNEDiMITS par le législateur concerne l'évaluation des produits relevant de la liste prévue à l'art. L. 165-1 du CSS (liste des produits et prestations [LPP]). Cette mission ainsi que les principes régissant le fonctionnement de la commission sont précisés par les articles R. 161-71[1, b], R. 165-1 à R. 165-6, R. 165-10-1, R. 165-11 à R. 165-13, R. 165-21 et R. 165-22 du Code de la sécurité sociale.

La demande d'inscription sur la LPP se fait à l'initiative de l'industriel après obtention du marquage CE. L'industriel dépose un dossier, conformément au guide fabricant consultable en ligne sur les sites Internet de la HAS et du CEPS.

Lorsqu'un industriel dépose un dossier en vue d'une inscription, d'un renouvellement d'inscription ou d'une modification des conditions d'inscription sur la LPP, la CNEDiMITS donne un avis consultatif au ministre chargé de la Santé et de la Sécurité sociale. Elle peut également, à la demande du ministre, donner un avis sur le maintien d'un DM sur la LPP, lorsque de nouvelles données remettent en cause les données cliniques sur lesquelles l'inscription a été fondée.

De même, une réévaluation de l'ensemble d'une catégorie de dispositifs médicaux peut être effectuée par la commission à sa propre initiative ou sur saisine du ministre<sup>3</sup>.

La commission a aussi pour mission d'établir et de diffuser des documents d'information sur les produits de santé, ce qu'elle fait sous la forme de synthèses d'avis ou de fiches de bon usage des technologies de santé. Pour les DM pris en charge selon la procédure de dispositif d'exception, la CNEDiMITS élabore les fiches d'information thérapeutique (FIT)<sup>4</sup>. Ces documents d'information et les avis de la commission sont publiés sur le site Internet de la Haute Autorité de santé ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

Depuis 2011 la CNEDiMITS doit évaluer certaines catégories de DM financées dans le cadre des prestations d'hospitalisation (DM intra-GHS)<sup>5</sup>.

Par ailleurs, elle effectue un travail préparatoire d'évaluation des DM et des actes innovants qui permet au Collège de la HAS d'émettre un avis en vue de la mise en œuvre d'une prise en charge temporaire et dérogatoire au titre de l'article L. 165-1-1 du Code de la sécurité sociale.

**Ainsi, la CNEDiMITS a pour mission d'évaluer non seulement les dispositifs médicaux en vue de leur inscription sur la LPP, mais également ceux financés dans un GHS lorsqu'ils appartiennent à une catégorie de produits visée par la loi du 29 décembre 2011.**

#### ► Critères d'évaluation

Pour l'évaluation des DM en vue de leur inscription sur la LPP, les critères d'évaluation de la CNEDiMITS et les éléments devant figurer dans ses avis sont précisés par la réglementation :

- l'examen est fait indication par indication ;
- l'avis porte sur le bien-fondé de l'inscription. Il repose sur l'appréciation du service attendu (SA)<sup>6</sup> par le dispositif, critère composite qui intègre notamment l'appréciation de l'efficacité et des risques, de la place du DM évalué dans la stratégie de prise en charge et de son impact sur la santé publique. Cette évaluation conduit à considérer le service attendu comme suffisant ou insuffisant pour justifier l'inscription au remboursement ;
- la commission apprécie également l'amélioration du service attendu (ASA)<sup>7</sup> apportée par le DM par rapport à un comparateur. Le comparateur est un produit, un acte ou une prestation ou un groupe d'actes, de produits ou de prestations comparables, précisément désignés et considérés comme la référence selon les données actuelles de la science dans l'indication examinée. Le comparateur peut être admis ou non au remboursement. Ce critère permet de quantifier le progrès thérapeutique, diagnostique ou de compensation du handicap par rapport aux moyens de prise en charge existants. L'ASA est un des éléments pris en compte par le Comité économique des produits de santé (CEPS) pour la fixation du prix du DM.

Les niveaux d'ASA sont précisés dans l'article R. 165-11 du CSS et dans le règlement intérieur de la commission. Les définitions en vigueur sont les suivantes :

I	Amélioration majeure
II	Amélioration importante
III	Amélioration modérée
IV	Amélioration mineure
V	Absence d'amélioration

3. Article R. 165-13 du CSS.

4. Dernier alinéa de l'art. R. 165-1 du CSS.

5. Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire – art. 37.

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

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

Selon les articles R. 165-2 et R. 165-11-1 du CSS, la commission évalue le SA/ASA en première inscription ou lors des modifications d'inscription et le service rendu (SR)/amélioration du service rendu (ASR) lors du renouvellement.

- La population cible, c'est-à-dire le nombre de patients susceptibles d'être traités, est estimée. Il s'agit de l'estimation, à partir des données épidémiologiques disponibles, du nombre de patients relevant des indications thérapeutiques pour lesquelles la commission juge l'inscription fondée.
- Dans certains cas, la commission émet également des recommandations ayant trait aux conditions de prescription et d'utilisation. Ces recommandations peuvent décrire le plateau technique, les compétences médico-techniques nécessaires ou les éléments à prendre en compte pour l'utilisation du DM. Dans certaines situations, ces recommandations aboutissent à un encadrement de pratiques, lorsque les résultats cliniques sont conditionnés par l'entraînement de l'opérateur, soit en raison de la technicité du geste d'implantation, soit en raison de la nécessité d'une stricte sélection des patients susceptibles d'en bénéficier. Depuis la loi Hôpital, patients, santé et territoires de 2010, ces recommandations peuvent être mises en œuvre par décision du ministre en utilisant l'article L1151-1 du Code de la santé publique.
- Le cas échéant, le caractère approprié du conditionnement, au regard de la posologie et de la durée de traitement, est apprécié.

La commission donne un avis lors de la demande de première inscription, mais également :

- pour toute demande de modification des conditions d'inscription, notamment en cas d'extension des indications (SA et ASA),
- lors du renouvellement d'inscription (SR et ASR).

## 2.2 Composition de la commission

### ► Composition de la commission<sup>8</sup>

La CNEDiMITS est l'une des **commissions spécialisées** de la Haute Autorité de santé (HAS). Selon le CSS, elle est composée de 19 membres recrutés pour leur compétence scientifique.

En 2013, elle était présidée par le Pr Jean-Michel Dubernard, urologue et spécialiste en transplantation, également l'un des 8 membres du Collège de la HAS. De janvier à juillet 2013, le président était assisté par 2 vice-présidents : le Pr Alain Bernard, chirurgien thoracique et cardio-vasculaire, et le Dr François Parquin, pneumologue-réanimateur. Suite à une décision du Collège du 23 juillet 2013, après le renouvellement d'une partie de la commission (certains mandats étant arrivés à terme), le Dr Elisabeth Torck Baumelou, hématologue, et le Dr Philippe Henry, médecin généraliste, ont été nommés vice-présidents.

Les autres membres de la CNEDiMITS ont eux aussi été renouvelés en juillet ; ce sont des praticiens de différentes disciplines : anesthésie-réanimation, cardiologie interventionnelle, chirurgie digestive, générale et oncologique, chirurgie orthopédique et chirurgie vasculaire, dermatologie, hématologie-biologie, méthodologie, médecine physique et réadaptation, neurochirurgie, ophtalmologie, oto-rhino-laryngologie, pharmacie hospitalière, radiologie et rhumatologie.

Ces praticiens apportent non seulement leur connaissance de la pratique mais également leur expertise en matière d'évaluation. La première évaluation par la CNEDiMITS est souvent complexe car les données cliniques, notamment celles documentant le maintien de l'efficacité et la tolérance à long terme, sont souvent limitées. Ainsi, l'expérience des cliniciens composant la commission est précieuse.

La commission comprend également 9 membres à voix consultative, représentant les principales administrations de santé (ANSM, DGS, DSS, DGOS), les caisses d'assurance maladie (CNAMTS, RSI, MSA), les prestataires ainsi que les industriels de santé.

Les membres de la CNEDiMITS sont nommés pour une période de 3 ans, renouvelable deux fois, par décision du Collège de la HAS. La CNEDiMITS se réunit toutes les deux semaines.

### ► Bureau de la commission

Le bureau de la commission se compose du président de la commission, des vice-présidents, des services de la HAS et de toute personne sollicitée par le président. La mission du bureau est de préparer les réunions de la commission. Il se réunit toutes les deux semaines.

## 2.3 Procédures

Le fonctionnement de la CNEDiMITS est régi par le Code de la sécurité sociale et par son [règlement intérieur](#)<sup>9</sup>.

### ► Comment s'élabore un avis de la commission ?

L'élaboration des avis de la CNEDiMITS comprend les étapes suivantes réalisées dans un temps contraint (90 jours) :

- l'instruction par le service évaluation des dispositifs (SED) des données fournies dans le dossier du fabricant, éventuellement complétées de données issues de la littérature ;
- l'examen par la commission de ces données et, le cas échéant, la prise en compte d'avis de professionnels de santé externes à la commission ;
- les débats, votes et conclusions de la commission sur la base desquels un projet d'avis est rédigé par le SED ;
- l'adoption par la CNEDiMITS de l'avis rédigé par le SED ;
- la phase contradictoire permettant à l'industriel de faire connaître ses éventuelles observations sur l'avis ;
- puis la remise de l'avis définitif de la commission aux instances décisionnelles.

8. Art. R. 165-18 du CSS.

9. [www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/reglement\\_interieur\\_cnedimts\\_adopté\\_230310\\_2010-03-24\\_11-01-28\\_908.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/reglement_interieur_cnedimts_adopté_230310_2010-03-24_11-01-28_908.pdf)

### ► Validation administrative et scientifique et instruction des dossiers des demandes liées à l'inscription des produits de santé

Lors d'une demande d'inscription, de renouvellement d'inscription ou de modification des conditions d'inscription, l'industriel exploitant le DM dépose un dossier auprès du ministre chargé de la santé et de la sécurité sociale et simultanément auprès de la CNEDiMTS pour la partie médico-technique. Pour réaliser le dossier de demande d'inscription, de modification d'inscription ou de renouvellement d'inscription, un guide est mis à la disposition du demandeur sur le site de la HAS et sur celui du ministère des Affaires sociales et de la Santé.

#### ► Validation des dossiers

Le SED s'assure que le dossier est complet (exhaustivité des documents fournis notamment des publications, marquage CE, nombre d'exemplaires, taxe, etc.) et examine les données scientifiques transmises. Si les éléments d'appréciation communiqués par l'industriel sont insuffisants, la CNEDiMTS peut notifier au demandeur les renseignements complémentaires qui sont exigés et suspendre les délais d'instruction du dossier jusqu'à réception des informations demandées<sup>10</sup>.

#### ► Instruction

Chaque dossier est instruit par un chef de projet du SED. La procédure de l'expertise interne, le mode de recours à l'expertise externe et les étapes de l'instruction du dossier sont décrits dans le règlement intérieur de la commission.

#### ► Expertise interne des dossiers

L'instruction des dossiers est assurée par le SED. Le service est intégré à la direction de l'évaluation médicale, économique et desanté publique (DEMESP) de la HAS dirigée par le Dr Jean-Patrick Sales. Il est composé de 19 chefs de projet (pharmaciens, docteur ès sciences ou ingénieurs biomédicaux), dont 1 responsable administratif et réglementaire et 2 adjoints (pharmaciens) assistés d'un secrétariat. Le Dr Catherine Denis est responsable du service.

Le SED assure l'expertise interne des demandes. Il rédige l'analyse critique des dossiers et des données cliniques disponibles et une synthèse en vue de la présentation en séance de la commission. Il prépare les avis soumis pour adoption à la CNEDiMTS et veille à la qualité des documents préparés pour la commission, ainsi qu'au respect des procédures et des délais.

#### ► Expertise externe des dossiers

Le président peut aussi faire appel à un ou plusieurs professionnels de santé externes, notamment pour les DM concernant des spécialités médicales ou chirurgicales qui ne seraient pas représentées dans la commission. Le recours à des professionnels externes apporte des informations complémentaires, principalement en ce qui concerne la stratégie de prise en charge de la pathologie ou du handicap, la place du produit dans la stratégie de prise en charge et la transposabilité des résultats des études à la pratique médicale. Les échanges au sein de la CNEDiMTS entre ses membres et le(s) professionnel(s) externe(s) sont d'autant plus importants que les données cliniques sont limitées ou rapportent un effet à court terme.

Dans le cas de révision de descriptions génériques ou en cas d'évaluation d'une catégorie de DM, la commission peut mandater un groupe d'experts multidisciplinaire pour préparer ses propres travaux.

Dans tous les cas, le choix des membres et des experts de la CNEDiMTS prend en compte leurs éventuels liens d'intérêts. Les experts externes sollicités à titre individuel ou dans le cadre de groupes de travail ne participent ni aux délibérations ni au vote de la commission.

#### ► Examen des dossiers par la commission

Il existe deux types de procédure pour l'examen des dossiers en commission :

- la **procédure d'instruction complète (PIC)** correspond à l'examen du dossier en séance et à l'élaboration d'un projet d'avis. L'avis est adopté à la séance suivante ;
- la **procédure d'instruction simplifiée (PIS)** permet l'examen d'un projet d'avis avec adoption en séance. L'instruction du dossier est complète, mais le circuit de validation de l'avis est simplifié.

La PIS s'applique aux dossiers pour lesquels le SED et le bureau de la commission détiennent tous les éléments permettant de rédiger un projet d'avis et qui ne soulèvent pas de questions particulières. Les modalités d'application de la PIS sont détaillées dans le règlement intérieur.

Pour les demandes d'inscription et de modification des conditions d'inscription, toute revendication d'amélioration du service attendu formulée par le demandeur (qu'il s'agisse d'une ASA I, II, III ou IV) implique une instruction selon la procédure complète.

#### ► Procédure contradictoire

Après adoption par la commission, l'avis est communiqué au plus tôt au demandeur. Celui-ci dispose d'un délai de 8 jours à réception de l'avis pour faire d'éventuelles observations ou pour demander à être entendu par la commission.

#### ► Observations écrites

Si les observations du fabricant sont mineures et de nature administrative, les corrections sont faites, après accord du président de la commission, par le SED.

L'avis, éventuellement modifié, devient définitif et est alors transmis au ministre et à l'industriel. Dès lors que les observations portent sur le fond de l'avis, le président de la CNEDiMTS soumet les éventuelles modifications à la commission.

Après délibération, l'avis, éventuellement modifié, devient définitif et est transmis au ministre, au CEPS et à l'industriel.

10. Art. R. 165-8 du CSS.

### ► Auditions

L'audition permet au demandeur d'apporter des précisions sur l'avis lors d'une séance de la CNEDiMITS. Le demandeur peut se faire accompagner d'experts. L'audition comporte une première phase au cours de laquelle l'industriel expose ses arguments de façon synthétique. Cette présentation est suivie d'un échange au cours duquel l'industriel et ses experts répondent aux questions des membres de la commission.

Lors des auditions, la commission ne prend pas en compte les données cliniques n'ayant pas été fournies dans le dossier initial. En effet, la procédure contradictoire porte sur l'avis rendu par la commission sur la base des données soutenant le dossier déposé par l'entreprise ayant fait l'objet d'une analyse approfondie.

Après délibération de la CNEDiMITS, l'avis, éventuellement modifié, est adopté. Il devient définitif et est transmis au ministre, au CEPS et à l'industriel.

### ► Transmission des avis au Comité économique des produits de santé (CEPS)

Les avis de la commission deviennent définitifs :

- dès réception du courrier de l'industriel mentionnant qu'il n'émet pas de remarque sur le projet d'avis qui lui a été transmis ;
- à la fin du délai réglementaire de 8 jours si l'industriel n'a fourni aucune réponse suite à l'envoi du projet d'avis ;
- dès l'adoption de l'avis éventuellement modifié, à la suite d'observations écrites ou d'une audition de l'industriel.

Les avis définitifs de la commission sont transmis au ministre et au CEPS par courrier électronique. Ces documents sont systématiquement rendus publics sur le site Internet de la HAS ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

## 3. Principaux déterminants de l'évaluation

Pour réaliser sa mission d'évaluation, la commission s'appuie sur des données scientifiques associées, dans certains cas, à l'éclairage apporté par des professionnels de santé externes à la commission.

La doctrine s'est affinée avec le temps, et le niveau d'exigence augmente. Cependant, la CNEDiMITS est attentive aux besoins médicaux non encore couverts. Elle tient compte d'autres contraintes particulières aux DM notamment à ceux destinés à des populations cibles parfois réduites. Les principaux déterminants de l'évaluation sont détaillés ci-dessous.

### 3.1 Prise en charge de la maladie et du handicap

La CNEDiMITS doit prendre en compte la maladie (ou le handicap), sa gravité et les modalités habituelles de sa prise en charge au moment de l'évaluation. Elle s'appuie sur les recommandations professionnelles existantes ou, en leur absence, sur l'éclairage apporté par des experts.

### 3.2 Preuves scientifiques apportées

Le plus souvent, une étude clinique spécifique du DM à évaluer est attendue si l'équivalence avec un autre DM n'est pas démontrée ou si l'industriel revendique une action ou une efficacité supplémentaire ou différente par rapport à la stratégie de référence.

Les exigences de la CNEDiMITS diffèrent entre les DM à visée thérapeutique et les autres DM (notamment les produits d'assistance). Il appartient à l'industriel d'expliquer sa démarche si une étude clinique ne lui paraît pas nécessaire. Il doit argumenter le recours à d'autres méthodes de démonstration du rapport bénéfices/risques qui seraient mieux adaptées. Par exemple, pour les produits tels qu'une canne, un cathéter, une seringue ou un déambulateur, le respect des normes techniques peut être suffisant.

#### 3.2.1 Investigation clinique

Les allégations doivent être démontrées. Les données remises par l'industriel sont analysées selon les critères de la médecine fondée sur les preuves. Cette instruction, réalisée par le SED de la HAS, est prise en compte par la CNEDiMITS qui détermine la pertinence clinique des résultats obtenus et leur transposabilité dans le système de soins français.

Une étude contrôlée randomisée conçue et réalisée en double aveugle (ou du moins avec un observateur indépendant) est l'étude offrant le meilleur niveau de preuve. Si ce type d'étude n'est pas fourni par le fabricant (par exemple pour une évolution de gamme), il est essentiel qu'il argumente son choix.

Le recul de la commission dans l'évaluation clinique l'amène à souligner trois éléments spécifiques dans l'évaluation du DM :

- la rareté des études. Lors de la première évaluation, la commission dispose rarement des résultats de plusieurs études cliniques ou d'une méta-analyse de méthodologie correcte ;
- la question de l'évolution de la performance dans le temps se pose pour certains DM. Dans le cas des DM implantés de manière durable dans le corps, la commission est amenée à recommander le remboursement sur la base d'études cliniques portant sur un suivi à court/moyen terme ou sur des critères intermédiaires. Elle peut alors demander des études complémentaires qui doivent confirmer la performance du DM et sa fiabilité à long terme, en se fondant sur des cohortes représentatives de la population suivie. Plus particulièrement dans le domaine pédiatrique, le DM implanté peut avoir une durée d'implantation très longue ;
- le caractère opérateur-dépendant du DM.

#### 3.2.2 Critères de jugement intermédiaires

Le recours à des critères intermédiaires est possible. Leur validité devra néanmoins avoir fait l'objet d'une démonstration scientifique.

À titre d'exemples :

- des critères radiologiques sont proposés pour prédire l'usure des prothèses de hanche et essayer de prévoir les risques de descellement prothétique ;
- des critères angiographiques sont proposés pour essayer de déterminer la resténose intra-stent coronaire ; cependant dans ce cas, la commission exige que soit réalisé parallèlement un registre avec évaluation de critères cliniques.

### 3.2.3 Cycle de vie d'un DM

Il peut être plus court que celui de l'investigation clinique.

L'industriel doit anticiper dans son développement, et donc dans le schéma initial des études, l'apparition d'une évolution incrémentale du DM. Il existe des méthodologies statistiques pour intégrer ces évolutions. Cependant, il faut distinguer les évolutions dont le but est d'améliorer l'efficacité, la tolérance, voire la durabilité du DM, des évolutions purement commerciales. Une évolution qui impacte le rapport bénéfice/risque doit faire l'objet d'études spécifiques.

### 3.2.4 Équivalence

**Une équivalence vis-à-vis d'un produit qui a fait l'objet d'étude(s) clinique(s)** ne peut être revendiquée que dans le cas où le produit qui revendique cette équivalence ne génère pas de risque additionnel. Il doit être utilisé dans des indications et conditions strictement similaires au produit dont il revendique l'équivalence. La cohérence de la démarche de l'industriel qui revendique une équivalence est essentielle. Cela est particulièrement applicable aux évolutions de gamme.

Les réglementations européennes et internationales retiennent trois dimensions différentes et cumulatives pour démontrer une telle équivalence :

- clinique : utilisé dans une destination et des indications similaires, pour une population cible similaire (âge, etc.), dans des conditions similaires ;
- technique : présentant des caractéristiques techniques (matériaux utilisés, viscosité, résistance, etc.) et de conception similaires ; utilisant le cas échéant des techniques de pose et/ou opératoires similaires ;
- biologique : ayant des matériaux et état de surface en contact avec le corps humain (partie du corps, fluides) similaires.

Cette notion peut s'appliquer à de nombreux produits : prothèses de hanche, prothèses de genou, défibrillateurs ou stimulateurs cardiaques, etc.

Il n'est pas nécessaire d'être strictement identique pour être équivalent. En revanche, toute différence sur l'une de ces trois dimensions doit être justifiée.

## 3.3 Place du DM dans la stratégie de prise en charge

Pour définir la place du DM dans la stratégie de prise en charge, la CNEDiMITS prend en compte les recommandations françaises et étrangères et, en leur absence, l'avis d'experts.

La CNEDiMITS précise si le produit s'utilise en première, deuxième, voire troisième intention par rapport aux alternatives. De même, elle précise les populations susceptibles de bénéficier au mieux du produit.

## 3.4 Impact sur la santé publique

L'impact du produit sur la santé publique est fonction de son effet prévisible sur le système de soins (nombre de consultations, nombre ou durée d'hospitalisations, nombre d'actes évités) et sur les politiques et programmes de santé publique, et de son effet potentiel sur la santé de la population (mortalité, morbidité, compensation d'un handicap, qualité de vie, etc.).

## 3.5 Réponses aux questions fréquentes

### 3.5.1 Quels sont les facteurs conduisant à un niveau de service attendu ou rendu (SA/SR) suffisant ?

La commission tient compte :

- de la démonstration d'un intérêt notable venant modifier l'évolution spontanée d'une maladie, d'un handicap ou d'un symptôme ou changeant notablement leur prise en charge ;
- du contexte médical en adaptant son niveau d'exigence selon qu'il s'agit d'un DM à visée thérapeutique pour lequel la règle est l'étude clinique ou d'un DM/produit d'assistance destiné à la compensation d'un handicap ;
- de la transposition des résultats aux conditions réelles d'utilisation du DM ;
- de la gravité de la maladie ou du handicap, mais leur seule gravité ne justifie pas un SA/SR suffisant ;
- de l'arsenal disponible, notamment dans les cas où les alternatives sont peu nombreuses et où le besoin thérapeutique n'est pas couvert ou insuffisamment.

### Cas particuliers

#### Équivalence

La démonstration d'équivalence est complexe. Ainsi, la CNEDiMITS peut se reposer sur les données d'équivalence validées par l'organisme notifié lors du marquage CE ou de la procédure 510 K<sup>11</sup> utilisée par la *Food And Drug Administration* aux États-Unis quand les industriels les fournissent (ces informations ne sont pas systématiquement rendues publiques).

### **Produits de compensation du handicap**

La commission prend en compte le contexte inhérent à certains produits d'assistance, DM ou non. L'évaluation des produits pour personnes handicapées comporte une partie technique, soumise au respect de normes, et une partie clinique centrée sur les besoins de la personne handicapée, sur son projet de vie et sur son environnement. Pour cette catégorie de produits, l'avis des experts est utile car les données cliniques sont limitées. La CNEDiMTS adapte ses exigences.

### **Antériorité d'évaluation d'une catégorie de dispositifs médicaux**

Au sein d'une même catégorie de DM, la commission tient compte de ses évaluations antérieures pour juger un nouveau DM. Après une première période d'évaluation de ces dispositifs sous nom de marque, la CNEDiMTS peut être amenée à recommander la création d'une description générique lorsqu'elle considère que la démonstration faite avec les premiers DM est applicable à tout nouveau DM de cette catégorie et que les spécifications techniques conditionnant le service attendu/rendu peuvent être définies.

### **Populations cibles faibles**

Lors de l'analyse des études, la commission tient compte des possibilités de recrutement limitées quand les populations cibles concernées sont faibles et est moins exigeante en termes de niveau de preuve. Cependant, la commission insiste sur le fait que, dans ces cas, la réalisation d'études multicentriques européennes permettrait d'augmenter le nombre de sujets inclus. Dans tous les cas, un avis favorable ne peut être émis que lorsque le risque inhérent à ces DM est maîtrisé.

## **3.5.2 Quels sont les facteurs conduisant à un niveau de service attendu ou rendu (SA/SR) insuffisant ?**

Au vu des conclusions de la commission, les raisons de l'attribution d'un SA/SR insuffisant à des DM dans une ou plusieurs de leurs indications sont les suivantes :

- un niveau d'efficacité faible, sans pertinence clinique ;
- des effets indésirables notables non contrebalancés par l'efficacité clinique ;
- une efficacité seulement démontrée dans une population dont la transposabilité à la population effectivement concernée n'est pas certaine ;
- une absence de place dans la stratégie de prise en charge des affections visées par les indications ;
- une démonstration au moyen d'une étude clinique de faible qualité (critère de jugement intermédiaire non validé, comparateur utilisé dans une situation clinique différente, nombreux biais notamment nombreux perdus de vue) ;
- l'existence d'alternatives (DM ou autre produit de santé) ayant fait la preuve d'une efficacité plus importante ou ayant des effets indésirables moins graves ou moins fréquents ;
- l'association de plusieurs DM au sein d'un conditionnement, non justifiée au regard des pratiques de soin ou d'utilisation ;
- une absence de démonstration de l'équivalence avec un DM ayant apporté des preuves cliniques (antérieur dans la gamme pour le même fabricant ou un DM concurrent).

## **3.5.3 Comment est établie l'amélioration du service attendu ou rendu ?**

L'amélioration du service attendu ou rendu est une évaluation du progrès thérapeutique apporté par le nouveau DM par rapport aux thérapies existantes. Cette évaluation est appréciée à une date donnée dans un environnement évolutif.

### **► Comment est choisi le comparateur ?**

Le comparateur pertinent est issu de la stratégie thérapeutique, diagnostique ou de compensation du handicap de référence, ou de la stratégie utilisée en pratique courante en l'absence de preuves scientifiques. Si le besoin n'est pas couvert, le comparateur est l'absence de traitement. Il est possible de comparer le DM à un autre DM, un médicament, un autre produit de santé, une prestation, ou un acte ou à des soins de support ou à l'absence de traitement, admis ou non au remboursement et utilisé(s) par les patients.

Cependant, concernant le DM, les stratégies existantes (notamment la chirurgie pour les DM implantables) n'ont pas toujours été scientifiquement validées. Ainsi, le choix du comparateur peut être difficile. La documentation des comparateurs pertinents est un élément clé pour définir le niveau d'amélioration des produits proposés par le demandeur.

Pour déterminer au mieux le comparateur le plus pertinent, le recours à des experts peut être nécessaire. Leur connaissance des alternatives thérapeutiques possibles dans le champ thérapeutique, diagnostique ou de compensation du handicap vient aider les membres de la commission dans leur travail de vérification et de mise en perspective des preuves.

### **► Quels sont les critères de jugement retenus ?**

Le critère de jugement doit être cohérent avec l'effet thérapeutique, diagnostique ou de compensation du handicap annoncé.

Ces critères retenus sont des critères cliniques (mortalité, morbidité, compensation du handicap, qualité de vie, réduction des effets indésirables), ou de commodité d'emploi avec bénéfice clinique pour les patients.

### **► Comment est défini le niveau d'ASA/ASR ?**

Sauf impossibilité méthodologique argumentée par l'industriel à l'aide de références bibliographiques, l'ASA/ASR est évaluée sur la base d'études cliniques, contrôlées, randomisées utilisant un critère de jugement principal cliniquement pertinent. Une comparaison directe est recommandée.

Sur la base d'une équivalence revendiquée à un autre DM ou d'une étude de non-infériorité où seule la non-infériorité est démontrée, seule une ASA/ASR de niveau V peut être revendiquée. Pour une même catégorie de DM, les niveaux d'ASA/ASR attribués par la CNEDiMTS évoluent au regard de l'arsenal disponible et de l'acquisition de données nouvelles.

11. [www.fda.gov/medicaldevices/productsandmedicalprocedures/deviceapprovalsandclearances/510kclearances/default.htm](http://www.fda.gov/medicaldevices/productsandmedicalprocedures/deviceapprovalsandclearances/510kclearances/default.htm)

En règle générale, lorsqu'il s'agit d'une demande d'inscription d'un DM d'une catégorie de produits non encore évaluée, l'ASA est accordée par rapport à la stratégie thérapeutique, diagnostique ou de compensation du handicap existant. Les autres DM issus de cette même catégorie seront par la suite comparés entre eux. Lorsque les défibrillateurs ont été évalués en 2002, ils avaient obtenu une ASA I par rapport à la stratégie existante. Ensuite, ils ont été comparés entre eux, et il leur a été attribué une ASR de niveau V. Ils sont depuis 2011 remboursés dans les prestations d'hospitalisation. Il en est de même des valves cardiaques aortiques posées par voie transcutanée : une ASA I avait été octroyée en 2007 *versus* l'absence de traitement chez les sujets ne pouvant être opérés puis une ASA V en 2011 *versus* le produit antérieur dans la gamme.

L'ASA I (majeure) s'entend notamment pour un DM ayant démontré une efficacité notable sur le critère de mortalité pour les DM à visée thérapeutique ou une compensation du handicap ayant un intérêt majeur pour les DM la concernant. L'ASA mineure, modérée ou importante vient qualifier le surcroît d'intérêt clinique en termes d'efficacité, de réduction de risques ou de compensation du handicap selon son intensité.

### 3.6 Population cible

La population cible du DM et/ou de la prestation susceptible d'être prise en charge en France est estimée pour chacune des indications dans lesquelles le dispositif médical et/ou la prestation sont proposés au remboursement. Cette détermination permet de prévoir les volumes justifiés de prescriptions.

La détermination de la (des) population(s) cible(s) est fondée sur :

- les données épidémiologiques (issues des bases de données existantes de la littérature, etc.) disponibles portant sur les pathologies ou le handicap concernés et les effets des traitements existants ;
- au vu de ces données, un raisonnement partant de la population concernée (maladie ou handicap) permet d'aboutir, étape par étape, à la population éligible au remboursement, c'est-à-dire celle susceptible d'être traitée par le DM et/ou la prestation. Elle permet aussi, quand cela le justifie, d'estimer le nombre de patients correspondant à la population pour laquelle une ASA/ASR a été attribuée.

Dans la mesure du possible et dans le cas de renouvellement d'inscription, la CNEDiMTS estime la population rejointe. Elle correspond à la population effectivement traitée par le DM et/ou la prestation en exploitant le plus souvent les données d'hospitalisation ou de remboursement.

### 3.7 Demandes d'étude post-inscription

Les demandes d'étude post-inscription visent à apporter des réponses à des interrogations soulevées lors de la première évaluation faite par la CNEDiMTS. Selon le contexte et les données disponibles au moment de la première évaluation, ces questions peuvent concerner :

- la vérification du bénéfice/risque à moyen et long terme. Un DM peut être implanté très longtemps dans le corps humain. Dans ce cas, un suivi à long terme du DM est important pour montrer le maintien de la performance ;
- une confirmation des performances cliniques des dispositifs dans leurs conditions réelles d'utilisation (si incertitudes constatées) ;
- une vérification du respect des indications et de l'encadrement préconisés par la CNEDiMTS ;
- la détection d'un risque particulier dans tout ou partie de la population cible.

La CNEDiMTS se prononce alors en faveur de la réalisation d'études post-inscription dont les résultats conditionnent son avis lors du renouvellement de l'inscription au remboursement. Les méthodes à utiliser pour mettre en œuvre ces études sont détaillées dans « [Les études post-inscription sur les technologies de santé \(médicaments, dispositifs médicaux et actes\) - Principes et méthodes](#) », HAS, novembre 2011<sup>12</sup>.

### 3.8 Évaluation en vue du renouvellement d'inscription sur la LPP

Quel que soit le mode d'inscription sur la LPP, nom de marque ou description générique, l'inscription est assurée pour une durée maximale de 5 ans.

Dans le cas où le produit est inscrit sous nom de marque, il appartient à l'industriel de déposer un dossier de demande de renouvellement d'inscription de son produit.

Lors du renouvellement d'inscription, l'analyse des résultats des études demandées par la CNEDiMTS lors de la première évaluation ainsi que celle des nouvelles données disponibles constituent des éléments d'information pour l'évaluation du service rendu (SR) et de l'amélioration du service rendu (ASR) apportée par le dispositif.

### 3.9 Révision des descriptions génériques : objectifs et méthode

Certaines descriptions génériques de la LPP ne sont plus adaptées à une prise en charge optimale des patients et nécessitent d'être réévaluées. En 2004, la réévaluation des descriptions génériques a été instaurée. Elles sont désormais inscrites pour un maximum de 5 ans.

La définition médicale des descriptions génériques, avec des indications précises et des conditions de prescription et d'utilisation des produits concernés, doit permettre de mieux définir leur place dans la stratégie de prise en charge.

La CNEDiMTS évalue le SR pour les produits correspondant à une description générique.

12. [www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/etudes\\_post\\_inscription\\_technologies\\_sante.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/etudes_post_inscription_technologies_sante.pdf)

Dans le cas où une description générique serait jugée obsolète, la commission peut recommander de ne plus la prendre en charge. Dans le cas où deux descriptions génériques ont la même indication, leur comparaison permet de déterminer si l'une apporte une amélioration du service rendu (ASR) par rapport à l'autre.

Le passage de certains produits d'une ligne générique à l'inscription sous nom de marque peut être recommandé par la CNEDiMTS. La méthode utilisée pour réévaluer les descriptions génériques est fondée sur l'analyse systématique des données de la littérature scientifique après interrogation protocolisée des principales bases de données, la prise en compte des données fournies par les industriels et l'avis de professionnels de santé réunis dans un groupe de travail multidisciplinaire ou auditionnés.

Le projet de nomenclature qui en émane est transmis aux industriels, le cas échéant aux prestataires de services et distributeurs de service, aux associations de patients en lien avec le sujet évalué, aux représentants des caisses d'assurance maladie, à la Direction générale de la santé, à la Direction de la sécurité sociale et à la Direction générale de l'offre de soins pour avis avant discussion en CNEDiMTS. Ensuite, la CNEDiMTS, en s'appuyant sur la littérature et les propositions du groupe, fait ses recommandations au ministre. La phase contradictoire a lieu après la publication, par le ministre, de l'avis de projet au Journal officiel.

#### 4. Comment la commission évalue-t-elle l'innovation ?

La prise en charge par l'Assurance maladie entraîne une large diffusion des technologies dans le panier de soins. Ainsi, il était nécessaire de proposer un accompagnement pour que la CNEDiMTS puisse se prononcer à partir de données cliniques pertinentes.

##### 4.1 Qu'est-ce qu'une innovation pour la CNEDiMTS ?

Pour établir le caractère innovant d'un dispositif médical, les critères proposés par la CNEDiMTS prennent en compte à la fois :

- l'innovation thérapeutique et/ou technologique :
  - le caractère « nouveau » du dispositif médical ne suffit pas à lui seul pour qualifier l'innovation (au sens de porteuse de progrès), s'il n'y a pas de données en faveur d'un bénéfice clinique (données pouvant nécessiter une confirmation par des études complémentaires) ;
- et le bénéfice clinique pour le patient, soit :
  - la technologie de santé répond (dans l'utilisation revendiquée) à un besoin non encore couvert, ou insuffisamment couvert par une technologie existante (couverture du besoin thérapeutique) dans la prise en charge d'une maladie grave et/ou une maladie chronique handicapante,
  - la technologie apporte une amélioration significative de la santé des patients ou du handicap, par rapport aux moyens déjà disponibles, en termes d'efficacité (bénéfices cliniques potentiels), de tolérance (réduction de risques) ou d'accès à la thérapeutique.

La compensation importante du handicap et l'amélioration de la qualité de vie peuvent aussi être considérées (au cas par cas) comme un bénéfice clinique.

##### 4.2 Quelles sont les données cliniques minimales nécessaires pour que la CNEDiMTS émette un avis favorable pour une prise en charge dérogatoire ?

Les critères d'évaluation de l'innovation doivent être aussi rigoureux que ceux des autres dispositifs. Toutefois, au regard de bénéfices potentiels importants, une prise de risque plus grande peut être consentie par la CNEDiMTS pendant une période limitée, afin de permettre aux patients une mise à disposition rapide de l'innovation.

La détermination du seuil des données exigibles, pour consentir à une prise de risque acceptable, impose une réflexion au cas par cas. La CNEDiMTS peut accepter de prendre une décision sur la base de données limitées, à condition qu'elles soient de bonne qualité.

Les garde-fous nécessaires sont :

- la limitation de ce type d'accompagnement à des technologies réellement innovantes ;
- la mesure de la prise de risque au regard de la perte de chance potentielle pour le patient ;
- la maîtrise de ce risque par une évaluation stricte de l'efficacité clinique lors de la première évaluation et lors de la réévaluation à court terme. Cette évaluation doit reposer, autant que possible, sur des études prospectives randomisées de haut niveau de preuve. Il faut également être en mesure de dépister tous les effets indésirables et inconvénients possibles du dispositif par un recueil exhaustif.

##### 4.3 Quels outils sont disponibles pour accompagner l'innovation ?

Les évolutions législatives de 2008 et 2009 ont apporté des textes essentiels (articles L. 165-1-1 du Code de la sécurité sociale, L. 1151-1 du Code de la santé publique) pour soutenir ces innovations, ouvrant la possibilité d'une mise à disposition précoce, temporaire et encadrée, associée au recueil des données cliniques complémentaires nécessaires pour confirmer leur intérêt.

La pierre angulaire restant la production de données cliniques pertinentes dès que possible, la HAS propose depuis quelques années des rendez-vous précoces dont l'objectif est de permettre aux industriels ou professionnels concernés de soumettre leurs propositions de développement clinique à la critique de la HAS sur la méthodologie et les critères d'évaluation envisagés. Ces rendez-vous sont mis en œuvre en amont de l'évaluation clinique du dossier pour l'admission au remboursement (avant de débiter une étude clinique).

Ces rencontres dites précoces sont organisées sur demande des industriels. Une notice décrit les modalités pratiques de demande et le déroulé d'une rencontre de ce type<sup>13</sup>.

13. [www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-12/dm\\_modalites\\_de\\_soumission\\_et\\_deroulement.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-12/dm_modalites_de_soumission_et_deroulement.pdf)

La HAS évalue l'intérêt d'une rencontre selon les éléments transmis ; elle peut refuser une demande. Il s'agit d'une aide particulièrement orientée vers les technologies nouvelles susceptibles d'améliorer les modalités de prise en charge d'une pathologie ou d'un handicap. Cependant, la HAS, afin de permettre aux industriels de réaliser des études cliniques pertinentes, est prête à rencontrer tout demandeur (quel que soit le degré d'innovation de la technologie) précocement à condition que ce dernier soumette un protocole ou un synopsis détaillé et pose des questions précises.

#### 4.4 La CNEDiMITS conduit-elle son évaluation lorsque le DM a fait l'objet d'une étude à financement institutionnel (programme hospitalier de recherche clinique et programme de recherche médico-économique) ?

Qu'elles soient ou non soumises par l'industriel dans son dossier, la CNEDiMITS intègre dans ses évaluations les données cliniques issues du programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) ou du programme de recherche médico-économique (PRME) dès lors que l'étude a fait l'objet d'une publication ou d'un rapport d'étude.

La CNEDiMITS est confrontée à une difficulté majeure lorsqu'un dossier lui est soumis alors qu'une telle étude est en cours, surtout si les inclusions ne sont pas terminées. Un avis favorable de sa part compromettrait les inclusions dans l'étude ou l'avancement de celle-ci. La CNEDiMITS considère que les évaluations PHRC ou PRME répondent à un besoin d'évaluation du DM. La commission n'a donc pas à évaluer prématurément un DM, alors que des données sont en cours de recueil et qu'il bénéficie par ailleurs d'un financement dans le cadre de ces programmes.

## Données d'activité 2013

### 1. Bilan 2013

#### 1.1 Activité non programmée

##### 1.1.1 Demandes enregistrées

*Remarque préliminaire : cette partie traite des dossiers déposés entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 décembre 2013. Ces demandes peuvent avoir fait l'objet d'un examen par la CNEDiMITS après le 31 décembre 2013.*

Les fabricants souhaitant l'inscription des DM qu'ils exploitent sur la liste des produits et prestations doivent soumettre leur dossier de demande de remboursement auprès du SED de la HAS en vue de son examen par la CNEDiMITS.

La CNEDiMITS se prononce principalement sur les demandes :

- d'inscription ;
- de renouvellement d'inscription ;
- de modification des conditions d'inscription.

Elle peut également être saisie par le ministre chargé de la Santé, le ministre chargé de la Sécurité sociale et le Collège de la HAS, sur les conditions de prescription ou d'emploi des dispositifs médicaux.

La commission peut décider de réévaluer le service rendu (SR) des dispositifs inscrits sur la LPP de sa propre initiative.

#### → Le service évaluation des dispositifs a enregistré 148 demandes

Demandes	Nombre de dossiers
Première inscription	68
Renouvellement d'inscription	41
Modification des conditions d'inscription	33
Autre demande (radiation, modification administrative)	6
<b>TOTAL</b>	<b>148</b>

##### 1.1.2 Demandes traitées

*Remarque préliminaire : cette partie reflète l'activité effective de la commission en 2013, puisqu'elle présente les données portant sur des demandes examinées par la commission durant cette période. Ces demandes peuvent avoir été enregistrées avant 2013. De même, leur instruction peut avoir été achevée après le 31 décembre 2013.*

La commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé se réunit un mardi sur deux, toute la journée, dans les locaux de la Haute Autorité de santé.

Elle s'est réunie 21 fois au cours de l'année 2013 et a examiné 11,8 dossiers par séance en premier examen (les phases contradictoires s'ajoutant à cette moyenne).

L'examen des dossiers peut nécessiter de faire appel à des professionnels de santé externes afin d'apporter des informations complémentaires. L'expertise fait l'objet d'un rapport écrit. Aussi, au cours de l'année 2013, 45 expertises ont été sollicitées : 2 ont été présentées en séance par l'expert et 36 ont fait l'objet uniquement d'un rapport écrit, 6 professionnels de santé externes ont été auditionnés et 1 expert invité.

### → La commission a examiné 153 demandes

Demandes	Nombre de dossiers
Première inscription	66
Renouvellement d'inscription	46
Modification des conditions d'inscription	36
Autre demande (radiation, modification administrative)	5
<b>TOTAL</b>	<b>153</b>

### 1.1.3 Avis rendus

*Remarque préliminaire :* cette partie présente les avis rendus par la commission en 2013. Les données présentées peuvent correspondre à des demandes dont l'instruction a débuté avant le 1<sup>er</sup> janvier 2013. Les avis dont l'adoption ou la phase contradictoire était en cours au 31 décembre 2013 n'ont pas été comptabilisés dans ce bilan, bien que la commission ait procédé à l'examen du dossier. Ils figureront dans le bilan de l'année 2014.

#### 1.1.3.1 Avis rendus : totalité de l'activité non programmée

### → La CNEDIMTS a rendu 163 avis en réponse à des demandes déposées par les entreprises

Demandes	Nombre de dossiers
Première inscription	63
Renouvellement d'inscription	40
Modification des conditions d'inscription	52
Autre demande (radiation, modification administrative)	8
<b>TOTAL</b>	<b>163</b>

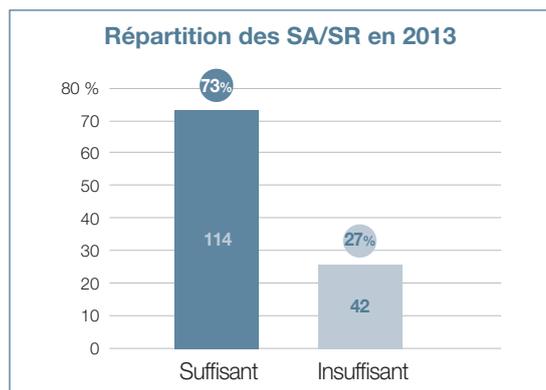
En 2013, 125 (77 %) avis rendus ont fait l'objet d'une procédure d'instruction complète, 38 (23 %) d'une procédure d'instruction simplifiée.

Selon les articles R. 165-2, R. 165-6, R. 165-11, R. 165-11-1 du Code de la sécurité sociale, la CNEDIMTS évalue les SA/ASA lors de la première inscription ou lors des modifications des conditions d'inscription et les SR/ASR lors du renouvellement d'inscription.

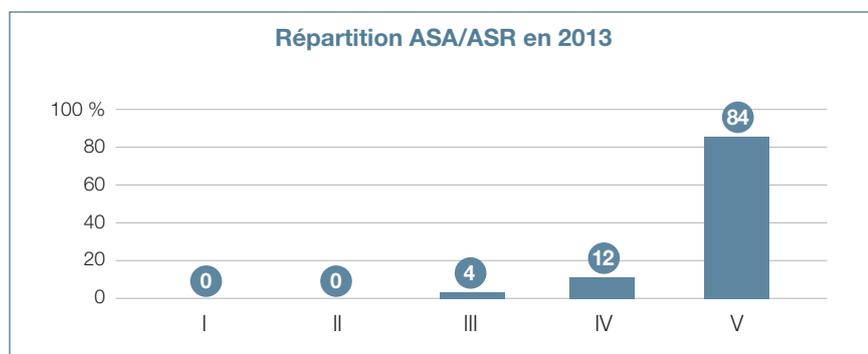
Les SA ou SR ainsi que les ASA ou ASR étant attribués indication par indication, un même avis peut contenir plusieurs SA ou SR et/ou ASA ou ASR différents. Pour 6 avis rendus en 2013, 2 SA/SR ont été attribués, pour 1 avis, 3 SA/SR ont été attribués et, pour 19 avis, plusieurs ASA/ASR ont été données.

Pour 1 avis, 1 SA et 1 ASA et 1 SR et 1 ASR ont été attribués car il répondait à une demande de modification des conditions d'inscription associée à une demande de renouvellement d'inscription.

► Service attendu/service rendu



► Amélioration du service attendu/amélioration du service rendu



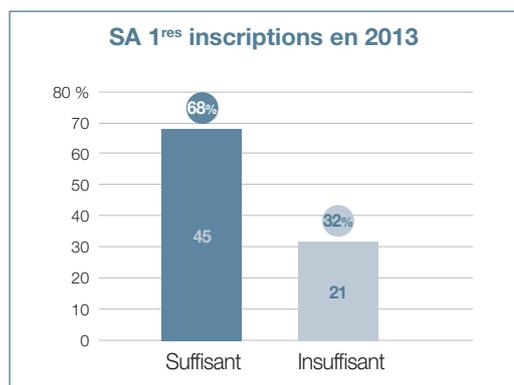
► Délai

Le délai moyen de traitement de l'ensemble des demandes (inscriptions, modifications des conditions d'inscription et renouvellements d'inscription), quelle que soit la procédure, a été de 110 jours. Le délai médian a été de 74 jours.

1.1.3.2 Avis rendus : les premières inscriptions

Parmi les 163 avis rendus en 2013, 63 (38 %) concernaient des demandes de première inscription au remboursement. Cinquante-deux (83 %) de ces demandes d'inscription ont été examinées en PIC, 11 (17 %) en PIS.

► Service attendu

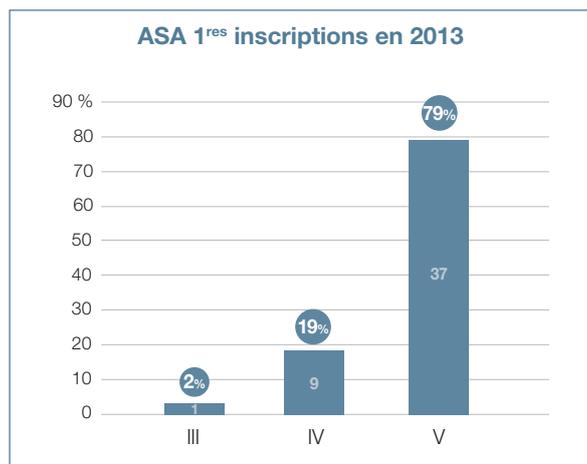


Le SA étant attribué indication par indication, 3 SA différents ont été attribués pour 1 avis (prothèse TMJ) et 1 autre avis (REVEAL TX) s'est vu attribuer 2 SA différents rendus en 2013, ce qui explique que le nombre de SA attribués (66) soit plus élevé que le nombre d'avis rendus (63).

Lorsqu'un produit de santé se voit attribuer un SA insuffisant dans toutes ses indications, cela se traduit par un avis défavorable à l'inscription au remboursement.

➔ La CNEDiMTS a rendu un avis favorable à l'inscription de 45 DM, ce qui représente 68 % des demandes d'inscription.

## ► Amélioration du service attendu



Pour 2 avis rendus (ONYX LES et IFILL) en primo-inscription en 2013, 3 ASA ont été attribuées pour le premier et 2 ASA ont été attribuées pour le second. L'appréciation de ces ASA attribuées nécessite de prendre connaissance du comparateur retenu. Un dispositif médical a obtenu une amélioration modérée (ASA III) :

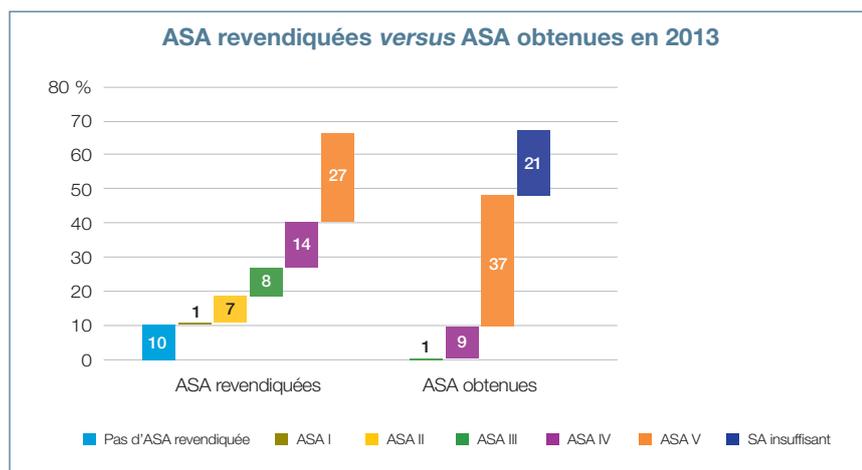
- **prothèse TMJ**, prothèse totale de l'articulation temporo-mandibulaire.

Cinq autres dispositifs médicaux ont obtenu une amélioration mineure (ASA IV) :

- **orthèse suro-pédieuse à restitution d'énergie** ;
- **prestation associée aux systèmes de télésurveillance des stimulateurs cardiaques implantables**, système de télésurveillance ;
- **GLUCOFIX PREMIUM**, appareil de mesure de la glycémie et de la cétonémie capillaire ;
- **PROFIL'AIR**, support d'aide à la prévention d'escarre ;
- **ULTRAFLEX**, articulation à effet dynamique de genou ;
- **FREESTYLE NAVIGATOR II**, système de mesure en continu du glucose ;
- **prestation associée aux systèmes de télésurveillance des défibrillateurs cardiaques implantables**, système de télésurveillance.

Le dispositif médical **ONYX LES**, implant d'embolisation liquide, a obtenu 2 ASA IV et 1 absence d'amélioration (ASA V), dans 2 autres indications. Le dispositif médical **IFILL**, système pour oxygénothérapie à domicile avec déambulation, a obtenu 2 ASA V pour les indications retenues.

Le graphique ci-dessous compare les ASA revendiquées par les industriels dans les dossiers de demande de remboursement par l'Assurance maladie aux ASA attribuées par la CNEDiMITS en réponse à ces demandes.



Sur la seule demande d'ASA I revendiquée lors du dépôt de dossier auprès de la commission, 1 ASA V a été attribuée.

Sur les 7 demandes d'ASA II revendiquées lors du dépôt de dossier, 3 SA insuffisants, 1 ASA III, 1 ASA IV, 1 ASA V ont été attribués et un dossier a été retiré avant examen. Sur les 8 demandes d'ASA III revendiquées lors du dépôt de dossier, 3 SA insuffisants, 1 ASA III, 2 ASA IV et 2 ASA V ont été attribués.

**Remarque**

Lorsque plusieurs ASA ont été attribuées par la CNEDiMITS pour un même dispositif, seule la meilleure ASA a été retenue dans le schéma (exemple : si pour un dispositif, la CNEDiMITS a attribué 1 ASA III et 1 ASA V, seule l'ASA III a été retenue).

### 1.1.3.3 Délais

Le délai moyen de traitement des demandes de première inscription, quelle que soit la procédure d'instruction, a été de 83 jours<sup>14</sup>. Le délai médian a été de 68 jours. Soixante-seize pour cent (76 %) des demandes étaient traitées en moins de 90 jours. Le délai de traitement minimal a été de 27 jours et le délai maximal de 446 jours. Quatre-vingt-quinze pour cent (95 %) des demandes ont été closes en moins de 150 jours. Le délai moyen pour les PIS a été de 52 jours et le délai médian de 46 jours. Le délai moyen pour les PIC a été de 128 jours et délai médian de 97 jours.

### 1.1.3.4 Phases contradictoires

*Remarque préliminaire : les phases contradictoires portent sur des demandes closes en 2013 par la commission (avis transmis au CEPS en 2013). L'audition ou l'examen des observations écrites peut avoir eu lieu en 2012.*

Lors de l'audition qu'il a sollicitée dans le cadre de la phase contradictoire, le demandeur dispose de 15 minutes pour exposer ses arguments portant sur ses principaux points de désaccord avec l'appréciation de la commission. Ces points portent le plus souvent sur les niveaux et libellés de SA/SR et ASA/ASR ou sur l'estimation de la population cible. Le demandeur peut se faire accompagner d'experts de son choix, qui se différencient des experts choisis par la commission. Pour ces auditions, le demandeur peut transmettre au préalable au service évaluation des dispositifs toutes les observations écrites qu'il souhaite faire.

À l'issue de l'audition, la commission délibère à nouveau, tenant compte, le cas échéant, des arguments et éclairages présentés par le demandeur, puis vote.

Son avis définitif est alors communiqué au demandeur.

En 2013, 52 avis ont fait l'objet d'une audition au cours de leur phase contradictoire et 14 ont fait l'objet d'observations écrites soumises en commission.

Les conclusions relatives au SA ou SR ont été modifiées pour 9 avis. Pour 2 avis, l'ASR a été modifiée : pour l'un de V (absence d'amélioration) à III (modérée) et pour le second de V à IV (mineure).

Le délai moyen de traitement des demandes pour lesquelles il y a eu une audition ou un examen d'observations écrites, du dépôt du dossier jusqu'à sa transmission au CEPS, est de 109 jours.

Demandes	Nombre de dossiers
Première inscription	30
Renouvellement d'inscription	26
Modification des conditions d'inscription	10
<b>TOTAL</b>	<b>66</b>

## 1.2 Études post-inscription demandées

Répartition des études post-inscription demandées par la CNEDiMTS en 2013	
Nombre d'études post-inscription demandées	9
Nombre de dispositifs médicaux concernés	9

En 2013, 16 réunions CEPS/HAS/fabricants ont été organisées pour 21 fabricants différents. Dans 5 cas, le fabricant a été revu une deuxième fois.

Dans 5 cas, les fabricants de la même catégorie de DM ont été vus ensemble, que le protocole soit commun ou non :

- neurostimulateurs médullaires ;
- systèmes de télésurveillance des stimulateurs et des défibrillateurs cardiaques implantables ;
- endoprothèses carotidiennes ;
- orthèses d'avancée mandibulaire ;
- concentrateurs d'oxygène portable.

## 1.3 Évaluation de catégories homogènes de produits et réponses aux saisines et autosaisines

En dehors de l'activité d'analyse de dossiers de demande de remboursement déposés par les industriels ou leurs représentants, la CNEDiMTS est amenée à effectuer des évaluations de catégories homogènes de produits et à répondre à différentes saisines.

14. En application du Code de la sécurité sociale (art. R. 163-9), le délai entre le dépôt de dossier de demande de remboursement et la publication de l'inscription sur la LPP au JO est de 180 jours (tacitement 90 jours pour la CNEDiMTS et 90 jours pour le CEPS).

Parmi ces évaluations, la révision des descriptions génériques est une activité importante. Elle se fait en deux étapes : d'abord la révision elle-même puis la phase contradictoire quelques mois ou années plus tard suite à la publication de l'avis de projet.

En 2013, elle a évalué 3 catégories de produits concernant des descriptions génériques. La durée moyenne de ces révisions a été inférieure à 14 mois. Seuls les travaux finis en 2013 sont cités.

La CNEDiMITS a effectué 5 autres évaluations de catégories homogènes de produits dans le cadre de phases contradictoires. Ces phases contradictoires ont duré en moyenne 138 jours et faisaient suite à la parution d'un avis de projet de modification des conditions d'inscription sur la LPP. Ces phases contradictoires peuvent avoir lieu qu'il y ait eu ou non un avis de la CNEDiMITS auparavant.

Lors d'une activité non programmée et particulièrement complexe, la CNEDiMITS s'autosaisit afin d'évaluer l'ensemble de la catégorie dans le même temps. Ce procédé a été appliqué trois fois au cours de l'année 2013.

La CNEDiMITS peut être saisie par le ministre ou les administrations centrales du ministre de la Santé.

Révisions des descriptions génériques
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Substituts osseux</li> <li>• Implants de pontage</li> <li>• Vêtements compressifs pour grands brûlés</li> </ul>
Phases contradictoires suite à la parution d'un avis de projet de nomenclature
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Greffons tissulaires d'origine humaine (allogreffes)</li> <li>• DM pour incontinents urinaires, fécaux et stomisés et pour le traitement des troubles colorectaux par atteinte neurologique</li> <li>• Pompes externes programmables et prestations associées pour nutrition parentérale</li> <li>• Dispositifs lumineux et de contrôle pour le traitement de la maladie de Crigler-Najjar</li> <li>• Sets d'appareillage et poches de recueil pour stomies</li> </ul>
Saisines du ministère
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Implants du rachis</li> <li>• Éléments concourant à la décision d'arthroplastie du genou</li> </ul>
Saisines du CEPS
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keto-Diastix</li> <li>• Roho monocompartiment, Roho enhancer et Roho Quadro Select</li> </ul>
Autosaisines
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prothèses de hanche métal/métal</li> <li>• Endoprothèses intracrâniennes utilisées dans l'angioplastie des sténoses athéromateuses intracrâniennes</li> <li>• Pieds à restitution d'énergie</li> </ul>
Saisine de la HAS
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Participation à la rédaction d'un catalogue sur la contraception efficace à destination des professionnels de santé</li> </ul>
Guides
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Choix méthodologiques pour le développement clinique des dispositifs médicaux</li> <li>• Choix méthodologiques pour le développement clinique des pansements</li> </ul>

#### 1.4 Documents de bon usage

Une fiche de bon usage a été publiée : « Comment bien prescrire une ventilation mécanique ».

#### 1.5 Rencontres précoces

Cette année, l'expérience de consultations scientifiques sur les protocoles d'évaluation clinique de dispositifs médicaux a été reconduite par le service évaluation des dispositifs (SED) dans le cadre de son activité d'accompagnement de l'innovation. Huit (8) ont eu lieu en 2013.

Par ailleurs, pour faciliter l'organisation de telles rencontres et l'accès à ce type d'accompagnement, la HAS a mis en ligne en 2013 un guide décrivant les modalités pratiques de demande et le déroulé d'une rencontre de ce type<sup>30</sup>.

## 1.6 Attentes de la CNEDiMITS en termes de données cliniques

En 2013, les attentes de la CNEDiMITS en termes de données cliniques ont été décrites dans 5 rapports :

- implants du rachis ;
- implants de pontage ;
- endoprothèses intracrâniennes utilisées dans l'angioplastie des sténoses athéromateuses intracrâniennes ;
- substituts osseux ;
- vêtements compressifs pour grands brûlés.

## 1.7 Focus

Parmi les actions de la CNEDiMITS, 4 ont marqué l'année 2013. Il s'agit de l'organisation d'un colloque « Innovation et dispositifs médicaux », de 2 guides destinés aux fabricants, l'un concernant les méthodes comparatives utilisant des types d'essais autres que les études randomisées et l'autre sur les attentes en termes d'évaluation clinique pour les pansements qui revendiquent une supériorité. Enfin, la CNEDiMITS a effectué l'évaluation des endoprothèses utilisées dans l'angioplastie des sténoses athéromateuses intracrâniennes (voir pages 16 et 17, partie « [Évaluation et recommandation](#) »).

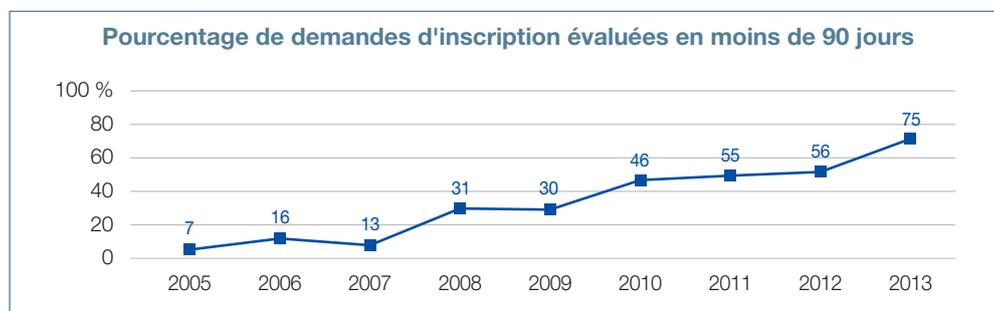
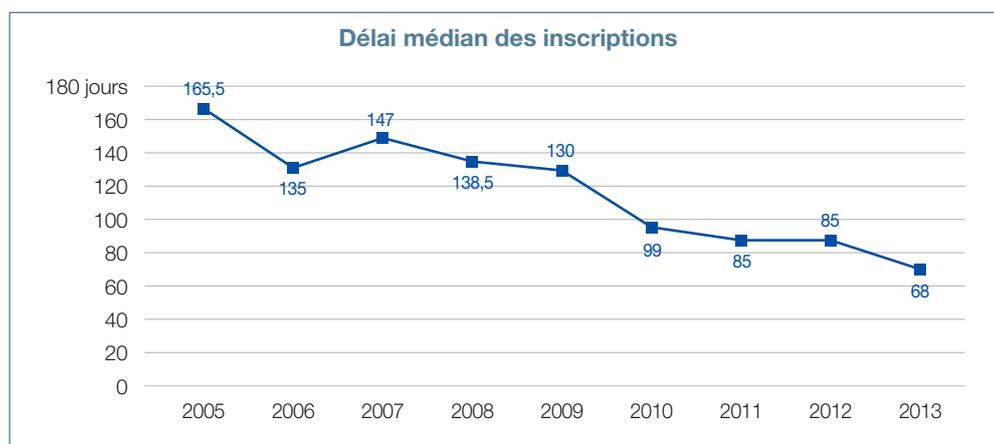
## 2. Évolution de l'activité entre 2005 et 2013

### 2.1 Activité non programmée

#### 2.1.1 Évolution des délais pour les demandes de première inscription depuis 2005

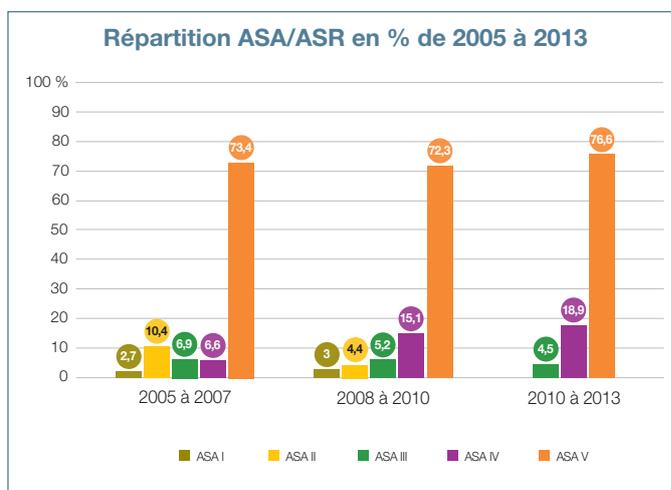
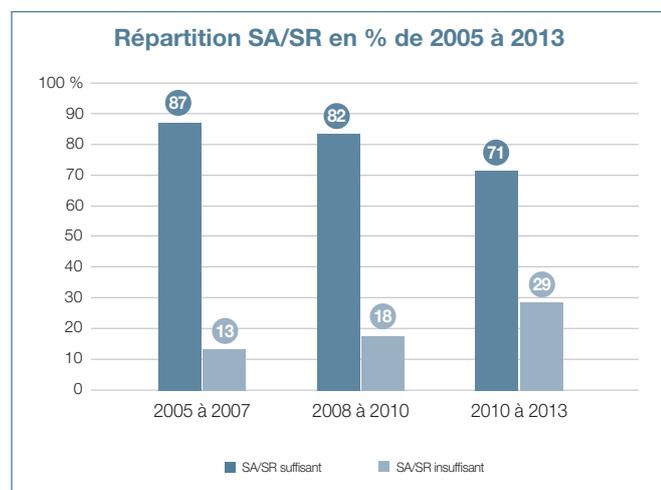
La CNEDiMITS s'est organisée pour améliorer les délais d'instruction des dossiers afin qu'il n'y ait pas de retard dans la mise à disposition de nouveaux produits.

Les courbes ci-dessous montrent l'amélioration constante des délais pour l'évaluation des demandes d'inscription au remboursement.



## 2.1.2 Évolution des SA/SR et des ASA/ASR depuis 2005

Les figures ci-dessous montrent l'évolution des SA/SR et des ASA/ASR attribués depuis la création de la HAS. Les exigences de la commission ont augmenté, surtout depuis que l'application de la directive 2007/47/CE est effective (mars 2010).



## 2.2 Évaluation de catégories homogènes de produits et réponses aux saisines et autosaisines

### ► Révision de descriptions génériques

Depuis la parution du décret 2004-1419 du 23 décembre 2004 mentionné à l'article L. 165-1 du CSS relatif à la prise en charge des produits et prestations, la commission doit réévaluer l'ensemble des descriptions génériques de la LPP, chaque catégorie de DM pouvant correspondre à un nombre variable de lignes (1 à 400).

Le processus de réévaluation est complexe car il se divise en plusieurs étapes :

- évaluation par la CNEDiMITS (depuis 2005, la durée d'évaluation moyenne est inférieure à 18 mois) ;
- négociation du tarif ou du prix par le CEPS ;
- publication de l'avis de projet par le ministre ;
- phase contradictoire et nouvelle évaluation par la CNEDiMITS, cette phase dure en moyenne 118 jours ;
- nouvelle négociation du tarif ou du prix par le CEPS et publication de l'avis définitif au JO.

Depuis 2005, 34 thèmes de révision de descriptions génériques ont fait l'objet d'un avis et/ou d'un rapport d'évaluation de la CNEDiMITS.

Révision des lignes génériques	Date avis CNEDiMITS	Date de publication avis projet	Date nouvel avis CNEDiMITS	Date de publication nomenclature
Prothèses oculaires	14/06/06	23/10/07	10/07/12	23/10/07
Autosurveillance et autotraitement	24/01/07	10/06/09	06/10/09	12/01/10
Pansements	07/03/07	30/07/09	12/01/10	07/08/10
Prothèses de hanche	05/09/07	21/03/13		
Cannes et béquilles	31/10/07			
Lits et accessoires	28/11/07	20/09/09	28/04/10	29/06/10
Appareils électroniques correcteurs de surdité	01/04/08			
Appareils de photothérapie et de contrôle de la bilirubine pour le traitement de la maladie de Crigler-Najjar de type 1	08/07/08	08/05/13	10/10/13	
Bonnets, couvre-moignons Compression médicale	17/02/09 23/11/10			
Appareil de neurostimulation électrique transcutanée	17/02/09			
Pompes implantables	29/04/09	06/03/09	-	28/05/09
Prothèses mammaires externes du sein	26/05/09	17/03/11	31/05/11	

Révision des lignes génériques	Date avis CNEDiMITS	Date de publication avis projet	Date nouvel avis CNEDiMITS	Date de publication nomenclature
Implants mammaires et d'expansion cutanée	26/05/09			
Appareils divers de correction orthopédique de membre supérieur	26/01/10			
DM pour perfusion à domicile	14/09/10			
Appareils modulaires de verticalisation	14/09/10			
Déambulateurs et prestations de livraison	14/09/10			
Appareils destinés au soulèvement	10/11/10			
Coussins de série	08/03/11			
Orthèses de membre supérieur	26/01/10			
Prothèses externes de membre supérieur	29/06/10 Modifié le 21/12/10			
Implants d'embolisation artérielle : indications neurologiques	28/06/11 Modifié le 29/11/11			
Implants d'embolisation artérielle : indications périphériques	28/06/11 Modifié le 29/11/11			
DM pour traitement de l'insuffisance respiratoire et prestations associées - oxygénothérapie	17/04/12	29/10/13	11/02/14	
Traitement de la crise d'algie vasculaire de la face	17/04/12			
Contention orthopédique	10/07/12			
DM pour traitement de l'insuffisance respiratoire et prestations associées - ventilation	20/11/12	04/12/13		
Implant articulaire du coude	11/09/12			
Implant articulaire du genou	06/11/12			
Prothèses faciales	18/12/12			
Substituts osseux	28/05/13			
Vêtements compressifs sur mesure pour grands brûlés	17/09/13			
Implant de colposuspension	05/09/07	Radiation de la LPPR en 2009		
Implants de réfection de paroi	18/11/07	Radiation de la LPPR en 2009		
Implants de pontage	23/04/13	Radiation en 2014		

Révision des lignes génériques (autosaisine CNEDiMTS, Saisine ministérielle, etc.)	Date avis CNEDiMTS	Date de publication avis projet	Date nouvel avis CNEDiMTS	Date de publication nomenclature
Véhicules pour personnes handicapées	09/01/02	06/08/10	13/09/11	
Produits nutrition à domicile et prestations associées	27/09/06			
Systèmes de nébulisation par aérosolthérapie	10/07/07 Modifié le 18/11/08			
Nutrition parentérale à domicile	15/04/08	19/03/13	19/12/13	
Pieds à restitution d'énergie	21/07/09	14/02/12	12/06/12	23/03/13
Allogreffes : • vasculaires • valvulaires • osseuses	12/01/10 12/01/10 12/01/10	15/09/10 Radié de la LPP 20/02/13		23/06/11
Sets de produits de santé/sets de pansements	22/03/11		21/07/11	30/12/11
DM autosurveillance autotraitement	08/02/11	30/11/10	30/11/10	
Implants du rachis	20/09/11			
Produits d'assistance à la posture pour véhicules pour personnes handicapées	15/11/11			
Prestations associées aux DM de perfusion et de nutrition parentérale à domicile	10/01/12			
Scoters	22/02/12			
Observance traitement de l'apnée du sommeil	06/11/12			

Catégories de dispositifs HORS LIGNES GÉNÉRIQUES (autosaisine CNEDiMTS, saisine ministérielle, etc...)	Date avis CNEDiMTS	Observations
Implants cristalliniens monofocaux	Rapport avril 08	DM intra-GHS
Évaluation des IRM dédiées et à champ modéré < 1T	Rapport juin 08	DM intra-GHS
Stimulateurs cardiaques implantables triple chambre	14/10/08	Conclusions incluses dans les avis postérieurs au rapport
Stimulateurs cardiaques implantables : place respective des stimulateurs simple et double chambre	Rapport février 09	Fiche de bon usage
Endoprothèses aortiques abdominales	Rapport juin 09	Conclusions incluses dans les avis postérieurs au rapport
Stents coronariens à libération de principe actif	Rapport juillet 09	Conclusions incluses dans les avis postérieurs au rapport
DM d'aide à la prévention des escarres	22/12/09	Conclusions incluses dans les avis postérieurs au rapport
Traitement des plaies par pression négative	Rapport 27/01/10	Fiche de bon usage
Dispositifs hémostatiques utilisés en chirurgie	Rapport juin 11	Fiche de bon usage
Prothèses de hanche métal/métal	01/05/2013	Conclusions incluses dans les avis postérieurs au rapport
Stents intracrâniens utilisés dans l'angioplastie des sténoses athéromateuses	Rapport janvier 13	DM intra-GHS
Valves aortiques posées par voie transcutanée	Rapport octobre 11	Conclusions incluses dans les avis postérieurs au rapport

### 2.3 Documents de bon usage

La CNEDiMTS produit des fiches de bon usage des technologies de santé. Dix-neuf fiches ont été publiées. Depuis 2005, la CNEDiMTS a produit 8 fiches d'information thérapeutique.

## 2.4 Attentes de la CNEDiMITS en termes de données cliniques

Depuis 2005, lors des révisions de descriptions génériques (ou plus généralement de catégories de DM) et quand des données cliniques sont nécessaires pour une inscription sous nom de marque (DM n'entrant pas dans la ligne générique ou revendication d'une ASA), la CNEDiMITS a exprimé ses attentes en termes de données cliniques, notamment en ce qui concerne le critère de jugement et la durée de l'étude.

Il existe 22 rapports dans lesquels sont précisées les attentes de la CNEDiMITS en termes de données cliniques lors de l'évaluation d'un DM. Les rapports concernant les années 2007 à 2013 sont :

- Évaluation du remplacement du disque intervertébral lombaire par prothèse ;
- Traitement de la surdité par pose d'implants cochléaires ou d'implants du tronc cérébral ;
- Évaluation des implants de renfort pour le traitement de l'incontinence urinaire d'effort féminine et du prolapsus des organes pelviens de la femme ;
- Évaluation des prothèses de hanche ;
- Évaluation de l'assistance circulatoire mécanique (hors dispositifs légers) ;
- Évaluation des appareils électroniques correcteurs de surdité ;
- Évaluation des implants de réfection de paroi, de suspension et d'enveloppement en chirurgie digestive et dans les indications spécifiques à la chirurgie pédiatrique ;
- Évaluation des endoprothèses aortiques abdominales utilisées pour le traitement des anévrismes de l'aorte abdominale sous-rénale ;
- Évaluation des endoprothèses coronariennes à libération de principe actif ;
- Dispositifs médicaux d'aide à la prévention des escarres (projet de nomenclature) ;
- Évaluation des dispositifs de compression médicale à usage individuel – Utilisation en pathologies vasculaires ;
- Prothèses externes de membre supérieur ;
- Réévaluation des bioprothèses valvulaires aortiques implantées par voie artérielle transcutanée ou par voie transapicale ;
- Compression-contention médicale à usage individuel – Utilisation en orthopédie-rhumatologie-traumatologie ;
- Implants articulaires du genou ;
- Dispositifs médicaux et prestations associées pour traitement de l'insuffisance respiratoire et de l'apnée du sommeil : oxygénothérapie à domicile ;
- Dispositifs médicaux et prestations associées pour traitement de l'insuffisance respiratoire et de l'apnée du sommeil : ventilation mécanique à domicile ;
- Implants du rachis ;
- Implants de pontage ;
- Évaluation des endoprothèses utilisées dans l'angioplastie des sténoses athéromateuses intracrâniennes ;
- Substituts osseux ;
- Vêtements compressifs pour grands brûlés.

## 2.5 Rendez-vous précoces

Il s'agit d'une aide particulièrement orientée vers les technologies nouvelles susceptibles d'améliorer les modalités de prise en charge d'une pathologie ou d'un handicap. Cependant, la HAS, afin de permettre aux industriels de réaliser des études cliniques pertinentes, est prête à rencontrer tout demandeur (quel que soit le degré d'innovation de la technologie) précocement à condition que ce dernier soumette un protocole détaillé et pose des questions précises.

La HAS a souhaité développer ce type d'accompagnement. Ainsi, ces rencontres, instaurées à titre expérimental en 2010, ont été progressivement mises en place au fil des questions soulevées par les industriels auprès des services. À titre pilote, 4 rendez-vous précoces ont été organisés en 2011 et 2 en 2012. Ces premières années ont permis d'apprécier la faisabilité et l'intérêt de ces rencontres, à la fois pour les demandeurs et pour la HAS.

En 2013, cette activité a été accentuée ; 8 rencontres ont été organisées. Par ailleurs, une notice expliquant les modalités pratiques de demande d'un tel rendez-vous et son organisation a été mise à disposition des industriels.

# Conclusion

## Les avis de la commission en chiffres

En 2013, la commission a rendu 163 avis, dont 63 sur des demandes de première inscription. Les délais pour rendre les avis sur les demandes de première inscription ont été en moyenne de 83 jours (médiane 68 jours) et 76 % des demandes ont été traitées en moins de 90 jours (délai maximal requis).

La commission a poursuivi l'application de sa doctrine pour la juste appréciation de l'intérêt thérapeutique des nouveaux dispositifs. Le service attendu des dispositifs s'appréciant indication par indication, sur les 63 avis rendus en première inscription, 45 comportaient un SA suffisant pour au moins l'une des indications.

Une ASA de niveau III, 9 ASA IV et 37 ASA V ont été attribuées.

## Les autres évaluations

En 2013, la commission a adopté 3 rapports concernant les révisions de lignes génériques :

- Substituts osseux ;
- Implants de pontage ;
- Vêtements compressifs pour grands brûlés.

La durée moyenne de ces révisions a été inférieure à 14 mois.

De plus, en 2013, la CNEDiMITS s'est prononcée suite à des saisines pour d'autres thématiques que celles programmées :

- les DGS/DSS ont saisi la CNEDiMITS quand elles suspectaient un problème de santé publique (implants du rachis) ;
- la DGOS a saisi la HAS à propos de la pertinence de la réalisation de l'acte d'arthroplastie du genou.

Par ailleurs, de manière non programmée, sont publiés au JO des avis de projet concernant une nouvelle nomenclature. Dans ce cas le service évaluation des dispositifs et la CNEDiMITS assurent la gestion de la phase contradictoire.

En 2013, 5 avis de projet ont été traités par la CNEDiMITS :

- greffons tissulaires ;
- DM pour incontinence ;
- pompes externes programmables ;
- dispositifs lumineux pour le traitement de la maladie de Crigler-Najjar ;
- sets d'appareillage et poches de recueil de stomies.

La commission répond en moyenne en moins de 2 mois après réception des observations.

Par ailleurs, le Collège de la HAS a saisi la CNEDiMITS pour réaliser la partie sur les DM du catalogue établissant les méthodes contraceptives.

La CNEDiMITS s'est autosaisie notamment dans les cas suivants :

- quand les publications dans la littérature scientifique laissaient présager un problème de santé publique (stents utilisés dans le traitement des sténoses athéromateuses intracrâniennes, et prothèses de hanche à couple de frottement métal/métal) ou un problème d'encadrement de la prescription (pieds à restitution d'énergie) ;
- pour guider les fabricants dans les choix méthodologiques concernant le développement clinique des dispositifs médicaux : quelles études comparatives faut-il utiliser ?
- pour les choix méthodologiques pour le développement clinique des pansements quand le fabricant revendique une supériorité par rapport aux pansements usuels.

À l'occasion des réévaluations de catégories de DM terminées cette année, la CNEDiMITS a défini dans 5 cas ses attentes en termes de données cliniques pour toute demande d'inscription d'un DM en nom de marque.

## Perspectives

### De nouvelles activités qui vont se poursuivre en 2014

La loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 a élargi le champ d'évaluation de la CNEDiMITS à certaines catégories homogènes de produits financés au travers des prestations d'hospitalisation (intra-GHS). Quatre catégories de DM ont été sélectionnées en 2013 (arrêté du 28 novembre) :

- stents intracrâniens utilisés dans l'angioplastie des sténoses athéromateuses ;
- défibrillateurs cardiaques implantables conventionnels : avec sonde endo-cavitaire (simple, double et triple chambre) ;
- défibrillateurs cardiaques implantables sans sonde endo-cavitaire ;
- valves cardiaques chirurgicales biologiques.

L'enjeu pour la commission est de définir et de diffuser auprès des industriels ses attentes en termes de données cliniques pour que la commission recommande des DM correctement évalués.

La CNEDiMITS a également pour objectif d'identifier les prochaines catégories de DM, qui nécessiteront une évaluation en 2015.

L'année 2013 a été marquée par la mise en place en octobre d'une évaluation médico-économique des produits et prestations pour lesquels est reconnue ou sollicitée une ASA/ASR I à III et susceptibles d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'Assurance maladie.

En 2013, aucune évaluation médico-économique n'a été requise pour les dossiers de DM déposés au cours du dernier trimestre. Cette activité pourrait se développer en 2014 pour des DM ayant un impact significatif sur les dépenses de l'Assurance maladie.

### Études post-inscription

Au vu des données manquantes identifiées lors de l'instruction du dossier, la commission peut être amenée à demander des données complémentaires pour le renouvellement de l'inscription. Désormais, les observations sur les protocoles seront réalisées par le bureau de la CNEDiMITS pour accélérer les délais de réponse.

L'objectif de la commission pour 2014 est de cibler les études nécessaires. Les informations complémentaires demandées pourront porter sur l'utilisation du DM dans les conditions courantes, l'observance et/ou des données à moyen ou long terme sur l'efficacité, l'impact en morbidité/mortalité ou la tolérance en vue du renouvellement de l'inscription.

### **Meilleure identification des besoins de nos interlocuteurs**

La CNEDiMITS vise à améliorer la lisibilité et la prévisibilité de ses avis. Son ambition est de poursuivre l'élaboration de guides et de référentiels pour aider les industriels dans l'élaboration de leur programme de développement clinique. Dans ses avis, elle tiendra compte de la couverture des besoins médicaux, du bénéfice attendu pour le patient, du risque associé à l'utilisation du DM et du nombre de patients susceptibles d'être traités. Ainsi, la CNEDiMITS se doit d'être exigeante, notamment pour les DM implantables compte tenu de leur caractère invasif et de la durée d'exposition du patient. En revanche, pour d'autres DM, notamment ceux utilisés dans la prise en charge d'un handicap, la commission peut envisager de prendre en compte un bénéfice non clinique (conditions de conservation, retentissement psychosocial...). Il appartient à l'industriel d'apporter la démonstration de ce type de bénéfice, quelle que soit sa nature.

Dans tous les cas, le recueil de données cliniques de bonne qualité doit être le plus précoce possible pour favoriser l'évaluation des DM innovants. Dans l'idéal tout patient, dès la phase de faisabilité, devrait faire l'objet d'un recueil des données cliniques qui pourront soutenir une mise à disposition le plus tôt possible, y compris pour des DM pour lesquels des données cliniques complémentaires seront nécessaires pour confirmer le SA ou l'ASA.

Ce recueil précoce de données sera déterminant pour les industriels souhaitant préparer un dossier de prise en charge dérogatoire au sens de l'article L. 165-1-1 du Code de la sécurité sociale (« forfait innovation »), dont les modalités de mise en œuvre sont en cours de révision pour le rendre plus opérationnel.

Le renforcement des échanges avec le CEPS devrait lui permettre de contribuer à optimiser et accélérer la prise de décision. Pour l'activité d'évaluation des dossiers d'inscription sous nom de marque, le choix du comparateur et le niveau d'ASA/ASR sont des éléments importants dans la fixation du prix ou du tarif. Il est donc essentiel de discuter avec le CEPS de son interprétation des conclusions de la CNEDiMITS. Concernant les révisions de descriptions génériques, la CNEDiMITS souhaite partager régulièrement les priorités avec ses commanditaires. Lors du cadrage et de toutes les étapes clés de l'évaluation, les échanges devront permettre d'assurer que les propositions qui visent au bon usage de ces produits sont en cohérence avec les objectifs de tarification du CEPS.

### **Constitution d'une commission comprenant un nombre plus important de membres**

Le nombre (n = 19) de membres composant actuellement la CNEDiMITS (renouvelée en juillet 2013) est insuffisant au vu des produits évalués et des spécialités représentées. La publication du décret permettant d'accroître le nombre de professionnels de santé et surtout d'assurer la participation des patients et des usagers est très attendue par la CNEDiMITS.









## Photos

S. Lévy/P. Grollier/Architecte :  
Cabinet A. Béchu (bâtiment HAS)  
Cyril Bailleul (portraits),  
Agnès Deschamps, Mourad Mokrani,  
David Delaporte, Henri Granjean,  
BSIP, Fotolia, Thinkstock

## Conception maquette

Maqueting

## Réalisation maquette

Éric Darvoy - HAS

## Impression

Imprimerie Moderne de l'Est  
Baumes-les-Dames



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