

Faculté de Pharmacie

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 17 mai 2019

par

Mathilde BOUSCHON

Née le 12 juin 1991 à Grenoble

**Évolution de la réglementation européenne des dispositifs médicaux en
matière d'évaluation clinique : mise en perspective avec l'évaluation des
cotyles à double mobilité par la Commission Nationale d'Évaluation des
Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé**

Thèse dirigée par Corinne COLLIGNON et Nicolas MARTELLI

Examineurs :

M. le Professeur Nicolas PICARD
Mme. le Docteur Corinne COLLIGNON
M. le Docteur Nicolas MARTELLI
Mme. le Docteur Caroline BAUDET
Mme. le Docteur Isabelle BORGET
M. le Docteur Charles-Emmanuel BARTHELEMY

Président du jury
Directrice de thèse
Co-directeur de thèse
Juge
Membre invité
Membre invité



Faculté de Pharmacie

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 17 mai 2019

par

Mathilde BOUSCHON

Née le 12 juin 1991 à Grenoble

**Évolution de la réglementation européenne des dispositifs médicaux en
matière d'évaluation clinique : mise en perspective avec l'évaluation des
cotyles à double mobilité par la Commission Nationale d'Évaluation des
Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé**

Thèse dirigée par Corinne COLLIGNON et Nicolas MARTELLI

Examineurs :

M. le Professeur Nicolas PICARD
Mme. le Docteur Corinne COLLIGNON
M. le Docteur Nicolas MARTELLI
Mme. le Docteur Caroline BAUDET
Mme. le Docteur Isabelle BORGET
M. le Docteur Charles-Emmanuel BARTHELEMY

Président du jury
Directrice de thèse
Co-directeur de thèse
Juge
Membre invité
Membre invité



Liste des enseignants

Le 1^{er} novembre 2018

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
FAGNERE Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE ORGANIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
TROUILLAS Patrick	CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

CHAUZEIX Jasmine	HEMATOLOGIE (du 01.11.2018 au 31.10.2019)
JOST Jérémy	PHARMACIE CLINIQUE (du 01.11.2018 au 31.10.2019)

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE

BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CHEMIN Guillaume	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
GRIMAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTROLE DU MEDICAMENT
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MERCIER Aurélien	PARASITOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
MUSUAMBA TSHINANU Flora	PHARMACOLOGIE
PASCAUD Patricia	PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATERIAUX CERAMIQUES
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

BOUDOT Clotilde

MICROBIOLOGIE
(01.09.2018 au 31.08.2019)

RIOUX Benjamin

CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
(1.09.2018 au 31.08.2019)

PROFESSEUR CERTIFIE

VERCELLIN Karen

ANGLAIS

PROFESSEURS EMERITES :

BUXERAUD Jacques

(jusqu'au 30.09.2019)

DREYFUSS Gilles

(jusqu'au 30.09.2019)

MOESCH Christian

(jusqu'au 01.01.2019)

Remerciements

À Monsieur le Professeur Nicolas Picard, président du jury, je vous remercie et je suis honorée que vous ayez accepté de présider ma soutenance de thèse, ainsi que d'évaluer ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de toute ma considération et mon entière reconnaissance.

À Madame le Docteur Corinne Collignon, directrice de cette thèse, je te remercie d'avoir accepté de m'épauler durant mon semestre à la Haute Autorité de Santé et tout au long de ce travail. La confiance et le soutien que tu m'as accordés m'ont aidée à faire preuve de persévérance. Merci pour ta disponibilité et tes conseils pertinents. C'est un plaisir d'avoir travaillé avec toi.

À Monsieur le Docteur Nicolas Martelli, co-directeur de cette thèse, je te remercie de m'avoir accompagnée et encouragée dans ce projet. Ta réactivité, ton soutien et la qualité de tes cours l'an dernier dans le Master m'ont beaucoup aidée dans la réalisation de ce travail et c'est aussi grâce à toi que j'apprécie tant le domaine des dispositifs médicaux.

À Madame le Docteur Caroline Baudet, membre du jury, un grand merci pour m'avoir écoutée et conseillée durant les six mois passés à la pharmacie de Bordeaux. Je retiendrai la patience et la gentillesse dont tu as fait preuve et je te suis très reconnaissante d'avoir accepté d'être membre de mon jury.

À Madame le Docteur Isabelle Borget, membre du jury, je te remercie de m'avoir permis de découvrir et d'approfondir le market access et l'évaluation médico-économique en me choisissant parmi les élèves de la troisième promotion du Master 2 MA & EME. Si l'année du Master a été aussi enrichissante, c'est aussi grâce à ta pédagogie et ton oreille attentive.

À Monsieur le Docteur Charles-Emmanuel Barthelemy, membre du jury, merci pour tes conseils, ton attention et ton sens du partage grâce auxquels j'ai acquis des compétences inattendues, tant sur un tableur Excel que devant un amphithéâtre écossais. Je suis fière d'avoir été ton padawan durant ces six derniers mois passés à la direction de la sécurité sociale. De toute évidence, mon internat « parisien » n'aurait pas été le même sans toi.

À ceux qui m'ont aidée dans la réalisation de cette thèse,

À Madame Cécile Vaugelade, directeur des affaires technico-réglementaires du SNITEM, je vous remercie de m'avoir accordée du temps et transmis vos connaissances. L'entretien téléphonique que nous avons eu l'été dernier m'a été d'une grande aide dans la compréhension des sujets réglementaires.

À Monsieur le Docteur Pierre-Yves Chambrin, pharmacien à l'AP-HP et membre de la CNEDiMITS, je vous remercie d'avoir pris le temps de m'exposer votre vision enrichissante de l'évolution du système de santé hospitalier. Cela a contribué à améliorer ma réflexion autour de la thématique de cette thèse.

À toutes les équipes avec qui j'ai travaillé durant mes semestres d'internat,

À l'équipe de la Direction de la Sécurité Sociale du Ministère des Solidarités et de la Santé, Edouard, je te remercie de m'avoir donné l'opportunité de faire partie du bureau 1C et de m'avoir transmis tes compétences et ta bonne humeur. Clémence, merci pour ton encadrement et ta sympathie. Audrey, Charlotte, Etienne, Floriane, Mégane, Philippe, Sophie C, Sophie K, Olivier, je vous remercie pour votre accessibilité, vos conseils et votre gentillesse, car grâce à vous j'ai appris beaucoup et passé un très bon ce semestre.

À toute l'équipe du service évaluation des dispositifs de la Haute Autorité de Santé, je vous remercie pour tout ce que vous m'avez appris et pour votre sympathie qui me font garder un très bon souvenir du semestre passé avec vous. Hubert, je te remercie de m'avoir accueillie au sein du service. Grâce à ces 6 mois, j'ai acquis une véritable culture de l'« *evidence-based medicine* » que j'espère mettre rapidement à profit durant ma carrière professionnelle. Fabienne, merci pour ton encadrement et ta gentillesse. Cyril, je te remercie de m'avoir aidée dans la réalisation de ce projet et Romain, Camille, Caroline d'avoir pris part à ma réflexion autour de ce sujet.

À l'équipe de la Pharmacie des Dispositifs Médicaux Stériles à Bordeaux, je remercie toute l'équipe des pharmaciens et préparateurs, pour votre accueil et gentillesse. Je garde un souvenir nostalgique des dégustations de chocolatine chaque matin à vos côtés, même si je le suis moins des quelques kilos en trop à la fin des 6 mois... J'adresse mes remerciements également à Isabelle Labrunie et Nancy Seurin, avec qui j'ai eu plaisir à travailler, pour leur gentillesse et leur professionnalisme.

À l'équipe de la pharmacie à Pellegrin, merci à vous pour les 6 mois d'été passés ensemble à la pharmacie des MDS.

À l'équipe du département Prix, Remboursement et Accès aux nouveaux produits de Lilly, merci de m'avoir fait découvrir et aimer l'accès au marché, voie dans laquelle je m'oriente aujourd'hui en partie grâce à vous.

Aux équipes de Limoges, je vous remercie de m'avoir accompagné et appris tant pour ma première année d'internat que ce soit en radiopharmacie et à l'unité des essais cliniques.

À ma famille,

À mes parents, je vous remercie de m'avoir soutenue chaque instant durant mes dix années d'études. Grâce à vous, j'ai réussi mes concours et tout ce que j'ai pu entreprendre dans ma vie. Si je suis là aujourd'hui, c'est parce que vous m'avez inculqué l'envie de persévérer pour ne jamais regretter et ce, toujours dans une atmosphère saine et bienveillante. Merci pour votre éducation, votre curiosité, de nous avoir permis et donné la liberté avec Pauline de toujours faire ce que l'on souhaitait, de nous avoir apporté cette polyvalence et ouverture d'esprit que nous avons aujourd'hui grâce à vous.

Maman, ta générosité, ton soutien et ton amour m'ont permis d'avancer plus sereinement dans la vie. Merci de nous avoir fait aimer la danse, le chant, et la nourriture des 4 coins du monde. Grâce à ta personnalité ouverte et rêveuse sur les cultures du monde entier, j'aime aujourd'hui la diversité, la gastronomie et flâner dans les rues de Paris... Je t'aime.

Papa, ton esprit méthodique et ta soif d'enseigner m'ont beaucoup aidé même si je n'ai pas toujours été patiente...je m'en excuse mais peut être qu'à force de le répéter, je trouvais que tu *ablas com une curo*... Merci de nous avoir toujours accompagné dans nos activités avec Pauline, de tes conseils et de toujours trouver les mots pour me rassurer. Je t'aime.

À ma sœur Pauline, mon modèle depuis toute petite. Te voir réussir en beauté la médecine m'a motivé à réaliser ces longues études même si, parfois, je me suis demandé pourquoi je t'avais suivi... Je suis fière et admirative de la dermatologue, l'artiste et la sportive que tu es devenue. Merci d'avoir toujours été là pour m'écouter et me conseiller, même si ça n'a pas toujours été facile... mais maintenant que la thèse est finie, j'espère bien profiter plus de toi. Je t'aime Linou.

À Hugo, merci pour tous tes conseils. J'espère que tu t'épanouiras en médico-économie et je te souhaite beaucoup de bonheur avec ma sœur, dans votre vie lyonnaise et vos voyages au bout de monde. Je compte bien qu'on se retrouve bientôt Pauline, Bertrand, toi et moi pour des virées sportives dans les Alpes ou ailleurs.

À ma mamie Lucie, merci d'avoir fait tout ce déplacement pour être à mes côtés aujourd'hui. Les vacances passées chez **papi Marcel** et toi lorsqu'on était petites font partie des meilleurs moments de mon enfance, ta bonne cuisine du midi, le fête du 15 août, la fanfare, le marché et j'en passe, sont des souvenirs que je n'oublierai jamais. Je suis admirative de ta force de caractère et ta vivacité encore aujourd'hui. Merci pour tes encouragements. Je t'aime.

À ma mamie Jeannine et mon papi Bernard, je suis très touchée de votre présence pour ce jour important pour moi. Mamie, j'ai toujours admiré ta cuisine fine et originale, tes œuvres artistiques, ta sensibilité et ton côté chic. Papi, malgré la distance qui nous sépare, je suis sûre que tu m'as donné le goût du travail et de la rigueur. Merci à vous deux de m'apporter votre soutien. Je vous aime.

À mes cousins, Cyril et Yohan, je garde un souvenir enjoué des 400 coups que nous avons fait durant notre enfance ensemble. **À ma tante Agnès et mon oncle Christian**, merci pour tous ces délicieux Noël et moment de festivités passés ensembles.

À ma cousine Emilie, je suis fière de ta réussite aujourd'hui et j'espère que tu t'épanouiras au niveau personnel et professionnel, à Poitier ou ailleurs. **À Frédéric, Marilyn et Jérémy**, et la famille Nancéenne **Chloé, Camille, Marcial et Stéphanie**, je vous souhaite plein de bonheur.

À la famille bordelaise, Bernadette et Gérard, merci de m'avoir aidé dans le quotidien et accueillie lorsque j'étais à Bordeaux. Grâce à votre générosité, j'ai pu découvrir de nombreux vins de Bordeaux et d'excellentes recettes maisons. J'ai hâte de passer de nouveaux moments agréables avec vous, dans votre belle région.

À Claire, je suis heureuse que nous soyons dans la même ville que toi avec Bertrand, pour partager les restau, expos et découvertes parisiennes que nous avons encore à faire ensemble.

À Matrix, le coach.

À Bertrand, il me faudrait plus d'une thèse pour te remercier du soutien que tu m'apportes jour après jour. Je n'aurais jamais pensé, qu'en arrivant à Limoges, une rencontre bouleverserait ma vie. Le proverbe est donc vrai, « le hasard fait bien les choses », et ce dont je suis sûre maintenant, c'est que notre destin est ensemble et qu'il nous réserve de belles surprises car ta seule présence réussie à me rendre heureuse. Je t'aime.

À mes amis,

Les pharmas de Grenoble,

À Doris, ma dodo, tout a commencé par une équipe de WEI, où j'ai tout de suite compris que notre complicité était hors du temps. J'ai toujours aimé suivre ta folie et ta spontanéité qui nous ont amené jusqu'au bout du monde ! Autant geek que sportive, Doc' Battagli, merci pour toutes ces belles années d'amitié, loin de s'achever, et maintenant, what is the next nice trip ?

À Thomas, mon tommy, merci pour tous ces moments passés ensemble depuis la P2, pour toutes nos aventures avec Dodo et pour avoir toujours pu compter sur toi à Paris. Cela fait presque 10 ans qu'on se connaît et je sais que ce n'est que le « début » d'une grande amitié. Amis pour la vie, Yallah, LPCLV, JAAA !

À Marine, mon lemoine, merci pour nos conversations sans fin, pour tes conseils avisés... Notre amitié a toujours été simple, fluide et complice. Tu as même réussi à me faire prendre d'affection pour Moka, (qui l'eut cru) pendant notre année dans la broncante ! Ah notre jeunesse grenobloise (Vertigo ?!) me rend aujourd'hui nostalgique, mais comme je sais notre amitié invincible, je suis sûre que le meilleur reste à venir !

À Pauline, ma popo, l'artiste de la bande, pétillante et surprenante, merci d'être toujours là pour me faire rire avec tes histoires UNIQUES en leur genre et ta joie de vivre ma popo ! Ta réponse aussi spontanée pour ma thèse m'a touchée et je suis heureuse que tu sois à mes côtés ce soir. Maintenant, c'est à moi de venir voir ton cocon lyonnais et j'y compte bien !

À Cécile, ma kikou, merci de m'avoir aidé à supporter l'année d'internat avec ta kikoubox, de m'avoir fait kiffer mes soirées de P2 avec nos muevelos et nos chorées ambiancées ! Je vois en toi la femme d'affaire, brillante et persévérante... mais également un cœur tendre et attentionné, merci d'avoir toujours pris soins des autres dans toutes les circonstances.

À Clémence, ma clem (alias moule sacrée), membre des quatre mousquetaires, j'ai appris à plus de connaître encore durant la difficile année de concours de l'internat, à découvrir une personne sensible, généreuse, entière et drôle ! Aah je n'oublierai jamais les soirées à la pharmaco, nos « nuits » Homeland, votre healthyfood du 11^e. Ton bonheur avec Pauline me remplit de joie !

À Pauline, ma pops, l'instagrammeuse, la running girl, merci de nous apporter ton grain de folie et d'avoir du goût pour les choses saines et naturelles ! Tu as toujours le mot pour rire et l'attention qu'il faut, je comprends pourquoi tu as séduit notre moule sacrée.

À Yannis, ton ouverture d'esprit, tes goûts pour l'art et la culture et ton organisation sans faille sont des qualités que j'adore chez toi ! Je suis heureuse de pouvoir profiter à tes côtés à Paris.

À Anne, Anne-Flo, Alix, Armelle, Bibar, Céline, Cicy, Tiff, merci pour tous ces bons moments passés ensemble, les années pharma resteront gravées dans mon esprit grâce à vous !

À Parmi, ça y est, l'internat se termine bientôt, on peut dire qu'on se sera bien serré les coudes. On sera devenu de « vrais » parisiens par le biais de l'internat et c'est vraiment top d'avoir quelqu'un comme toi en qui je peux avoir confiance. Maintenant à quand le prochain tonus pour fêter ça ? Je vous souhaite plein de bonheur avec **Margaux**.

Aux copains, Alex, Coco, Magui, Nico, Polack, Romrich, Simon merci pour toutes nos bringues et ces années de folies.

Les amis du Lycée,

La clique de la 2nde 8, aah que dire de cette année, on se souvient tous des vendredis après-midi en cours d'ISI et MPI...

À Alex, Gun, merci pour tes nombreux conseils et ton réconfort dans mes moments d'hésitations. Derrière ton style et ton attitude grunge... se cache quelqu'un de très attentionné et exceptionnel, cela me remplit de joie que tu sois là aujourd'hui.

À Arthur, Tut, j'attends avec hâte de voir si ton prochain rôle te collera autant à la peau que celui dans « Alice » ! Merci pour ces bons moments simples, je dirais même primitifs « terre-terre » passés ensemble à Grenoble, Bordeaux, Bruxelles et je suis contente qu'on puisse en partager plus avec **Pauline** à Paris :)

À Charles-Eric, merci d'avoir été présent pendant mon année de concours, j'ai su dès ce moment que je pourrai toujours compter sur toi. Heureuse que tu aies réussi à trouver la voie qui te plaise aujourd'hui, j'espère pouvoir partager encore des bons moments avec toi digne d'un concert de Deep Purple !

À Guigui, j'ai hâte qu'on puisse réitérer quelques sessions de surf, mon objectif : être en phase avec la vague comme toi (j'ai prévu quelques décennies pour ça...). Tu nous auras quitté pour Bordeaux à l'époque et maintenant qu'on se retrouve dans la même ville aujourd'hui, plus d'excuses pour se voir !

À Steph, artiste, poète et roi du cheese cake, j'ai toujours aimé nos conversations, nos journées de ski, nos soirées à la belle électrique et dans les hangars parisiens à écouter du Fatima Yamaha ! Je sais qu'au fond de toi tu n'es pas encore le daron de la bande alors j'attends avec impatience les prochains kiffs !

À Tom, je suis sûre que tu aurais adoré la 2^{nde} 8, avec toute l'énergie que tu as à revendre tu nous aurais explosé l'ambiance ! En tout cas je suis heureuse de te connaître car tu as un grand cœur et... une grande oreille musicale pour la techno ^^ D'ailleurs Concrète ce soir ?

Les amies d'enfance,

À Salomé et Hélène, mes supers nana, j'ai du mal à croire que ça fasse plus de 20 ans qu'on se connaisse, tout a commencé en CE1 à Condorcet où nous étions inséparables. Maintenant, même si on a grandi dans des voies différentes, je suis heureuse que notre amitié perdure.

À Margaux, Marg et tous les autres surnoms que je vais éviter de dévoiler ici ^^, j'ai rarement eu une amitié aussi fusionnelle qu'avec toi en 6^{ème}, même si nous nous sommes un peu éloignées, je veux que tu saches que tu comptes encore énormément pour moi. J'espère profiter un peu plus de toi maintenant que mes devoirs sont finis !

À Mégane, Meg, refré de 38, que d'aventures dans notre jeunesse... Et ce que j'aime le plus dans notre amitié, c'est que tout a toujours été simple, complice et sans jugement. J'espère te voir vite, autour d'un sushi, à Grenoble ou ailleurs.

Les amis d'internat,

On en aura fait, et je dirais même plus, on en aura organisé des soirées chill (à Limoges) au bord de la piscine, des paquitos partout où on pouvait (et même si on ne pouvait pas) et des cocktails bien dosés ! Grâce à vous, ces années ont été une véritable bulle de bonheur, de délire, de dure labeur (oui oui...) et de simplicité !

À Alice, Aliçou, tu es la première personne que j'ai rencontrée à Limoges et j'ai tout de suite aimé nos longues conversations à refaire le monde ! J'admire ta force de caractère et ton organisation hors pair et je suis fière de t'avoir parmi mes amis. Je te souhaite énormément de bonheur avec **Dimitri**, et t'attends de pied ferme, à Paris !

À Claire, mon Langlus, pétillante et attachante, j'ai tout de suite compris à qui j'avais à faire, une vraie du sud-ouest ! Et pourtant... je n'irais pas plus loin ;) Ton franc parlé et ta spontanéité

me font rire mais à côté, savoir que tu es quelqu'un en qui on peut compter n'a pas de prix. J'espère bientôt déguster du vin finement protégé par des méthodes spéciales **Grégoire** !

À Jeanne, mon Jeannot, la marathonnienne (et oui je peux le dire !) quel exploit ! Mais Jeannot c'est aussi, en avant Guingan, le caramel au beurre salé, le petit thé préparé entre deux révisions, les sessions surf à se... serrer les coudes, les pâtes à 5h du mat'... et j'en passe ! Merci d'avoir ce côté toujours partant !

À Juliette, ma Juju, j'adore ton grain de folie, ta manière d'appréhender les choses... foncer sans penser au lendemain et ton goût pour l'aventure ! Grâce à toi je peux aussi dire que j'ai fait du bodyboard dans la mer du nord et ça c'est pas commun :) Merci de m'avoir écoutée et conseillée dans les moments difficiles. Je compte bien partager encore pleins de sessions surf et d'aventures à tes côtés ma Jupett ! **À Edouard**, merci pour ta fine cuisine lorsqu'on était presque coloc' d'un semestre ;)

À Justine, Ju', mon gros bébééé, ton second degré et ton franc parlé m'ont tout de suite séduite à Limoges, c'est sûrement pour ça que tu me faisais rire ! Puis petit à petit j'ai aussi découvert quelqu'un, d'entier, fidèle et sensible. Ta sensibilité, sous cette carapace nous semblant invincible, m'a énormément touchée et j'ai vite su que nous serions de vraies amies. Je ne me suis pas trompée :)

À Ruben, Ruru, Rubennade ! Roi de la chine, seigneur du kiff, as du style, photographe en herbe... et je pourrais ne pas m'arrêter là ! Toujours les bons plans en tête, j'ai rarement vu quelqu'un qui pouvait être partout à la fois comme toi. Avec toi c'est la bringue mais c'est aussi des heures de conversations passionnantes. Garde ta joie de vivre que j'aime tant Ruru !

À Chloé D, Corentine, Iris, Justine, Lisou, Lucie, Paupiette, Solweig, Stephou, merci pour tous les moments agréables passés ensemble, entre soirées déguisées, petits repas concoctés avec soins, week-ends ski et océan... c'est la fin d'un internat mais pas des délires qui vont avec !

À Antoine, Toinou le farceur, heureusement que tu étais là pendant ces 6 mois à la PDMS. Tes blagues à la tonio me manquent aujourd'hui ! **À Julien**, le tac du tic ;) et toujours réactif même au fin fond du Chili !

À Jacquot, le baroudeur, jamais tu ne t'arrêtes ! Il n'empêche que je garde un souvenir heureux de notre première année à Limoges city, l'ambassade, les pastas chez Jeannot et nos conversations intéressantes.

À Baptiste et Romain, les inséparables, merci de m'avoir conseillée et aidée dans mon cursus d'interne. C'est grâce à vous que j'ai trouvé une voie qui me plaît, et maintenant j'espère qu'on va apprécier l'été ensemble, en tant que bons provinciaux parisiens !

À Kilian, merci pour nous avoir fait kiffer grâce à tes talents d'organiseurs de soirées, ton perfectionnisme je dirais, et surtout, merci pour tes conseils.

À Géraud, je n'oublierai jamais ces rocks et nos soirées passées à l'internat et **Thibault** ta sympathie albigeoise !

À Jack, je te remercie pour tes conseils et ton aide lorsque j'étais une « bébé » interne chez Lilly, aah tu nous aura fait rire avec Charly. Notre trio infernal me manque ... J'espère vraiment que ta persévérance va t'emmener vers l'avenir professionnel que tu souhaites, grand Jack Lee que tu es.

À Audrey et Manon, mes gadjis, co-internes de la HAS, merci pour toutes nos pauses et nos conversations, pour votre soutien et bonne humeur. Sans vous, ce semestre d'internat n'aurait pas été le même et j'ai hâte de vous retrouver les week-ends avec Calypso chou.

À Manon, Marine, Marin et Olivier, les co-internes de la PDMS, merci pour ces 6 mois, pour votre soutien les filles et votre humour les cupidons !

Merci aux amis de Beber, Alex, Armand, Guigui, Mathieu, Nico, Romain, Toto et Vava, toujours là pour rigoler.

Les copains du Master 2,

À Marion, je suis très heureuse d'avoir rencontrée une personne entière comme toi, marrante, attachante et en qui j'ai eu rapidement confiance. Entre vertes, on se comprend ;)

À Sophie, ma Soso, véritable prof d'anglais je te remercie pour ton aide spontanée et pour ta présence dans le master. À la fois fun et pleine d'assurance, j'ai adoré cette année avec toi.

À Mathilde F, merci pour ta gentillesse et tes conseils digne d'une Mathilde ;), **Marie, Andrea, Hanna**, votre fun attitude me manque, et un grand merci à tous les copains de la promo 3.

Et merci à tous ceux que je n'ai pas cités et qui m'ont fait vivre des années d'études inoubliables !

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Introduction	26
I. Réglementation et accès au marché des dispositifs médicaux	28
I.1. <u>Mise sur le marché des dispositifs médicaux</u>	28
I.1.1. Textes fondateurs.....	28
I.1.1.1. Directives 93/42/CEE et 90/385/CEE	28
I.1.1.2. Evolutions des directives européennes	28
I.1.1.3. Guides européens : les guides MEDDEVs	30
I.1.1.4. Règlement 2017/745.....	30
I.1.2. Marquage CE	31
I.1.2.1. Principes du marquage CE	31
I.1.2.2. Principaux acteurs	32
I.1.2.2.1. Fabricant et mandataire.....	32
I.1.2.2.2. Organisme notifié	33
I.1.2.2.3. Autorité compétente	33
I.1.3. Principales évolutions introduites par le règlement européen	34
I.1.3.1. Définition élargie du dispositif médical et classification consolidée.....	34
I.1.3.2. Identification des dispositifs et transparence des informations	35
I.1.3.3. Désignations et renforcement du rôle des organismes notifiés.....	35
I.1.3.4. Renforcement des exigences en terme d'évaluation clinique	36
I.1.3.4.1. Évaluation clinique.....	36
I.1.3.4.2. Investigations cliniques.....	37
I.1.3.4.3. Recours à l'équivalence.....	38
I.1.3.4.4. Procédure de consultation	39
I.1.3.5. Évolution du système de management de la qualité.....	39
I.1.3.5.1. Suivi clinique après commercialisation	39
I.1.3.5.2. Surveillance après commercialisation.....	40
I.1.3.5.2.1. Dispositifs de classe I : rapport de SAC	40
I.1.3.5.2.2. Dispositifs des autres classes : PSUR.....	41
I.2. <u>Financement et remboursement des dispositifs médicaux</u>	43
I.2.1. Principales modalités de prise en charge des dispositifs médicaux	43
I.2.1.1. Dispositifs inclus dans les Groupes Homogènes de Séjour.....	44
I.2.1.2. Dispositifs inscrits sur la Liste des Produits et Prestations Remboursables....	45
I.2.1.3. Types d'inscription sur la LPPR	46
I.2.1.3.1. Inscription sous description générique : le cas général.....	46
I.2.1.3.2. Inscription sous description générique renforcée : le cas intermédiaire ...	46

I.2.1.3.3. Inscription sous nom de marque : l'exception	47
I.2.2. Évaluation clinique des dispositifs médicaux par la CNEDiMTS	47
I.2.2.1. Rôle de la CNEDiMTS	47
I.2.2.2. Critères d'évaluation de la CNEDiMTS	48
I.2.2.2.1. Service Attendu / Service Rendu	48
I.2.2.2.2. Amélioration du Service Attendu / Amélioration du Service Rendu	49
I.2.2.3. Processus d'instruction d'un dossier	49
I.2.2.4. Principes d'évaluation de la CNEDiMTS	50
I.2.2.5. Études post-inscription et données de matériovigilance	51
I.2.3. Évaluation économique par la CEESP.....	52
I.2.4. Négociations économiques du CEPS	53
II. Les cotyles à double mobilité, un exemple de DM implantable éligible à la LPPR	55
II.1. <u>Anatomie de la hanche : l'articulation coxo-fémorale</u>	55
II.2. <u>Prothèses totales de hanche</u>	56
II.2.1. Épidémiologie.....	57
II.2.2. Indications	57
II.2.2.1. Coxopathies symptomatiques	57
II.2.2.2. Fractures cervicales vraies.....	58
II.2.2.3. Fractures extra-cervicales	59
II.2.2.4. Reprises de prothèses totales de hanche	59
II.2.3. Mesures du succès de pose d'une PTH	60
II.2.4. Dispositifs médicaux composant la PTH.....	61
II.2.4.1. Tige fémorale	62
II.2.4.2. Tête fémorale.....	62
II.2.4.3. Les composants acétabulaires : les cotyles	63
II.3. <u>Moyens mis en œuvre pour limiter les reprises de PTH</u>	64
II.3.1. Stabilité de la fixation osseuse	65
II.3.1.1. Mode d'ancrage osseux	65
II.3.1.2. Fixation des tiges	65
II.3.1.3. Fixation des cotyles.....	65
II.3.2. Gestion de l'usure	65
II.3.2.1. Couples de frottement tête – insert	65
II.3.2.2. Couple « dur-dur »	66
II.3.2.3. Réticulation du polyéthylène	66
II.3.3. Limitation des luxations	67
II.3.3.1. Voies d'abord chirurgicales	67
II.3.3.2. Diamètre de la tête prothétique	67

II.3.3.3. Concept de la double mobilité	68
II.4. <u>Cadre législatif du remboursement des cotyles à double mobilité en France</u>	70
II.5. <u>Rationnel des avis de la CNEDiMITS relatifs aux cotyles à double mobilité</u>	71
II.5.1. Avis de la CNEDiMITS de 2007 concernant l'évaluation des PTH	71
II.5.2. Avis de 2014 relatif à la phase contradictoire des prothèses de hanches	72
II.5.3. Evaluation des dossiers des fabricants déposés sous nom de marque	73
III. État des lieux de l'évaluation clinique des cotyles à double mobilité par la CNEDiMITS et mise en perspective avec le renforcement des exigences cliniques du nouveau règlement européen	75
III.1. <u>Objectif</u>	75
III.2. <u>Méthode</u>	75
III.2.1. État des lieux de l'évaluation clinique par la CNEDiMITS	75
III.2.1.1. Informations générales.....	76
III.2.1.2. Types de données spécifiques et non spécifiques	76
III.2.1.3. Conclusions de la CNEDiMITS.....	78
III.2.2. Parallélisme avec les exigences cliniques renforcées du règlement européen ...	79
III.3. <u>Résultats</u>	80
III.3.1. État des lieux de l'évaluation clinique par la CNEDiMITS	80
III.3.1.1. Informations générales sur les données recueillies	80
III.3.1.2. Types de données spécifiques et non spécifiques	82
III.3.1.2.1. Données cliniques spécifiques.....	82
III.3.1.2.1.1. Méthodologie des études cliniques	83
III.3.1.2.1.2. Critères de jugement des études.....	89
III.3.1.2.2. Données non spécifiques	91
III.3.1.3. Conclusions de la CNEDiMITS.....	93
III.3.1.3.1. Impact de la qualité des études spécifiques sur l'avis de la CNEDiMITS	95
III.3.1.3.1.1. Critères méthodologiques des études	95
III.3.1.3.1.2. Critères de jugement des études.....	97
III.3.1.3.2. Impact des données non spécifiques sur l'avis de la CNEDiMITS	99
III.3.1.4. Demande de données complémentaires	100
III.3.2. Parallélisme avec les exigences cliniques renforcées du règlement européen .	101
III.3.2.1. Évaluation et investigations cliniques	101
III.3.2.2. Recours à l'équivalence	102
III.3.2.3. Surveillance post-commercialisation	103
III.4. <u>Discussion, limites et perspectives</u>	106
III.4.1. Discussion	106
III.4.1.1. Des données cliniques de faible niveau de preuve.....	106

III.4.1.2. Une évaluation clinique contrainte de s'adapter aux données apportées ...	107
III.4.1.3. Convergence des exigences cliniques attendues par le règlement et pour le remboursement des DMI	109
III.4.1.3.1. Renforcement des données cliniques	109
III.4.1.3.2. Recours limité à l'équivalence	110
III.4.1.3.3. Démarche d'accompagnement : la procédure de consultation.....	110
III.4.1.3.4. Maintien de la mise sur le marché et du remboursement.....	111
III.4.1.4. Articulations entre remboursement et nouveau règlement.....	111
III.4.1.5. Des mesures nationales pour améliorer l'évaluation des DM	112
III.4.1.5.1. Renforcement de l'évaluation des DM les plus à risque.....	113
III.4.1.5.2. Une meilleure traçabilité des DMI pour un suivi clinique optimisé	114
III.4.2. Limites de l'étude	115
III.4.3. Ouverture et perspectives.....	116
III.4.3.1. Enjeu de développement d'une culture de l'évaluation en vie réelle.....	116
III.4.3.1.1. Exploitation des données de vie réelles pour le SCAC et les EPI	116
III.4.3.1.2. Quid des études sur les bases médico-administratives ?.....	117
III.4.3.1.3. Création d'une plateforme d'exploitation des données de santé : le « Health Data Hub ».....	119
III.4.3.2. Propositions d'amélioration pour l'évaluation clinique des DMI.....	120
Conclusion	122
Références bibliographiques	124
Annexes	137
Serment De Galien	147

Table des illustrations

Figure 1. Dates clés de la période de transition entre directives et règlement.....	31
Figure 2. Classification des dispositifs médicaux en fonction de leur risque.....	32
Figure 3. Principales étapes de certification des dispositifs médicaux en Europe	34
Figure 4. Modes de prise en charge des dispositifs médicaux	44
Figure 5. Evaluation du service attendu ou rendu par la CNEDiMTS	48
Figure 6. Inscription d'un DM sur la liste des produits et prestations remboursables.....	54
Figure 7. Schéma anatomique de l'articulation coxo-fémorale	55
Figure 8. Composition d'une PTH conventionnelle.....	62
Figure 9. Tiges associées aux têtes fémorales	63
Figure 10. PTH classique avec cotyle fixe	64
Figure 11. Double mobilité.....	64
Figure 12. La cupule tripode sans ciment NOVAE	68
Figure 13. Collerette de rétention d'un insert à double mobilité.....	69
Figure 14. Historique réglementaire et de prise en charge des CDM.....	71
Figure 15. Informations recueillies dans les avis de la CNEDiMTS.....	77
Figure 16. Dates de commercialisation des CDM évalués (NC : non commercialisés).....	81
Figure 17. Modes de fixation.....	81
Figure 18. Matériaux composant l'insert	81
Figure 19. Nombre d'études cliniques par avis	82
Figure 20. Type d'études cliniques observationnelles	83
Figure 21. Stratégies de recueil et types d'études	84
Figure 22. Etudes comparatives / non comparatives (NA : Non attribuable)	85
Figure 23. Nombre d'études spécifiques rapportant les critères de survie demandés	89
Figure 24. Répartition chiffrée des données non spécifiques	92
Figure 25. Données sur l'équivalence parmi les avis sans études cliniques spécifiques	93
Figure 26. Valeur du SA et études spécifiques	94
Figure 27. Valeur du SA et nombre d'études spécifiques.....	94
Figure 28. SA obtenus en fonction de critères méthodologiques des études	95
Figure 29. Études comparatives et ASA obtenus.....	96
Figure 30. SA obtenus en fonction de critères de jugement présents dans les avis	97
Figure 31. Valeur du SA et types de données parmi les avis sans études spécifiques	99

Table des tableaux

Tableau 1. Récapitulatif des principales réglementations européennes	29
Tableau 2. Évolution des exigences cliniques entre directives et règlement européen.....	42
Tableau 3. Niveaux de preuve des critères d'évaluation présents dans les études	78
Tableau 4. Parallélisme entre les exigences cliniques du règlement européen et l'évaluation clinique de la CNEDiMITS	79
Tableau 5. Nombre et types d'avis rendus par dossier.....	80
Tableau 6. Résultats des critères de jugement pour les études comparatives versus CSM .	86
Tableau 7. Statistiques descriptives concernant les effectifs des études.	87
Tableau 8. Nombre de critères de jugement présents dans les études	89
Tableau 9. Statistiques descriptives des résultats des critères de jugements demandés par la CNEDiMITS pour les cotyles à double mobilité	90
Tableau 10. Durée moyenne de suivi et effectifs analysés selon le SA obtenu	96
Tableau 11. Résultats des critères de jugements demandés par la CNEDiMITS pour les avis suffisants.....	98
Tableau 12. Points d'amélioration des scores fonctionnels pour les avis suffisants.....	98
Tableau 13. Récapitulatif du parallélisme de l'évaluation de la CNEDiMITS avec les évolutions en matière d'évaluation cliniques du règlement européen	105

Table des abréviations

AIFA	: Agenzia italiana des farmaco
ADDFMS	: Aliments Diététiques Destinés à des Fins Médicales Spéciales
ANSM	: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AP-HP	: Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
ASA	: Amélioration du Service Attendu
ASCO	: American Society of Clinical Oncology
ASR	: Amélioration du Service Rendu
ATIH	: Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation
CCAM	: Classification Commune des Actes Médicaux
CDM	: Cotyle à Double Mobilité
CE	: Conformité Européenne
CEESP	: Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique
CEPP	: Commission d'Évaluation des Produits et Prestations
CEPS	: Comité Économique des Produits de Santé
CLCC	: Centre de Lutte Contre le Cancer
CNAM	: Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CNEDiMTS	: Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé
CNIL	: Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CNP	: Conseils Nationaux Professionnels
CNSA	: Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie
CSM	: Cotyle à Simple Mobilité
CSP	: Code de la Santé Publique
CSS	: Code de la Sécurité Sociale
DPI	: Déclaration Publique d'Intérêt
DREES	: Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques
DM	: Dispositifs Médicaux
DMDIV	: Dispositifs Médicaux de Diagnostic in Vitro
DMI	: Dispositifs Médicaux Implantables
DMIA	: Dispositifs Médicaux Implantables Actifs
DMP	: Dossier Médical Partagé
EGB	: Échantillon Général des Bénéficiaires
EPI	: Étude Post-Inscription
EUnetHTA	: European network for Health Technology Assesement
GCDM	: Groupe de Coordination en matière de Dispositifs Médicaux

GHM : Groupe Homogène de Malades
GHS : Groupe Homogène de Séjours
GHT : Groupement Hospitalier de Territoire
HAS : Haute Autorité de Santé
HTA : Health Technology Assessment
INCa : Institut National du Cancer
IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales
IGF : Inspection Générale des Finances
ISP : Intérêt de Santé Publique
IUD : Identifiant Unique des Dispositifs
JO : Journal Officiel
LFFS : Loi de Financement de la Sécurité Sociale
LPPR : Liste des Produits et Prestations Remboursables
MDPH : Maisons Départementales des Personnes Handicapées
NA : Non Applicable
NCIN : National Cancer Intelligence Network
NJR : National Joint Registry
OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Économique
ON : Organisme Notifié
PIP : Poly-Implant Prothese
PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PSUR : Rapport Périodique et Actualisé de Sécurité
PTH : Prothèse Totale de Hanche
SA : Service Attendu
SAC : Suivi Après Commercialisation
SCAC : Suivi Clinique Après Commercialisation
SED : Service Évaluation des Dispositifs
SNIIRAM : Système National d'Information Inter-Régime de l'Assurance Maladie
SNITEM : Syndicat National de l'Industrie des Technologies Médicales
SNDS : Système National des Données de Santé
SR : Service Rendu
T2A : Tarification A l'Activité
UE : Union Européenne

Introduction

Depuis les années 1990, la réglementation des dispositifs médicaux (DM) en Europe s'appuie sur des directives européennes, la directive 90/385/CEE pour les dispositifs médicaux implantables actifs (DMIA) et la directive 93/42/CEE pour les autres DM, fixant des exigences essentielles obligatoires à travers les états membres de l'Union Européenne (UE) (1,2). L'évaluation de la conformité d'un DM aux exigences essentielles repose sur l'obtention d'un marquage CE (Conformité Européenne) lui autorisant sa mise sur le marché et sa libre circulation dans l'Espace Économique Européen. Ces directives ont été modifiées à plusieurs reprises afin de renforcer leurs exigences. D'ailleurs, une volonté d'amélioration de l'évaluation clinique a été engagée par la directive 2007/47/CE, introduisant la nécessité de fournir des données cliniques pour les dispositifs, quelle que soit leur classe de risque (3).

C'est dans ce contexte que le nouveau Règlement européen 2017/745 est entré en vigueur le 26 mai 2017 à la suite d'un consensus entre le Parlement Européen et la Commission Européenne, lequel remplacera progressivement l'ensemble des directives jusqu'à leur abrogation complètes en 2024. Celui-ci a été fondé dans un objectif d'amélioration de la sécurité et des performances cliniques des dispositifs, entre autres, à travers un renforcement conséquent des exigences cliniques (4).

Bien qu'une harmonisation soit conduite pour la mise sur le marché des DM avec l'arrivée du règlement européen, les États membres possèdent une indépendance concernant la décision de prise en charge d'un produit de santé par la solidarité nationale. Ainsi, pour les produits souhaitant obtenir un remboursement individualisé, une inscription sur la Liste des Produits et Prestations Remboursables (LPPR) est nécessaire, impliquant une évaluation médico-technique préalable par la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé (CNEDiMTS), commission spécialisée de la Haute Autorité de Santé (HAS).

Les cotyles à double mobilité (CDM), composants des prothèses totales de hanche (PTH) destinés à l'arthroplastie de la hanche, sont des dispositifs médicaux implantables (DMI) éligibles à la LPPR. Ils étaient remboursés jusqu'à très récemment de manière non individualisée, c'est-à-dire sous une description générique « implants articulaires de hanche » regroupant plusieurs types d'implants.

Les CDM correspondent cependant à un type particulier de PTH. Leur concept, basé sur la présence de deux surfaces de mouvement au niveau d'une même articulation, vise à augmenter l'amplitude et la stabilité articulaire par rapport aux cotyles à simple mobilité (CSM), entraînant une diminution des luxations de hanche. Cependant, une utilisation très répandue

des CDM a été rapportée, au-delà des seuls patients à risque de luxation et des incertitudes sur leur survie ont été décrites.

À partir de septembre 2007, les travaux et avis de la CNEDiMTS relatifs aux prothèses de hanche ont conduit la commission de la HAS, à recommander une nouvelle nomenclature pour les prothèses de hanche (5). À l'issue de ces travaux 2007 et de ceux issus de la phase contradictoire en 2014, la CNEDiMTS a recommandé l'inscription des CDM sous nom de marque, pour pouvoir étudier les données cliniques de ces produits au cas par cas (6). Quelques années plus tard, le ministère des solidarités et de la santé a publié un avis de projet en avril 2017 imposant aux industriels souhaitant le maintien d'un remboursement de leur dispositif, de déposer un dossier médico-technique à destination de la CNEDiMTS avant le 30 novembre 2017 (7). Et ce, en vue de l'évaluation clinique individuelle sous nom de marque, de tous les CDM présents sur le marché.

Dans ce contexte d'évolutions réglementaires imposées pour la mise sur le marché et d'évaluation clinique requise pour le remboursement des dispositifs, une mise en perspective a été réalisée entre l'évaluation clinique des CDM par la CNEDiMTS et les exigences cliniques renforcées du nouveau règlement européen.

Dans une première partie sera étudié le contexte réglementaire de la mise sur le marché des DM, en insistant sur les principales évolutions cliniques introduites par le nouveau règlement européen. Les principes de financement et remboursement des DMI seront également décrits.

La deuxième partie sera destinée à la description technique et au contexte actuel d'évaluation clinique des CDM, composants clés des PTH. Un rappel anatomique de la hanche, des indications et composants des PTH permettra de mieux comprendre la problématique actuelle des cotyles étudiés.

Enfin, la troisième partie sera consacrée à un état des lieux de l'évaluation clinique des CDM par la CNEDiMTS et au parallélisme de cette évaluation avec le renforcement des exigences cliniques décrites dans le nouveau règlement européen. Cette partie intégrera la discussion, les limites de l'étude et les perspectives d'avenir autour de ce sujet.

Ne sera abordé dans ce travail que le Règlement 2017/745 sur les DM et non le Règlement 2017/746 concernant les DM de diagnostic *in vitro* (DMDIV).

I. Réglementation et accès au marché des dispositifs médicaux

I.1. Mise sur le marché des dispositifs médicaux

I.1.1. Textes fondateurs

En 1985, la commission européenne a mis en place le principe de la « Nouvelle Approche », une nouvelle méthode pour l'élaboration des directives européennes. Ainsi, les exigences essentielles de sécurité et de performances pour l'ensemble des dispositifs sont régies par des textes réglementaires, obligatoires permettant une harmonisation des législations des États membres en Europe, tout en laissant la liberté aux fabricants des moyens techniques pour les appliquer. La mise en œuvre des directives implique le développement de guides et de normes européennes harmonisées auxquelles les directives doivent se référer pour les spécifications techniques du dispositif, lors de sa mise sur le marché.

I.1.1.1. Directives 93/42/CEE et 90/385/CEE

Le cadre réglementaire du marché des DM s'appuie sur deux principales directives, la directive 90/385/CEE relative à la mise sur le marché des DMIA et la directive 93/42/CEE relative à la mise sur le marché des DM. Leur objectif est de garantir la conformité aux exigences essentielles de sécurité et de performances des produits commercialisés en Europe, afin de permettre leur libre circulation sur le marché européen. Pour être applicables, les directives européennes doivent être transposées en droit national. En pratique, en France, les décrets et arrêtés publiés au Journal Officiel (JO) permettent leur transposition en droit français dans Code de la Santé Publique (CSP). Les textes consolidés sont disponibles dans la partie législative à partir de l'article L. 5211-1 et dans la partie réglementaire à partir de l'article R. 5211-1 (8,9).

I.1.1.2. Evolutions des directives européennes

D'autres dispositions européennes ont précisé ces directives initiales et sont également applicables pour la mise sur le marché européen :

- Tout d'abord, la directive 2000/70/CE corrigée par la directive 2001/104/CE, a modifié la directive 93/45/CEE en rajoutant des dispositions relatives au DM contenant des dérivés stables du sang ou du plasma humain (10).
- À la suite du scandale sur les implants mammaires de la société PIP (*Poly-Implant Prothese*), la directive 2003/12/CE relative aux implants mammaires a conduit à une reclassification des implants mammaires initialement de classe IIb en classe III avec une rétroactivité concernant l'application de cette directive (toutes les prothèses mammaires

mises sur le marché avant 2003 devaient être réévaluées par le Commission Européenne en tant que DM de classe III) (11).

- Dans la même ligne, la directive 2005/50/CE relative aux implants orthopédiques, a entraîné une reclassification des prothèses articulaires totales de genou, épaule et hanche initialement de classe IIb en classe III (12). Ce reclassement a impliqué notamment, la réalisation d'une évaluation de la conception du DM par l'organisme compétent, rapportée dans le dossier technique du fabricant.
- La directive 2003/32/CE a introduit des spécifications détaillées concernant les exigences prévues dans la directive 93/42/CEE pour les DM fabriqués à partir de tissus d'origine animale (13).
- Enfin, la directive 2007/47/CE modifiant les directives 93/45/CEE et 90/345/CEE, en vigueur depuis le 20 mars 2010 en France, a introduit de nombreuses évolutions dont la nécessité de fournir des données cliniques pour les dispositifs, indépendamment de leur classe de risque (3).

Le récapitulatif des principales directives européennes est présenté dans le tableau 1 ci-dessous.

Directives	Champs d'application	Objectifs
90/385/CEE	DMIA	Définition commune des DMIA
93/42/CEE	DM	Exigences de conformité : marquage CE
2001/104/CE Modifiant la directive 93/42/CEE	DM	Dispositions relatives aux DM contenant des dérivés stables du sang ou du plasma humain
2003/12/CE Modifiant la directive 93/42/CEE	DM	Reclassification des implants mammaires
2005/50/CE Modifiant la directive 93/42/CEE	DM	Reclassification des prothèses articulaires totales de genou, épaule et hanche
2003/32/CE Modifiant la directive 93/42/CEE	DM	Spécifications détaillées pour les DM fabriqués à partir de tissus d'origine animale
2007/47/CE modifiant les directives 90/385/CEE et 93/42/CEE	DM et DMIA	Modification des directives concernant les rapprochements des législations des Etats membres

Tableau 1. Récapitulatif des principales réglementations européennes

I.1.1.3. Guides européens : les guides MEDDEVs

Des guides européens appelés les guides MEDDEVs, apportent des lignes directrices pour l'application des directives européennes des DM. Ils ont pour objectif d'aider les acteurs à appliquer les directives de façon uniforme dans l'UE mais n'ont pas de valeur légale. Publiés par la Commission Européenne, ces guides constituent des recommandations méthodologiques et éclaircissent différents points comme certaines cités ci-dessous :

- MEDDEV 2.4/1 rev 9 concernant la classification des DM : « Guidance document – classification of Medical Devices » (14) ;
- MEDDEV 2.7/1 relatif à l'évaluation clinique : « Clinical evaluation : a guide for manufacturers and notified bodies (15) ;
- MEDDEV 2.7/4 concernant les investigations cliniques : « Guidelines on Clinical investigation : a guide for manufacturers and notified bodies » (16) ;
- MEDDEV 2.12/2 relatif au suivi post-commercialisation : « Post market clinical follow-up studies » (17).

I.1.1.4. Règlement 2017/745

Le nouveau Règlement européen 2017/745 ne nécessite pas de transposition en droit national à la différence des directives européennes (4).

Ce règlement est entré en vigueur le 26 mai 2017. Il sera obligatoirement appliqué le 26 mai 2020 et remplacera définitivement les directives préexistantes. Jusqu'à cette date, une période dite de transition laisse le choix aux fabricants d'obtenir le certificat de *conformité européenne* selon les directives ou le Règlement 2017/745 (à condition qu'un organisme notifié soit accrédité selon ce règlement). Dès son entrée en vigueur, les organismes notifiés (ON) commencent à être certifiés selon le nouveau règlement, pour pouvoir être autorisés à délivrer des certificats CE à partir du 26 mai 2020.

Si le fabricant choisit la procédure de marquage CE selon les directives, le certificat obtenu sera valable jusqu'à la fin de sa période de validité (5 ans) au plus tard jusqu'au 27 mai 2024 et la mise en service des produits sera possible jusqu'au 27 mai 2025.

La chronologie des dates clés à partir de l'entrée en vigueur du nouveau règlement jusqu'à la fin de validité des directives, est reprise dans la figure 1.

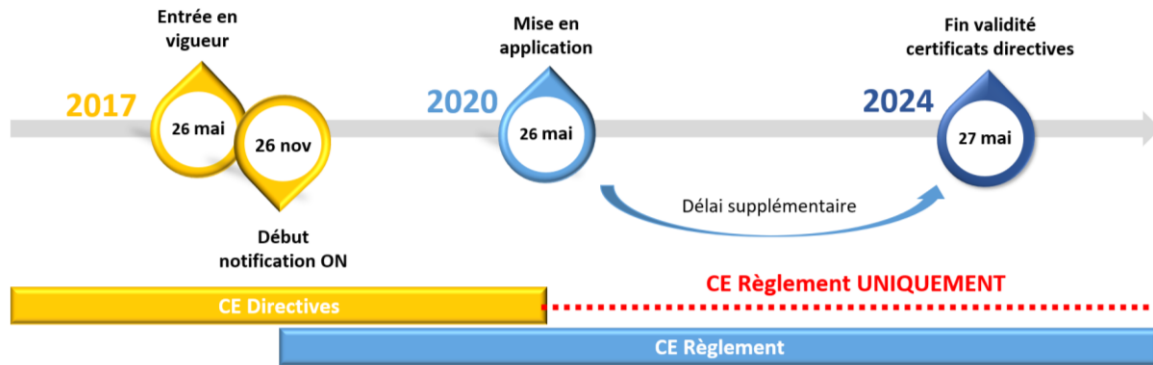


Figure 1. Dates clés de la période de transition entre directives et règlement

I.1.2. Marquage CE

I.1.2.1. Principes du marquage CE

L'obtention du marquage CE est la première étape obligatoire pour la commercialisation et la mise à disposition d'un DM sur le marché européen. À la différence d'un régime d'autorisation, il traduit la conformité du dispositif aux exigences essentielles présentes dans les directives et applicables en Europe. Il s'agit donc d'un « passeport technique », valable pour 5 ans renouvelables, permettant la libre circulation et la mise en service en Europe de produits répondant à des exigences essentielles de performances et de sécurité.

Les DM peuvent être mis sur le marché seulement si le marquage CE a été apposé par le fabricant (ou son mandataire), lequel est donc responsable de leur commercialisation. Toutefois, cette obligation ne s'applique pas lorsque le dispositif est destiné à des investigations cliniques ou s'il est dit « sur mesure » (il s'agit d'une dérogation au marquage CE qui n'empêche pas l'application des exigences essentielles).

La procédure d'évaluation de la conformité à ces exigences varie en fonction du risque associé au dispositif. Ainsi, les DM sont divisés en quatre classes en fonction de leur niveau de risque allant de la classe I à la classe IIa, IIb et III. Cette classification rapportée dans la figure 2, prend en compte plusieurs paramètres qui incluent la durée d'utilisation, le caractère invasif ou non du dispositif, le type d'invasivité, le caractère implantable ou non, la possibilité de réutilisation, la visée du DM (thérapeutique ou diagnostique) et la partie du corps en contact avec le DM (destination du DM).

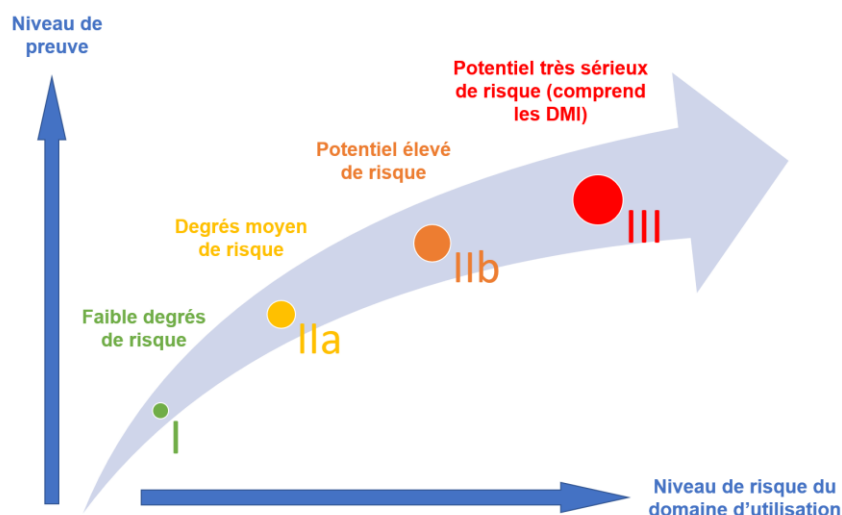


Figure 2. Classification des dispositifs médicaux en fonction de leur risque

Pour certains dispositifs de classe I, l'évaluation de la conformité du dispositif aux exigences essentielles peut être effectuée sous la seule responsabilité du fabricant. En revanche, pour les dispositifs cités ci-dessous, une évaluation par un organisme tiers indépendant habilité appelé organisme notifié (ON), est nécessaire avant l'apposition du marquage CE (1) :

- DMIA et DM de classe IIa, IIb, III et DM de classe I stériles et/ou ayant une fonction de mesurage ;
- DM et DMDIV désignés à l'annexe II de la directive 98/79/CE et les DM destinés à l'autodiagnostic.

Dans la mesure où le marquage CE n'est pas un régime d'autorisation, l'autorité compétente n'intervient pas directement dans le processus de certification mais possède un rôle en amont et en aval de celui-ci.

I.1.2.2. Principaux acteurs

I.1.2.2.1. Fabricant et mandataire

Selon le code de la santé publique, le fabricant est « *la personne physique ou morale responsable de la conception, fabrication, conditionnement et étiquetage d'un dispositif médical* ». Il est responsable de la qualité, la sécurité et la fonctionnalité des DM qui sont commercialisés en son nom propre. Le fabricant¹ peut, s'il le souhaite, désigner un mandataire, l'interlocuteur privilégié des autorités administratives compétentes. Le mandataire

¹ Dans tout ce document, par simplification lorsque le terme fabricant est utilisé, il implique « fabricant ou son mandataire »

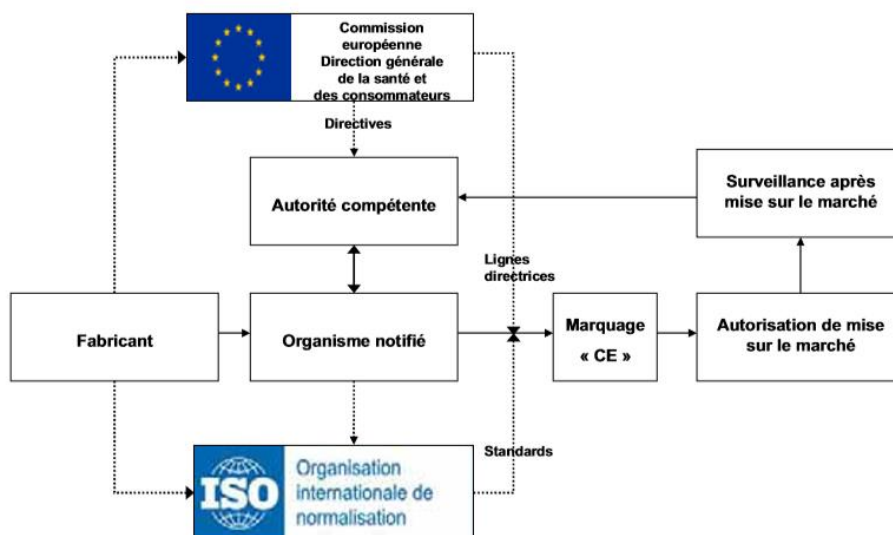
est « la personne physique ou morale désignée par le fabricant qui agit et peut être contactée par les autorités administratives compétentes en lieu et place du fabricant » (18).

I.1.2.2.2. Organisme notifié

L'ON est un organisme tiers et indépendant, désigné par l'autorité compétente et chargé d'évaluer la conformité du DM aux exigences essentielles. Son implication dépend du mode de preuve retenu par l'industriel pour établir la conformité du DM aux exigences des textes en vigueur. À l'issue du processus intégrant à la fois l'audit du système de management de la qualité du fabricant et le contrôle de la documentation technique du dispositif par l'ON, il établit une attestation de conformité valable 5 ans maximum et reconductible sur demande du fabricant. Durant cette période, l'ON réalise des inspections périodiques, ainsi que des audits inopinés au fabricant afin de s'assurer de la bonne application du système de qualité approuvé. La liste des ON est publiée par la Commission européenne au Journal Officiel des Communautés européennes. En France, il existe un ON qui est le G-MED (anciennement LNE/G-MED) et actuellement, les différents groupes de travail se réunissent pour mettre en place les différents outils requis par le règlement sous l'égide de la Commission européenne (19,20).

I.1.2.2.3. Autorité compétente

En amont du marquage CE, l'autorité compétente intervient pour la désignation, la surveillance des ON, ainsi que pour l'autorisation des recherches biomédicales sur le DM. En aval, elle exerce la surveillance du marché, ainsi que la centralisation et l'analyse de la matériovigilance. Le fabricant (ou son mandataire) doit l'informer de la mise sur le marché de tout DM et DMIA de classe IIa, IIb ou III. Elle possède aussi des missions d'inspection des établissements de fabrication, d'importation, de distribution et de contrôle de la publicité. En France, l'autorité compétente est l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). La figure 3 illustre les principales étapes et acteurs du processus de certification des dispositifs en Europe.



Les flèches pleines représentent les exigences formelles, les flèches en pointillés représentent les lignes directrices ou les conseils prodigués.

Figure 3. Principales étapes de certification des dispositifs médicaux en Europe (21)

I.1.3. Principales évolutions introduites par le règlement européen

De nombreux changements sont apportés par le Règlement européen 2017/745 abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE. Ce règlement intervient dans un but d'actualisation des anciennes directives, d'intégration de nouvelles technologies, d'amélioration de la transparence, de la sécurité et d'harmonisation de la réglementation au sein de l'UE car il est directement applicable dans les états membres (4).

Dans cette partie seront détaillées certaines modifications apportées par le règlement et notamment celles concernant la définition élargie du DM, le renforcement du rôle des ON, les évolutions des exigences cliniques et l'intégration de l'évaluation clinique dans le système de management de la qualité.

I.1.3.1. Définition élargie du dispositif médical et classification consolidée

Selon le Règlement 2017/745, on entend par dispositif médical : « *tout instrument, appareil, équipement, logiciel, implant, réactif, matière ou autre article, destiné par le fabricant à être utilisé, seul ou en association, chez l'homme pour l'une ou plusieurs des fins médicales précises suivantes :*

- *Diagnostic, prévention, contrôle, prédiction, pronostic, traitement ou atténuation d'une maladie ;*
- *Diagnostic, contrôle, traitement, atténuation d'une blessure ou d'un handicap ou compensation de ceux-ci ;*

- *Investigation, remplacement ou modification d'une structure ou fonction anatomique ou d'un processus ou état physiologique ou pathologique ;*
- *Communication d'informations au moyen d'un examen in vitro d'échantillons provenant du corps humain, y compris les dons d'organes, de sang et de tissus ;*

Et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. »

Cette définition souligne l'hétérogénéité des DM et intègre la finalité médicale de manière explicite. De plus, le champ d'application du règlement est plus précis que celui des directives transposées en droit français selon le code de la santé publique (8).

Par ailleurs, le règlement consolide et précise les règles de classification des dispositifs conformément à l'annexe VIII, pour éviter les disparités d'interprétation pour certains DM au vu des directives préexistantes.

I.1.3.2. Identification des dispositifs et transparence des informations

Le renforcement de l'identification d'un DM passe par la création d'un système d'identification unique pour les dispositifs appelé système IUD, apposé par le fabricant et renseigné sur une base de données IUD.

Afin d'améliorer la transparence des informations, une carte d'implant comportant des informations sur le dispositif implanté (numéro de série, numéro de lot, IUD, etc.) doit être remise à tout patient porteur d'un DMI. Certains d'entre eux tels que les sutures, agrafes, appareils orthodontiques, etc. sont exemptés de la remise de cette carte d'implant.

Une autre nouveauté est l'accessibilité de la banque de données européennes sur les DM appelée EUDAMED, au public. Des degrés d'accès en fonction du statut sont envisagés (accès plus restreints pour des patients par rapport aux autorités compétentes) dans l'objectif d'améliorer la transparence sur les dispositifs. La plupart des informations relatives à la mise sur le marché d'un DM sont enregistrées dans cette base (résumé des caractéristiques du produit, données cliniques, rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR), etc.).

I.1.3.3. Désignations et renforcement du rôle des organismes notifiés

La responsabilité des ON, ainsi que les exigences auxquelles ils doivent se conformer, sont accrues dans ce nouveau règlement. Une autorité responsable (*à priori* l'autorité nationale compétente) de l'ON est nommée par l'État membre. Elle a pour rôle la mise en place et le suivi des procédures nécessaires à l'évaluation, la désignation, la notification et le contrôle

des ON selon l'article 35 du règlement. Ce contrôle européen par le biais des autorités responsables permet une meilleure harmonisation des pratiques.

D'après l'article 44, la surveillance des ON est renforcée. L'autorité compétente doit ainsi effectuer une évaluation des ON établis sur son territoire (ou des filiales et sous-traitants placés sous la responsabilité de l'ON, le cas échéant), au moins une fois par an, afin de vérifier que ces organismes respectent les exigences de l'annexe VII. Une nouvelle évaluation complète est réalisée trois ans après leur notification, puis tous les quatre ans. Des audits inopinés pourront être effectués par l'autorité responsable en plus des contrôles réguliers. En termes de compétences et de moyens, un personnel administratif, technique et scientifique en nombre suffisant devra être présent en permanence et l'ON emploiera, si possible lui-même, un personnel ayant une expertise clinique appropriée.

I.1.3.4. Renforcement des exigences en terme d'évaluation clinique

I.1.3.4.1. Évaluation clinique

L'annexe I de la directive 2007/47/CE, modifiant la directive 93/42/CEE, insiste déjà sur le fait que « *la démonstration de la conformité aux exigences essentielles doit inclure une évaluation clinique conformément à l'annexe X.* »

Dans le règlement, l'évaluation clinique est définie comme « *un processus systématique et planifié visant à produire, collecter, analyser et évaluer en continu les données cliniques relatives à un dispositif afin de vérifier la sécurité et les performances, y compris les bénéfices cliniques, de celui-ci lorsqu'il est utilisé conformément à la destination prévue par le fabricant* ».

Une évolution majeure est ainsi apportée par rapport aux directives. Elle concerne les principes méthodologiques sur lesquelles l'évaluation clinique doit être fondée, qui rajoute la prise en considération des alternatives thérapeutiques actuellement disponibles, dans les indications revendiquées du dispositif. En terme clinique, le règlement va ainsi au-delà des seules performances ; il prévoit le bénéfice clinique. Comme dans les directives antérieures, l'évaluation clinique consistant en l'analyse critique des données cliniques doit être fondée sur :

- Une évaluation critique de la littérature scientifique disponible, pertinente et actualisée concernant les performances, la conception, la destination et la sécurité du dispositif ayant démontré son équivalence par rapport au dispositif concerné (considérant que les exigences générales pertinentes de sécurité et de performances sont bien respectées) ;
- Ou une évaluation critique des résultats des investigations cliniques disponibles sur le dispositif concerné.

Mais s'additionne à cela, la prise en compte des alternatives thérapeutiques et donc la place du dispositif dans la stratégie thérapeutique.

L'évaluation clinique est obligatoire pour toutes les classes de dispositifs et adaptée au niveau de risque d'un produit ; elle sera donc plus conséquente pour les DM de classe III que les DM de classe I.

L'annexe XIV définit comment planifier, réaliser en continu et documenter une évaluation clinique avec la mise en place et l'actualisation d'un plan d'évaluation clinique. Celui-ci doit préciser les exigences générales en matière de sécurité et performance, la destination du DM, la population cible, les indications et contre-indications du dispositif, les bénéfices cliniques recherchés pour les patients, les paramètres à utiliser pour établir le rapport bénéfice/risque, le plan de développement clinique, *etc.* Tous les résultats de l'évaluation clinique doivent être décrits et documentés dans un rapport d'évaluation clinique.

I.1.3.4.2. Investigations cliniques

L'investigation clinique constitue un type de données cliniques permettant la réalisation d'une évaluation clinique. Elle est définie comme « *toute investigation systématique impliquant un ou plusieurs participants humains destinée à évaluer la sécurité ou les performances d'un dispositif* ».

La principale amélioration du règlement est la nécessité de réaliser des investigations cliniques pour les DM de classe III et les DM implantables, excepté dans deux situations :

- Lorsque le dispositif est le résultat d'une modification de la conception d'un dispositif d'origine (déjà mis sur le marché) par le même fabricant et pour lequel l'équivalence entre les deux a été démontrée ;
 - Lorsque l'équivalence est démontrée (approuvée par l'ON) entre le dispositif concerné et un autre dispositif déjà commercialisé par un autre fabricant, à condition que les deux fabricants aient conclu un contrat permettant au fabricant du dispositif évalué d'avoir un accès total et permanent à la documentation technique du fabricant du dispositif équivalent ;
- Et lorsque l'évaluation clinique du dispositif commercialisé ou du dispositif d'origine satisfait aux exigences du règlement et suffit à démontrer la conformité du dispositif modifié aux exigences de performances et de sécurité.

Cette évolution n'est pas rétroactive car les dispositifs mis sur le marché conformément à la directive 93/42/CEE ou 90/385/CEE, dont l'évaluation clinique est établie sur des données cliniques suffisantes et conformes aux spécifications communes s'il en existe pour ce produit, ne sont pas dans l'obligation de conduire des investigations cliniques. De plus, s'ils justifient de la présence de données cliniques suffisantes, les sutures, agrafes, appareils

orthodontiques, produits d'obturation et couronnes dentaires, cales, vis, plaques, broches, guides, clips ou dispositifs de connexion ne doivent pas nécessairement réaliser des investigations cliniques.

Le non-respect de ces règles doit être dûment justifié par le fabricant et par l'ON dans le rapport sur l'évaluation clinique. L'article 62 décrit les exigences générales concernant les investigations cliniques dans le but d'établir la conformité des dispositifs. Les articles 63 à 82 ainsi que l'annexe XV du règlement sont consacrés aux investigations cliniques et leurs particularités.

I.1.3.4.3. Recours à l'équivalence

Le règlement laisse la possibilité d'utiliser une démarche par équivalence par rapport à d'autres DM pour l'argumentation clinique. Les situations pour lesquelles une telle démarche reste possible sont désormais restreintes. Ainsi, l'utilisation de données de la littérature est conditionnée à la démonstration d'une équivalence entre le dispositif concerné et le dispositif supposé équivalent. La définition de l'équivalence est nettement approfondie par rapport à la directive où aucune méthodologie n'était clairement expliquée comme l'exprime B. Cazeau dans son rapport de 2012 (21).

D'après l'annexe XIV du règlement, la démonstration d'équivalence doit être démontrée à la fois sur :

- Le plan technique (similarité dans la conception du dispositif) ;
- Le plan biologique (mêmes matériaux ou mêmes substances en contact avec les mêmes fluides ou tissus humains) ;
- Le plan clinique (même destination clinique).

Les caractéristiques techniques sont considérées comme similaires s'il n'y a pas de différence cliniquement significative concernant la sécurité et les performances cliniques du dispositif. Dans le cas où l'équivalence est démontrée entre deux dispositifs, les données cliniques relatives au dispositif équivalent peuvent être utilisées pour l'évaluation du dispositif concerné. Cependant, à la différence des directives, dans le cas des DMI et DM de classe III, le recours à l'équivalence est possible seulement si :

- Le dispositif équivalent provient du même fabricant que le dispositif concerné ;
- Le dispositif équivalent provient d'un autre fabricant que le dispositif concerné et les deux fabricants ont établi un contrat accordant explicitement au fabricant du dispositif concerné un accès total et permanent à la documentation technique du fabricant du dispositif équivalent.

Ces dispositions sont, de fait, extrêmement limitatives pour l'application de la démarche d'équivalence.

I.1.3.4.4. Procédure de consultation

La procédure de consultation est une réelle nouveauté. L'article 106 précise que la Commission, en concertation avec le Groupe de Coordination en matière de Dispositifs Médicaux (GDCM), autorise des groupes d'experts scientifiques à analyser l'évaluation clinique tout en restant impartiaux, indépendants et transparents vis-à-vis des fabricants et des ON. Les groupes d'experts ont pour rôle de fournir une aide technique, scientifique et clinique au GDCM et à la Commission, d'analyser les orientations pour l'évaluation clinique correspondant à l'état de l'art et de participer à la création et au maintien des spécifications communes² concernant, entre autres, les investigations cliniques, l'évaluation clinique et le suivi clinique après commercialisation.

Selon l'article 54, pour certains dispositifs de classe IIb et III, l'ON peut suivre la procédure de consultation dans le cadre de l'évaluation clinique, excepté dans les trois cas suivants :

- S'il s'agit d'un renouvellement de marquage CE ;
- Lors d'une modification d'un dispositif déjà commercialisé par le même fabricant ;
- S'il existe déjà des spécifications communes avec confirmation que l'évaluation clinique est en conformité avec ces spécifications, pertinentes pour ce type de DM.

Pour tous les dispositifs implantables de classe III et les dispositifs de classe IIb destinés à administrer et/ou retirer dans l'organisme un médicament, l'ON transmet un rapport d'évaluation sur l'évaluation clinique réalisée par l'industriel et la Commission confie ces documents à un groupe d'experts chargés de les contrôler. L'ON a le choix de prendre en considération l'avis scientifique du groupe d'experts et doit justifier sa décision dans son rapport d'évaluation.

L'article 61 précise que le fabricant peut également consulter les groupes d'experts en amont de son évaluation ou investigation clinique, afin de recevoir un avis scientifique sur son plan de développement clinique. Cela doit être mentionné dans le rapport d'évaluation clinique.

I.1.3.5. Évolution du système de management de la qualité

Le système de management de la qualité intègre désormais la notion d'évaluation clinique.

I.1.3.5.1. Suivi clinique après commercialisation

Une autre évolution concerne la définition des données cliniques devant inclure des informations cliniques pertinentes issues de la surveillance après commercialisation (SAC) et

² Les spécifications communes correspondent à un ensemble d'exigences techniques ou cliniques permettant à un dispositif, un procédé ou un système de se conformer à des obligations légales.

plus particulièrement du suivi clinique après-commercialisation (SCAC) (en plus des données issues d'investigations cliniques du dispositif ou de celui dont l'équivalence a été démontrée).

Le SCAC est décrit comme une évaluation continue et mise à jour, de l'évaluation clinique s'inscrivant dans le plan de SAC. L'évaluation clinique doit être actualisée durant tout le cycle de vie du dispositif, par des données cliniques collectées et évaluées par le fabricant de manière proactive en suivant l'application, cette fois-ci, de son plan de SCAC. Ce dernier définit les méthodes et procédures à suivre pour collecter des données cliniques (analyses des registres ou des études de SCAC, évaluation des données cliniques des dispositifs équivalents ou similaires, références aux normes harmonisées ou spécifications communes, calendrier détaillé des activités du SCAC, *etc.*).

Concernant les DM de classe III et les DMI, la mise à jour du rapport d'évaluation du SCAC doit avoir lieu au minimum tous les ans.

I.1.3.5.2. Surveillance après commercialisation

La surveillance après commercialisation (SAC) existait déjà dans les directives mais elle a été nettement renforcée dans ce règlement. Les informations sont décrites dans les articles 83 à 86. Ce système de surveillance permet de collecter et de mettre à jour des données sur la sécurité, la performance et la qualité d'un dispositif tout au long de sa vie. Les objectifs sont, entre autres, d'actualiser le rapport bénéfice/risque, de permettre une meilleure gestion des risques et d'actualiser l'évaluation clinique et la documentation technique en conséquence. C'est le fabricant qui doit mettre en place un plan de SAC (faisant partie de la documentation technique), pour chaque dispositif en fonction de leur classe de risque.

L'annexe III décrit la documentation technique qui compose le plan de SAC. Celle-ci doit contenir toutes les données et informations disponibles sur le dispositif : informations du rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR), incidents graves, événements indésirables, publications, bases de données ou registres techniques ou spécialisés, informations publiques relatives aux DM similaires. De plus, ce plan comprend au moins un plan de SCAC, un processus de collecte des données cliniques, des méthodes d'évaluation de ces données, des indicateurs et seuils permettant de confirmer l'analyse bénéfice/risque établie au moment du marquage CE, *etc.* Si le SCAC n'est pas applicable, cela doit être dûment justifié.

I.1.3.5.2.1. Dispositifs de classe I : rapport de SAC

Pour les dispositifs de classe I, le fabricant doit rédiger un rapport de SAC qui présente une synthèse des résultats de l'analyse des données de SAC décrits dans le plan de SAC. La mise à jour du rapport est réalisée en fonction des besoins à la demande des autorités.

I.1.3.5.2.2. Dispositifs des autres classes : PSUR

Pour les dispositifs de classe IIa, IIb et III, le fabricant doit établir PSUR faisant la synthèse des résultats des données obtenues en mettant en œuvre le plan de SAC, des conclusions du rapport bénéfices/risques, des données du SCAC, du volume des ventes, de la population cible et de la fréquence d'utilisation du DM. L'actualisation du PSUR s'effectue au minimum tous les 2 ans pour les DM de classe IIa, et tous les ans pour les classes IIb et III.

Le tableau 2 ci-dessous récapitule les principaux axes d'amélioration en termes d'évaluation clinique entre les directives et le Règlement européen 2017/745.

Directive 93/42/CEE	Règlement 2017/745
Données actuelles	Evolutions apportées
Évaluation clinique	
Procédure méthodologiquement fondée sur : <ul style="list-style-type: none"> - Revue critique de la littérature scientifique du dispositif équivalent ; - Évaluation critique des résultats des investigations cliniques du dispositif ; - Évaluation critique à la fois de la revue de la littérature disponible et des investigations cliniques du dispositif ou de son équivalent. 	<ul style="list-style-type: none"> - Idem - Prise en compte des alternatives thérapeutiques (place dans la stratégie thérapeutique). Définition des données cliniques contenant le plan de SAC et le SCAC.
Investigations cliniques	
Pour les DM de classe III et DMI sauf si justification du recours aux données cliniques existantes.	Obligatoires pour les DM de classe III et DMI sauf si : <ul style="list-style-type: none"> - Évolution ou équivalence d'un DM déjà commercialisé par le même fabricant ; - Démonstration d'équivalence avec un dispositif déjà mis sur le marché par un autre fabricant avec contractualisation entre les deux fabricants (autorisation d'accès total et permanent à la documentation technique) ; - Évaluation clinique suffisante conforme aux exigences du règlement.
Équivalence	
Droit au recours à l'équivalence, pas de précision supplémentaire.	Explicitation de la démonstration d'équivalence : <ul style="list-style-type: none"> - Clinique ; - Biologique ; - Technique. Recours à l'équivalence restreint pour les DM de classe III et DMI (autorisation d'accès total et permanent à la documentation technique si deux fabricants différents).
Surveillance post-commercialisation	
Plan de surveillance après la mise sur le marché (Post Market Surveillance) Et SCAC	Renforcement avec le plan de SAC : <ul style="list-style-type: none"> - Rapport de SAC (classe I) - PSUR contenant le SCAC (classe IIa, IIb, III)
Procédure de consultation : avis d'experts	
X	Nouveauté Pour certains DM de classe IIb et III sauf : <ul style="list-style-type: none"> - Si renouvellement de marquage CE ; - Si modification incrémentale d'un dispositif (même fabricant) ; Si spécifications communes existantes. Consultation possible par les ON à la demande de la Commission et par les fabricants.

Tableau 2. Évolution des exigences cliniques entre directives et règlement européen

I.2. Financement et remboursement des dispositifs médicaux

Les directives européennes et le Règlement 2017/745 permettent une harmonisation de la mise sur le marché d'un DM par le marquage CE. Cependant, les États membres possèdent une indépendance pour la prise en charge ou non d'un produit par la solidarité nationale. La gestion du panier de soins remboursables reste du ressort de chaque État.

L'obtention du marquage CE autorise la commercialisation d'un DM à travers l'UE. Néanmoins, l'obtention du « remboursement » par l'État est déterminante pour la diffusion d'une technologie, *a fortiori* si son coût est élevé.

En France, le processus de remboursement individualisé par l'Assurance Maladie d'un DM implique :

- Une évaluation médico-technique par la CNEDiMTS, commission spécialisée de la HAS ;
- Une évaluation économique par la Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique (CEESP) de la HAS lorsqu'il y a lieu (impact budgétaire important) ;
- Une négociation économique par le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) permettant de déterminer le prix des dispositifs inscrits sur la LPPR en vue de leur remboursement par la collectivité.

I.2.1. Principales modalités de prise en charge des dispositifs médicaux

Différentes modalités de prise en charge des DM coexistent et dépendent, pour la plupart, des modalités d'utilisation du dispositif comme l'illustre la figure 4.

En ambulatoire, les DM à usage individuel utilisés au domicile du patient peuvent être pris en charge grâce à leur inscription sur la LPPR, alors que ceux liés à un acte réalisé par un professionnel de santé, sont intégrés dans le tarif de l'acte inscrit dans la classification commune des actes médicaux (CCAM).

Dans les établissements de santé, les DM sont principalement financés à travers les groupes homogènes de séjour (GHS), exceptés certains DM inscrits sur la LPPR et sur la liste des DM financés en sus des prestations d'hospitalisation appelée « liste en sus ».

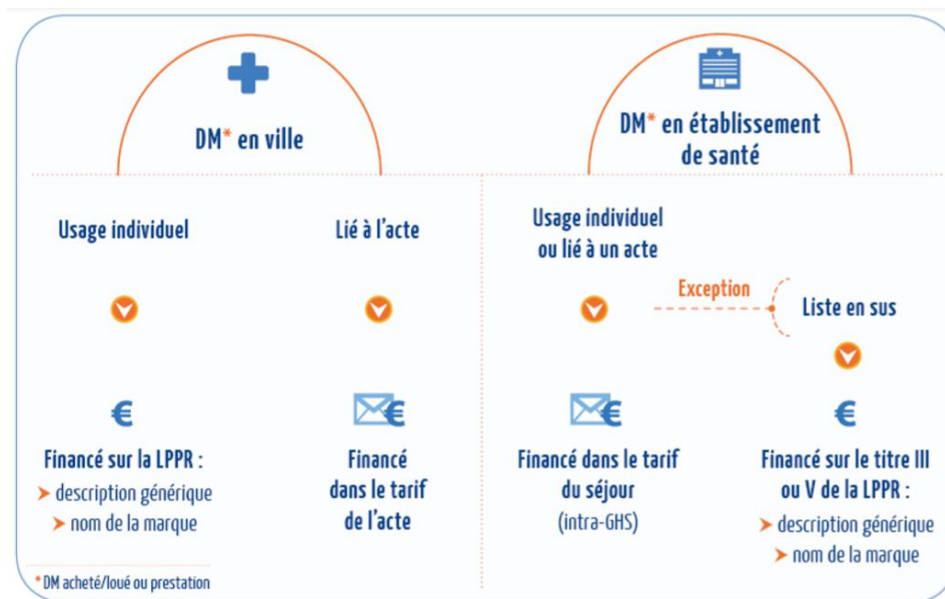


Figure 4. Modes de prise en charge des dispositifs médicaux (22)

I.2.1.1. Dispositifs inclus dans les Groupes Homogènes de Séjour

Depuis que les établissements publics et privés sont financés dans le cadre de la tarification à l'activité (T2A) en 2004, une grande partie des DM sont financés à travers les séjours hospitaliers et donc inclus dans les GHS, c'est-à-dire dans les prestations d'hospitalisation. C'est le cas par exemple des implants cristalliniens, de certains implants d'ostéosynthèse, de certaines valves cardiaques ou des défibrillateurs implantables. Pour la plupart des DM pris en charge *via* le GHS, aucune évaluation spécifique n'est réalisée pour leur remboursement et le tarif du DM est directement négocié entre les acheteurs hospitaliers et les fabricants.

Cependant, depuis l'arrêté de 2013, modifié en 2016, une évaluation spécifique par la CNEDiMTS de certaines catégories homogènes de produits de santé soumis à la « liste positive intra-GHS », conditionne la prise en charge, l'achat, la fourniture et l'utilisation de ces produits par les établissements de santé (à l'inverse, le refus d'inscription sur cette liste interdit le financement des dispositifs *via* les GHS) (23,24). Ainsi, des catégories homogènes de DM définies par arrêté doivent impérativement faire l'objet d'une évaluation par la CNEDiMTS. Et ce, afin que les DM décrits dans ces catégories soient inscrits sur cette liste. Les DM présents dans ces catégories sont déterminés en fonction de leur risque pour la santé et de leur caractère invasif ; ils doivent justifier d'au moins une des exigences suivantes : la validation de leur efficacité clinique, la définition de spécifications techniques particulières ou l'appréciation de leur efficacité comparée aux alternatives thérapeutiques actuellement disponibles. Jusqu'à récemment, quatre catégories homogènes de DM ont été évaluées par la CNEDiMTS :

- Les stents intracrâniens utilisés dans l'angioplastie des sténoses athéromateuses ;

- Les défibrillateurs cardiaques implantables avec et sans sonde endocavitaires (séparés en deux catégories) ;
- Les valves cardiaques chirurgicales biologiques.

Depuis l'arrêté du 22 février 2019, cinq nouvelles catégories homogènes ont été désignées pour faire partie de la liste « intra-GHS » (25) :

- Les prothèses vaginales appelées « MESH » découpées en trois groupes selon leur indication et leur voie d'abord ;
- Les stents intracrâniens pour diversion de flux (*flow diverter*) ;
- Les dispositifs de thrombectomie.

I.2.1.2. Dispositifs inscrits sur la Liste des Produits et Prestations

Remboursables

Certains DMI sont financés en sus des prestations d'hospitalisation, c'est-à-dire hors-GHS. Dans ce cas, ils sont inscrits sur la LPPR *via* un arrêté au JO, ainsi que sur la liste en sus des prestations d'hospitalisation et font l'objet d'un remboursement à 100%.

La LPPR n'est pas exclusivement une liste comprenant des DMI. D'autres DM utilisés en dehors du contexte hospitalier y sont inscrits. En pratique, la LPPR comprend cinq Titres (26) :

- Titre I : DM pour traitement à domicile, aides à la vie, aliments, pansements ;
- Titre II : Orthèses et prothèses externes ;
- Titre III : DMI, implants et greffons tissulaires d'origine humaine ;
- Titre IV : Véhicules pour personnes handicapées physiques ;
- Titre V : DM invasifs non éligibles au Titre III.

Cette liste évolue régulièrement du fait des innovations croissantes et continues des DM.

Pour être pris en charge, un DM du titre III doit être inscrit aussi sur la liste « en sus » prévue par l'article L. 162-22-7 du Code de la Sécurité Sociale (CSS), qui relève d'une décision du ministre chargé de la santé et de la sécurité sociale. L'inscription se fait dans la ou les indications thérapeutiques considérées notamment dans l'avis de la CNEDIMTS et les éléments en faveur d'une telle inscription sont (27):

- Un usage attendu du DM supérieur à l'hôpital par rapport à la ville ;
- Un service attendu (SA) / service rendu (SR) suffisant ;
- Une amélioration du service attendu (ASA) / amélioration du service rendu (ASR) majeure (I), importante (II), modérée (III) ou une ASA mineure (IV) ou inexistante (V) à conditions que leur(s) comparateur(s) soi(en)t également inscrit(s) sur la liste en sus ;
- Une prise en compte des modalités d'utilisation et de prescription du dispositif, des publications de la HAS, de l'impact économique et organisationnel pour les établissements de santé pour les innovations thérapeutiques (avis CEESP).

Si ces derniers éléments ne permettent pas de conclure à l'inscription sur la liste en sus, les éléments suivants en faveur de l'inscription sont pris en compte :

- Une fréquence d'utilisation inférieure à 80% dans tous les groupes homogènes de malades (GHM) par rapport aux DM similaires déjà inscrits sur liste en sus,
- Un tarif du DM supérieur à 30% du tarif dans un des GHS attendus.

Pour les DM faisant partie du titre V de la LPPR, c'est-à-dire les consommables onéreux utilisés lors d'une intervention mais ne restant pas en place au-delà du geste de l'opérateur :

- Une ASA I, II ou III pour ces dispositifs est un élément en faveur de l'inscription sur la liste en sus ;
- Une ASA IV ou V ne permet pas l'inscription de ces dispositifs sur la liste en sus excepté si leur comparateur est un DM du titre V déjà inscrit sur cette liste.

Pour les DM de même nature que des DM déjà inscrits en sus pour les mêmes indications thérapeutiques avec un coût similaire, il est proposé d'inscrire le produit sur liste en sus.

I.2.1.3. Types d'inscription sur la LPPR

Certains DM inscrits sur la LPPR font l'objet d'une évaluation individualisée que les entreprises doivent anticiper. Le CSS prévoit trois modalités d'inscription sur la LPPR : l'inscription sous description générique, sous description générique renforcée et sous nom de marque.

I.2.1.3.1. Inscription sous description générique : le cas général

L'inscription sous description générique permet d'identifier un groupe de produits en fonction de ses indications et de ses spécifications techniques sans mentionner de nom commercial ou de société. Il s'agit d'une auto-inscription sous la responsabilité du fabricant ou du distributeur s'il estime que son dispositif répond aux spécifications et conditions d'utilisation de la ligne générique. Le tarif de remboursement est unique à tous les DM d'une même ligne. L'évaluation par la CNEDiMTS n'est pas requise *à priori*, mais le fabricant ou distributeur a l'obligation de déclarer le code LPPR de son produit à l'ANSM depuis 2010. L'inscription est assurée pour une durée maximale de 10 ans renouvelables selon l'article R. 165-3 du 11 décembre 2015 du CSS (28).

I.2.1.3.2. Inscription sous description générique renforcée : le cas intermédiaire

D'après le décret n°2015-1649 du 11 décembre 2015 du CSS, les descriptions génériques dites « renforcées » ont été prévues afin de renforcer la sécurité sanitaire et de réduire les dépenses indûment supportées par l'Assurance Maladie. Cependant, aucun dispositif n'a encore été inscrit selon ce mode (29).

I.2.1.3.3. Inscription sous nom de marque : l'exception

L'inscription sous nom de marque (ou nom commercial) est réalisée pour les produits qui présentent un caractère innovant ou lorsque l'impact sur les dépenses de l'Assurance Maladie, le contrôle des spécifications techniques minimales ou les impératifs de santé publique nécessitent un suivi particulier du produit. Ce mode d'inscription est indispensable également lorsque le DM :

- Ne correspond à aucune ligne générique existante ;
- Ou justifie des indications particulières ;
- Ou possède un intérêt en termes d'efficacité et de tolérance, justifiant son individualisation sous un code spécifique afin d'assurer sa prise en charge.

C'est le fabricant ou le distributeur qui prend l'initiative de la demande d'inscription sous nom de marque et doit, pour ce faire, déposer un dossier de demande d'inscription au ministre des solidarités et de la santé, avec copie de la partie médico-technique à destination de la CNEDiMTS. L'inscription sous nom de marque est octroyée pour une durée maximale de 5 ans et nécessite des évaluations périodiques pour son renouvellement (28).

I.2.2. Évaluation clinique des dispositifs médicaux par la CNEDiMTS

I.2.2.1. Rôle de la CNEDiMTS

La CNEDiMTS constitue la commission de la HAS évaluant les DM et autres produits de santé éligibles à la LPPR en vue de leur remboursement par l'Assurance Maladie une fois le marquage CE obtenu (30).

Il s'agit d'une commission indépendante, multidisciplinaire, actuellement composée de :

- Vingt et un titulaires ayant voix délibérative (vingt professionnels de santé et un membre d'une association de patients ou d'usagers) ;
- Sept membres suppléants ;
- Et huit membres ayant une voix consultative (représentants des régimes principaux de l'Assurance Maladie, des directions du ministère de la santé, et de l'ANSM).

Il s'agit d'une commission réglementée. Elle rend ainsi directement ses avis consultatifs au ministre des solidarités et de la santé, pour les évaluations ayant trait à l'inscription LPPR ou l'évaluation des DM financés dans les GHS (liste « intra-GHS »). Elle évalue également d'autres produits de santé tels que des produits d'assistance pour compenser une situation de handicap, certains aliments notamment les aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales (ADDFMS) et des prestations associées à tous ces produits de santé.

I.2.2.2. Critères d'évaluation de la CNEDIMTS

L'initiative de l'inscription sur la LPPR appartient à l'industriel. Pour ce faire, il doit soumettre la partie médico-technique de son dossier de demande d'inscription à la commission pour que celle-ci rende un avis portant notamment sur l'appréciation du service attendu (SA) et l'amélioration du service attendu (ASA) en cas de SA suffisant. Dans le cas d'une demande de renouvellement d'inscription, on parlera de service rendu (SR) à la place du SA et d'amélioration du service rendu (ASR) à la place de l'ASA (30).

La figure 5 ci-dessous schématise l'évaluation du SA/SR par la CNEDiMts.

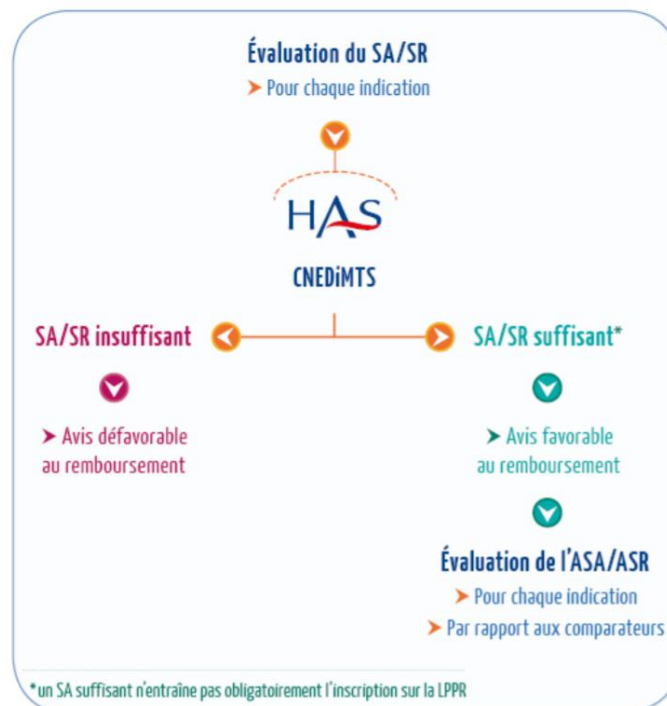


Figure 5. Evaluation du service attendu ou rendu par la CNEDiMts (22)

Ces critères sont réglementaires :

- Le SA/SR permet de déterminer le remboursement ou non d'un DM (suffisant ou insuffisant) ;
- L'ASA/ASR permet la valorisation du DM par rapport à la stratégie de référence (DM ou autres produits de santé), qu'elle soit remboursée ou non. Elle va permettre la négociation du tarif, voire du prix entre l'industriel et le CEPS.

I.2.2.2.1. Service Attendu / Service Rendu

Le SA/SR détermine le remboursement ou non du dispositif. C'est un critère binaire (suffisant ou insuffisant) qui prend en compte pour chaque indication (26) :

- L'intérêt du produit au regard :

- « *De sa place dans la stratégie thérapeutique, diagnostique ou de compensation d'une situation de handicap en fonction des autres thérapies ou moyens de diagnostic ou de compensation disponibles ;*
 - *De son effet thérapeutique, diagnostique ou de compensation d'une situation de handicap, ainsi que des effets indésirables ou des risques liés à son utilisation ».*
- L'intérêt de santé publique attendu (ISP) du produit :
- *Son impact sur la santé de la population (mortalité, morbidité et qualité de vie) ;*
 - *Sa capacité à répondre à un besoin thérapeutique, diagnostique ou de compensation du handicap non couvert, relatif à la gravité de la pathologie ;*
 - *Son impact sur l'organisation et le système de soins ;*
 - *Son impact sur les politiques et programmes de santé publique.*

I.2.2.2.2. Amélioration du Service Attendu / Amélioration du Service Rendu

L'ASA/ASR mesure le progrès du dispositif par rapport aux traitements de référence. Il s'agit d'une évaluation du bénéfice supplémentaire apporté par le DM par rapport aux alternatives disponibles qui constituent les comparateurs pertinents du produit (qu'ils soient remboursés ou non), y compris lorsque le besoin n'est pas couvert (le comparateur étant alors l'absence d'alternative). Le niveau d'ASA/ASR est déterminé d'après les résultats issus des études cliniques.

Dans son dossier, l'industriel établit une stratégie au regard des études cliniques dont il dispose et propose un comparateur et un niveau d'ASA/ASR. L'argumentation du dossier est déterminante. Cinq niveaux d'ASA/ASR existent et sont les suivants par ordre décroissant de valorisation (31) : niveau I : ASA majeure ; niveau II : ASA importante ; niveau III : ASA modérée ; niveau IV : ASA faible ; niveau V : ASA insuffisante.

L'ASA V ou insuffisante signifie qu'il n'y a pas d'amélioration du service attendu du produits par rapport à son comparateur notamment dans les conditions suivantes :

- Le produit ne démontre aucune supériorité par rapport à la stratégie à laquelle il se compare (normalement stratégie de référence) ;
- Les études fournies ne sont pas comparatives ;
- Les études cliniques démontrent une non-infériorité ;
- L'industriel a fondé sa revendication sur une démarche d'équivalence par rapport à un autre dispositif de même catégorie.

I.2.2.3. Processus d'instruction d'un dossier

La commission s'appuie sur les membres du service évaluation des dispositifs (SED) de la HAS assurant une expertise interne de tous les sujets traités en CNEDiMTS. Le SED est

composé de plusieurs chefs de projets encadrés par le chef de service et ses deux adjoints. Il prépare l'instruction des dossiers de la commission sur deux principaux volets :

- L'évaluation de dossier de demande de remboursement (activité dite de guichet car étant à l'initiative des industriels) entraînant la rédaction d'avis ;
- L'évaluation de classes homogènes de dispositifs permettant la rédaction de rapports, notamment lors de la réévaluation des descriptions génériques relatives à une catégorie de produits.

Outre les membres de la commission et en plus de l'expertise propre à la HAS, pour certains dossiers, la commission peut solliciter des experts externes ou recourir à des auditions de parties prenantes, à savoir les Conseils Nationaux Professionnels (CNP) ou associations de patients concernés. L'implication de professionnels de la spécialité concernée est nécessaire lorsqu'un éclairage sur le contexte physiopathologique, la stratégie thérapeutique de référence ou la pratique clinique sont nécessaires (absence de recommandations professionnelles ou divergences par exemple). Toute personne participant aux travaux de la commission ne doit avoir aucun lien d'intérêt pouvant compromettre son indépendance. Ainsi, afin de prévenir ces conflits, une déclaration publique d'intérêt (DPI) actualisée régulièrement doit être effectuée pour chaque expert impliqué dans les évaluations de la commission.

I.2.2.4. Principes d'évaluation de la CNEDiMTS

Pour réaliser l'évaluation des dispositifs, la CNEDiMTS tient compte du contexte scientifique et médical du produit en analysant les données cliniques disponibles à l'aide d'une méthodologie d'analyse scientifique rigoureuse fondée sur les preuves et couramment appelée : « *Evidence-Based Medicine* » (26). Des investigations cliniques offrant le meilleur niveau de preuve sont attendues, c'est-à-dire des études contrôlées randomisées conçues en double aveugle. Si ce type d'étude ne peut être réalisé, une justification bien argumentée de l'industriel est attendue. La CNEDiMTS adapte ses exigences en fonction du type de DM et du contexte thérapeutique. En effet, le large périmètre des DM qu'elle évalue implique qu'elle tienne compte notamment de la difficulté de mettre en œuvre des études pour certains DM, de la rapidité du cycle de vie pour d'autres (évolutions incrémentales fréquentes), de la faible population cible et de la courbe d'apprentissage (caractère opérateur-dépendant du DM).

Pour l'évaluation des données cliniques soutenant les dossiers qui lui sont soumis, elle applique les standards d'analyse utilisés par les agences d'évaluation, la méthode PICO (*Population, Intervention, Compareurs, Outcome*) (32). Les grands principes sur lesquels elle se fonde pour apprécier la valeur d'une étude clinique sont régulièrement rappelés :

- Population de l'étude cohérente avec l'indication revendiquée ;
- Intervention évaluée ;

- Comparateur ou groupe contrôle (stratégie de référence) ;
- « Outcome » correspondant aux critères de jugement :
 - Un seul critère de jugement principal doit être défini *à priori*, c'est-à-dire avant démarrage de l'étude clinique, ce dernier doit être validé, pertinent et cohérent avec les revendications de l'industriel ;
 - Des critères intermédiaires ou dits de substitution peuvent être utilisés à condition que les données de la littérature prouvent qu'ils sont bien validés ;

La commission accorde une grande importance à la pertinence clinique du résultat apprécié par la taille d'effet ou amplitude d'effet par rapport au traitement de référence.

Dans la mesure où la commission évalue un DM en vue de son remboursement, elle attend des données cliniques spécifiques en cohérence avec les revendications de l'industriel. Le recours à l'équivalence est possible dans certains cas ; l'industriel doit néanmoins argumenter et s'il existe des différences ; démontrer que celles-ci n'ont pas d'impact clinique. La prise en compte des avis d'experts et des parties prenantes permet à la commission de prendre en considération le contexte clinique, d'apprécier la pertinence des résultats disponibles et de contextualiser son analyse. Cependant, elle ne se substitue pas à la démonstration clinique.

I.2.2.5. Études post-inscription et données de matériovigilance

Lors d'une inscription, la commission peut formuler des exigences en termes de données cliniques que l'industriel devra apporter au moment où se posera la question du renouvellement de l'inscription. Les résultats de ces études conditionnent le renouvellement d'une inscription.

Ces données concernent le plus souvent des interrogations de la commission relatives :

- Au rapport bénéfice/risque à moyen et long terme ;
- Au respect des performances cliniques dans les conditions de vie réelles ;
- À la vérification de la conformation des indications ;
- À la détection d'un risque dans une population particulière ;
- À l'amélioration de la qualité de vie.

Ces données observationnelles ne sont pas recueillies dans un cadre expérimental (essais cliniques) mais sont collectées sans qu'il y ait d'intervention sur les modalités habituelles de prises en charge. Celles-ci reflètent *à priori* les soins de pratiques courantes. Elles sont complémentaires aux études interventionnelles ayant une forte validité interne mais n'étant pas facilement généralisables à la population plus hétérogène cliniquement et plus large. En effet, les études post-inscription (EPI) peuvent prendre la forme de registre (recueil continu et exhaustif de données, dans une population définie géographiquement), de cohorte prospective (groupe de sujets aux caractéristiques communes, suivis individuellement), de recueil

spécifique issu d'étude observationnelle (recueil *ad hoc*). Elles peuvent également être réalisées à partir des données issues des bases médico-administratives. En effet, les bases médico-administratives regroupées sous le nom de « Système National des Données de Santé » (SNDS) depuis la loi de modernisation de notre système de santé du 26 janvier 2016, représentent un potentiel important de données observationnelles. Il est constitué des cinq bases de données suivantes (33) :

- La base de données de l'Assurance Maladie : données issues du SNIIRAM (Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie) ;
- La base de données des hôpitaux : données issues du PMSI (Programme de Médicalisation du Système d'Information) ;
- La base du CépiDC de l'Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale) concernant les causes médicales de décès ;
- Les données concernant le handicap : données de la CNSA (Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie) en provenance des MDPH (Maisons Départementales des Personnes Handicapées) ;
- Un échantillon de données représentant 1/97^{ème} des données issues du SNIIRAM : l'EGB (Échantillon Général des Bénéficiaires).

Les EPI contiennent des données supplémentaires aux données actualisées qui seront à fournir dans le dossier, notamment les données issues de la matériovigilance (nationales et internationales) attendues dans le contenu du dossier lorsqu'il s'agit d'un produit déjà commercialisé.

I.2.3. Évaluation économique par la CEESP

La Commission Évaluation Économique et de Santé Publique (CEESP) est une autre commission de la HAS qui s'est réunie pour la première fois en juillet 2008. Elle a été créée afin de répondre à la mission confiée à la HAS par la LFSS pour 2008 qui prévoit la possibilité pour la HAS de publier des recommandations et avis médico-économiques sur les stratégies de soins, de prescription ou de prise en charge les plus efficaces. L'objectif de la CEESP est de contribuer à ce que la dimension d'efficacité ou de coût d'opportunité soit prise en compte à la fois dans la décision publique et dans les décisions des professionnels. L'expertise médico-économique de la CEESP n'est pas systématiquement mise en œuvre. Elle est mobilisée pour les sujets pour lesquels un éclairage médico-économique est recherché et s'articule avec l'expertise médicale existante à la HAS, notamment celle de la CNEDiMTS. Le décret n°2012-1116 du CSS datant du 2 octobre 2012 prévoit deux conditions cumulatives pour la réalisation d'évaluations médico-économiques des produits de santé (34) :

- La revendication (ou confirmation) d'une ASA I, II ou III ;

- Et un impact significatif du produit sur les dépenses de l'Assurance Maladie c'est-à-dire que le chiffre d'affaire de l'entreprise prévisionnel après deux ans de commercialisation en cas de primo-inscription (ou chiffre d'affaires prévisionnel en cas de renouvellement d'inscription) est supérieur ou égal à vingt millions d'euros annuels toutes indications confondues (35).

Pour que l'expertise par la CEESP puisse avoir lieu, l'industriel doit déposer un dossier de demande d'avis d'efficience auprès de cette commission. Par la suite, cette dernière transmet son avis au Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) en vue de la négociation du prix du dispositif, admis au remboursement, avec l'industriel.

Cependant, à ce jour, parmi les 76 avis d'efficience rendus par la CEESP, seuls 6 concernaient des DM (36). Ce chiffre peut s'expliquer par la difficulté d'atteindre des chiffres d'affaires élevés pour les industries commercialisant des DM (faible population cible). De plus, les évolutions de gammes fréquentes et le niveau de preuves cliniques des études de certains DM rendent l'évaluation médico-économique complexe. La mise en œuvre de la dimension économique implique en effet que des données cliniques robustes soient disponibles.

I.2.4. Négociations économiques du CEPS

Le CEPS est un comité rattaché au ministère de la santé qui a pour objectif la détermination du tarif et du prix des produits de santé. Pour ce faire, le CEPS prend en considération les avis médico-techniques produits par la CNEDiMTS, notamment l'ASA/ASR attribuée par la commission au regard des alternatives thérapeutiques et la population cible du dispositif. Le comité économique fonde également ses négociations sur les résultats des avis d'efficience transmis par la CEESP lorsqu'il y a lieu.

Finalement, la décision de prise en charge revient au ministre des solidarités et de la santé comme indiqué dans la figure 6 présentant l'inscription d'un DM sur la LPPR.

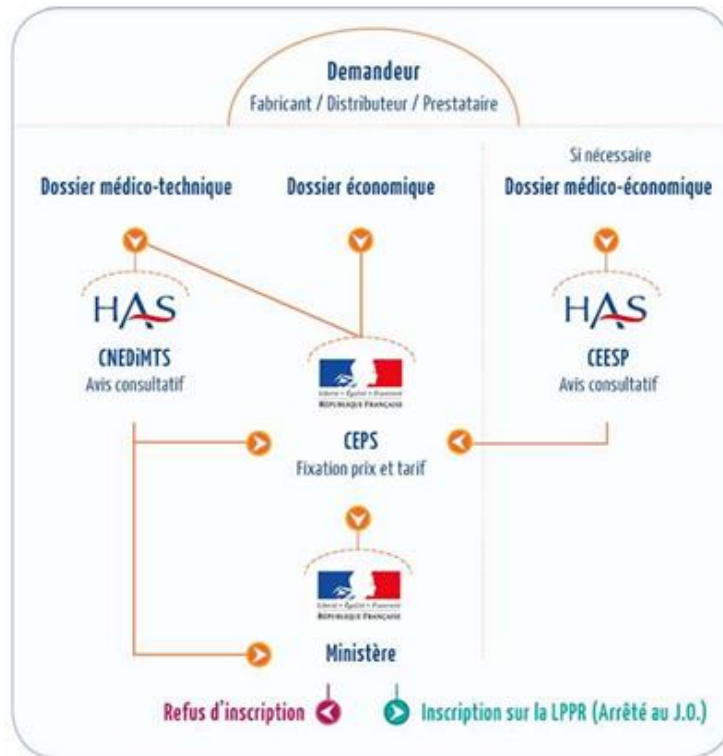


Figure 6. Inscription d'un DM sur la liste des produits et prestations remboursables (22)

II. Les cotyles à double mobilité, un exemple de DM implantable éligible à la LPPR

Les cotyles à double mobilité (CDM) sont des dispositifs médicaux implantables de classe III, c'est-à-dire destinés à être introduits intégralement ou partiellement pendant une durée d'au moins 30 jours dans le corps humain, à l'aide d'une intervention chirurgicale. Ces DM entrent ainsi pleinement dans le champ du titre III de la LPPR. Il s'agit de composants des prothèses totales de hanche (PTH) destinés à l'arthroplastie de la hanche.

II.1. Anatomie de la hanche : l'articulation coxo-fémorale

L'articulation de la hanche appelée articulation coxo-fémorale est de type sphéroïde et met en relation la tête fémorale (extrémité supérieure du fémur) avec la cavité articulaire du bassin, ou cotyle (os coxal) de forme hémisphérique. Elle assure la stabilité pour la transmission des contraintes du poids du corps vers les membres inférieurs, la mobilité pour la marche et la course. La congruence de cette articulation et les moyens d'union ligamentaire en font une articulation solide composée de surfaces articulaires (cotyle, tête fémorale et labrum) sur lesquelles s'insèrent la capsule. Elle est renforcée par des ligaments recouverts d'une membrane synoviale comme l'illustre la figure 7 ci-dessous.

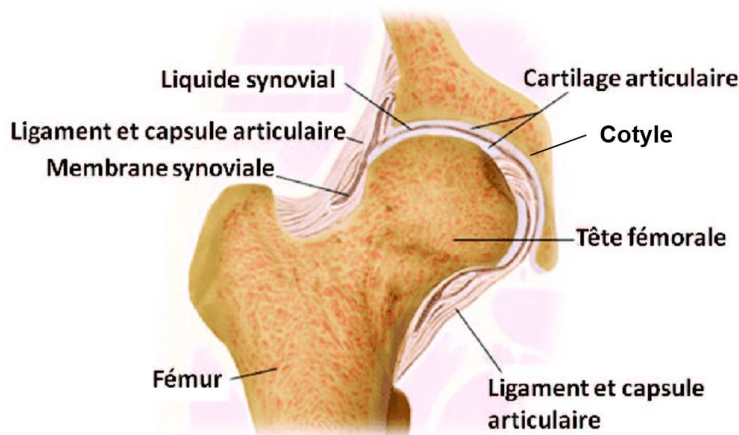


Figure 7. Schéma anatomique de l'articulation coxo-fémorale (37)

Les trois surfaces articulaires qui composent cette articulation sont représentées par :

- L'acétabulum ou cavité cotyloïdienne (cotyle) formant une excavation sphéroïde de 180° regardant en avant et en dehors de 15° et en bas de 40°, est centré à la jonction des trois parties de la face externe de l'os coxal (ilion, ischion et pubis) au niveau du cartilage. Il est limité par un rebord saillant, le limbus acétabulaire et se compose de deux parties :

- La surface semi-lunaire : recouverte de cartilage en forme de croissant à concavité inférieure et limitée par deux cornes antérieure et postérieure délimitant l'incisure acétabulaire ;
 - La fosse acétabulaire : centrale et non articulaire.
- Le labrum est un anneau fibro-cartilagineux, triangulaire à la coupe, dont la base s'insère sur le limbus. Au-dessus de l'incisure acétabulaire, le labrum prend le nom de ligament transverse. La face périphérique donne insertion à la capsule et la face axiale concave est articulaire.
- La tête fémorale représentant 2/3 de sphère de 240° de valeur angulaire est orientée en haut en dedans et en avant du fait de l'antéversion du col du fémur de 15°. Elle est recouverte de cartilage exceptée dans la dépression située en dessous et en arrière de son centre, la fovea capitis.

La capsule s'insère sur le limbus de l'acétabulum, sur la face externe du bourrelet acétabulaire et se termine en avant sur la ligne intertrochantérique au-dessus du petit trochanter et sur la face postérieure du col au 1/3 latéral laissant libre la fossette trochantérique. Elle est constituée de fibres longitudinales et circulaires qui forment un rétrécissement. Tapissée à sa face profonde par la membrane synoviale soulevée par les freins capsulaires, elle forme des replis synoviaux. Enfin, les ligaments ilio-fémoraux, pubo-fémoraux, ischio-fémoraux et ceux de la tête fémorale assurent la stabilité de cette articulation.

Cette articulation portante, la plus puissante de l'organisme, est le siège d'une usure dégénérative avec l'âge ou traumatique pouvant nécessiter une prise en charge chirurgicale par remplacement prothétique. Ces implants ont pour objectifs le soulagement de la douleur, la restitution des amplitudes articulaires et l'amélioration de la fonction de l'articulation dans les actes de la vie quotidienne.

II.2. Prothèses totales de hanche

Les PTH ont pour fonction le remplacement de la totalité des éléments de la hanche contrairement aux prothèses partielles (appelées aussi prothèses fémorales). Ces dernières remplacent seulement l'extrémité supérieure du fémur (le tête fémorale est remplacée par une tige et tête prothétique sans geste chirurgical sur le cotyle) et sont implantées uniquement en traumatologie. En revanche, les PTH sont recommandées dans d'autres pathologies de l'articulation coxo-fémorale.

La mise en place d'une PTH nécessite une intervention chirurgicale appelée arthroplastie totale de la hanche. La durée de vie moyenne d'une PTH peut être de l'ordre de 15 à 20 ans mais dépend du type de prothèse et de ses composants (6).

II.2.1. Épidémiologie

En progression constante, la pose de PTH est un acte chirurgical très fréquent avec environ 150 000 implantations de PTH par an en France. Derrière l'Allemagne, mais devant le Royaume-Uni et les États-Unis, la France est le 6^{ème} pays au sein de l'Organisation de Coopération et de Développement Économique (OCDE) qui réalise le plus d'arthroplastie totale de hanche (38). L'augmentation des poses de PTH s'observe dans tous les pays industrialisés en particulier à cause du vieillissement de la population et de l'incidence croissante du surpoids et de l'obésité dans le monde (39). Par ailleurs, on remarque des poses de PTH chez des personnes de plus en plus âgées (> 85 ans) mais également chez des patients de plus en plus jeune (< 50 ans) et actifs. Parallèlement avec l'allongement de la durée de vie, cette évolution entraîne, de fait, une augmentation de la durée d'utilisation prévisible. Ainsi, les concepteurs ont un enjeu de développement de prothèses répondant à des exigences de stabilité, de mobilité et de durabilité maximales pour limiter les réinterventions (40).

II.2.2. Indications

Actuellement, les indications de prise en charge des PTH sur la LPPR sont :

- Les coxopathies symptomatiques ;
- Les fractures cervicales vraies ;
- Certaines situations particulières de fractures extra-cervicales dans lesquelles l'arthroplastie de hanche peut être une alternative au traitement conservateur par ostéosynthèse (traitement de référence) ;
- Les reprises de PTH.

Selon une étude réalisée sur la bases de données hospitalières nationales du PMSI entre 2008 et 2014, la coxarthrose représente 62% des poses de PTH, les fractures de l'extrémité supérieure du fémur, 23,8%, et les reprises de PTH, 8,3% (41).

II.2.2.1. Coxopathies symptomatiques

Les coxopathies sont des pathologies évoluées de la hanche parmi lesquelles la coxarthrose primitive (67,5%) et secondaire (21,5%), la nécrose aseptique de la tête fémorale (7%) et la polyarthrite rhumatoïde (0,7%) représentent les principales indications de remplacement prothétique total (42).

La coxarthrose est l'une des principales causes de pose de PTH dans le cadre des coxopathies. Il s'agit de l'arthrose de l'articulation coxo-fémorale. Elle est favorisée dans plus de 50% des cas par une anomalie architecturale de la hanche. La prévalence est estimée à 5% après 55 ans en France (43). Les coxarthroses peuvent être primitives (terrain génétique, sans cause décelable) ou secondaires à une anomalie architecturale ou à d'autres pathologies

de la hanche telles que des fractures du cotyle, une ostéonécrose de la tête fémorale, des coxites évoluées, des inégalités de longueur des membres et la pratique de sports dans les amplitudes extrêmes (42). La douleur est le motif principal de consultation et entraîne un retentissement sur les actes de la vie quotidienne et notamment sur la marche. Deux états symptomatiques se succèdent à un rythme imprévisible : des phases chroniques durant lesquelles la gêne quotidienne est variable, la douleur modérée et des crises douloureuses aiguës s'accompagnant d'une inflammation de l'articulation durant laquelle la douleur est vive. La radiographie permet d'affirmer le diagnostic (44). Le traitement médical dans un premier temps, comporte des mesures de ménagements de l'articulation douloureuse, de la rééducation douce de la hanche afin de préserver la mobilité articulaire. Il comporte également un traitement médicamenteux par antalgiques simples ou par anti-inflammatoire-non-stéroïdiens lors de poussées douloureuses, par des anti-arthrosiques symptomatique d'action lente et par la réalisation d'infiltrations intra-articulaires de corticoïdes (45). Le traitement chirurgical, en cas d'échec de la prise en charge médicale, est non conservateur, par la réalisation d'une arthroplastie de hanche. Les prothèses de hanche peuvent être de deux types, les PTH et les prothèses partielles. La PTH est indiquée en cas de retentissement fonctionnel de la coxarthrose chez les sujets de plus de 60 ans (6).

L'ostéonécrose aseptique de la tête fémorale est une pathologie multifactorielle associant des facteurs pathogéniques complexes (ischémique, métabolique et mécanique). Elle est favorisée par certaines conditions telles que les l'éthylisme et les corticoïdes à forte dose ou au long cours. Cette pathologie affecte le plus souvent les hommes jeunes et se manifeste par une anomalie de la perfusion de l'os entraînant une destruction partielle ou totale de la tête fémorale et nécessitant un remplacement prothétique dans les formes les plus avancées de la maladie.

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie auto-immune caractérisée par une inflammation des articulations périphériques. Elle entraîne une destruction progressive du cartilage et de l'os. Dans les formes actives et évoluées, des traitements chirurgicaux tels que la synovectomie, l'arthrodèse et le remplacement prothétique de l'articulation peuvent être proposés.

II.2.2.2. Fractures cervicales vraies

Les fractures cervicales vraies (fracture du col du fémur) sont des fractures intra-articulaires de l'extrémité supérieure du fémur, survenant dans un contexte de traumatisme chez des personnes âgées de sexe féminin dans la majorité des cas, l'ostéoporose étant un facteur de risque. La radiographie permet d'affirmer le diagnostic. Le trait de fracture passe par le col du fémur au-dessus du massif trochantérien ; ce sont des fractures intra-articulaires. Le rapport

anatomique essentiel de ces fractures est l'artère circonflexe médiale ou postérieure provenant de l'artère fémorale, qui est la principale source de l'apport vasculaire de la tête fémorale et qui, lors de sa rupture, compromet la vascularisation de la tête fémorale. La classification de Garden analyse le déplacement des travées osseuses de la tête fémorale sur le cliché radiologique. Cette classification possède un intérêt pronostique majeur. En effet, le risque d'ostéonécrose aseptique de la tête fémorale augmente du stade 1 à 4, guidant ainsi les indications thérapeutiques. La prise en charge de ces fractures dépend de l'âge physiologique du patient et de son stade pronostique selon la classification de Garden. Mise à part la fracture du col fémoral Garden I engrenée, le traitement sera toujours chirurgical, conservateur (ostéosynthèse) ou non (arthroplastie). Du fait du risque d'ostéonécrose, les sujets de plus de 60 ans avec une fracture Garden 3 et 4 bénéficient majoritairement de la mise en place d'une PTH (46,47).

II.2.2.3. Fractures extra-cervicales

De la même manière que les fractures cervicales vraies, les fractures extra-cervicales appelées fractures trochantériennes touchent généralement des personnes âgées de sexe féminin à la suite d'un traumatisme. La radiographie permet d'affirmer le diagnostic. Mais à l'inverse des fractures cervicales vraies, le trait de la fracture passe par le massif des trochanters en dessous de l'articulation et l'artère circonflexe n'est pas atteinte, ce qui n'expose pas la tête fémorale à un risque de nécrose. En fonction du niveau du trait de fracture par rapport au massif trochantérien, on distingue plusieurs types de fracture (cervico-trochantérienne, per-trochantérienne, sous-trochantérienne, trochantéro-diaphysaire). La prise en charge est chirurgicale dans la majorité des cas par traitement conservateur (ostéosynthèse) quel que soit l'âge. Cependant, la mise en place d'une prothèse est indiquée dans certains cas particuliers (fractures très instables ou une ostéoporose importante) pour lesquelles il existe un risque d'échec de l'ostéosynthèse (démontage et migration des vis céphaliques dans le cotyle) (46).

II.2.2.4. Reprises de prothèses totales de hanche

Les reprises ou révision de PTH sont des interventions chirurgicales ayant pour objectif le remplacement partiel ou total de la prothèse. Il s'agit d'une opération plus longue que la première implantation car le retrait des éléments en place doit être réalisé dans un premier temps puis l'implantation des nouveaux éléments prothétiques dans un second temps. Les principales causes de reprises d'une PTH sont (48–51):

- Le descellement aseptique (non infectieux) correspondant à la perte de fixation de la prothèse à l'os, est liée à une résorption de l'os autour de la prothèse provoquée par une

réaction de l'organisme aux fragments d'usure de la prothèse. Cette usure est variable selon l'intensité et le type d'activité du patient ;

- La luxation de prothèse caractérisée par une perte de contact entre les deux surfaces articulaires, nécessite une réduction urgente de la luxation et peut entraîner une révision lorsqu'elle est récidivante ;
- La fracture péri-prothétique touchant plus souvent les os ostéoporotiques chez les sujets âgés, entraîne une désolidarisation de la prothèse de l'os et sa mobilisation ;
- Les infections autour de la prothèse appelées également descelllement septique représentent 7% des reprises de PTH et peuvent être associées au type de ciment utilisé pour les PTH cimentées ou à la méthode de cimentation (52).

Les autres causes de révision, moins fréquentes sont :

- Une usure d'un composant tel que le polyéthylène ;
- Des complications mécaniques (fracture d'un implant comme la tige et la tête en céramique, etc.) ou le démontage d'un composant assemblé ;
- Des réactions indésirables aux métaux (hypersensibilité, métallose, pseudotumeur).

II.2.3. Mesures du succès de pose d'une PTH

Le succès de pose d'une PTH peut se mesurer par des scores fonctionnels permettant de réaliser une évaluation globale de l'arthrologie de la hanche, de mesurer la qualité de vie et la satisfaction des patients. Ils entrent dans le champs des « Patient Reported Outcomes » (PROs) (53). Ces instruments de mesures peuvent être génériques ou spécifiques d'une pathologie ou d'une population particulière et restent des outils subjectifs.

Les principaux scores spécifiques aux arthroplasties permettent une évaluation globale et fonctionnelle de l'articulation de la hanche selon des échelles numériques validées et différent par les paramètres analysés et le poids accordé à chacun d'eux (54) :

- Le score de Harris appelé aussi « Harris Hip Score » (HHS) consiste à évaluer la douleur, la fonction, la mobilité et l'absence de déformation (gradué de 0 : très mauvais résultat à 100 : hanche parfaite) (55,56).
- Le score de « Merle d'Aubigné-Postel » (PMA) mesure la douleur, la mobilité articulaire, la stabilité et la fonction de la marche (gradué de 0 : très mauvais résultat à 18 : hanche parfaite) (57).
- Le score « Hip Disability and Osteoarthritis Outcome Score » (HOOS) évalue la mobilité fonctionnelle, les capacités sportives et la qualité de vie (gradué de 0 à 100) (55).
- Le score « Western Ontario and McMaster Universities Arthritis » (WOMAC) est constitué d'items mesurant la douleur, la rigidité et les fonctions physiques (gradué de 0 : absence de difficulté à 100 : difficulté extrême) (58).

- Le score de Parker est un indice d'autonomie de la marche (gradué de 0 : difficulté extrême à 9 : absence de difficulté) (59).
- Le score d'activité « University of California Los Angeles » (UCLA) est un score d'activité physique qui évalue l'intensité de l'utilisation des membres inférieurs (gradué de 1 : totalement inactif   10 : activité sportive régulière) (60).
- Le « Forgotten Joint Score – 12 » (FJS-12) mesure le retour à une hanche non douloureuse et fonctionnelle (graduée de 0   100) (61).
- Le « Oxford Hip Score » (OHS) ou Oxford-12 est un auto-questionnaire évaluant la qualité de vie, le fonctionnement de la hanche et la douleur en relation aux activités de la vie quotidienne (marche, habillement, sommeil) (gradué de 0   48) (62,63).
- Le questionnaire « Arthrose des Membres Inférieurs et Qualité de vie » (AMIQUAL) est un auto-questionnaire mesurant la qualité de vie des patients souffrant d'arthrose de hanche et genou (64).

Les principaux scores génériques validés permettent une évaluation de la qualité de vie des patients en orthopédie :

- Le SF-12 et SF-36 (Short-Form-12 et Short-Form-36) sont des questionnaires généraux évaluant l'état de santé et la qualité de vie des patients. Le SF-36 est plus complet mais moins pratiqué en orthopédie car plus long à réaliser (65,66).
- Le EuroQol EQ-5D-3L est un questionnaire générique de mesure de la qualité de vie largement utilisé et associant 5 dimensions (mobilité, autonomie, activités courantes, douleur/g ne, anxiété/dépression).

L'évaluation se fait avant et après chirurgie et l'évolution de ces scores constitue un indicateur de succès de la chirurgie (67,68).

Par ailleurs, le succès de la pose d'une prothèse est évalué par la mesure de la survie prothétique définie par la durée pendant laquelle une prothèse reste implantée sans réintervention. Ainsi, la révision (ou reprise) prothétique établit une mesure objective du succès de pose d'une PTH.

II.2.4. Dispositifs médicaux composant la PTH

L'intervention de pose de PTH est standardisée avec la mise en place d'une cupule cotyloïdienne fixée dans la cavité cotyloïdienne dans un premier temps, puis d'une tige et tête fémorale dans un second temps. Elle est contrôlée par radiographie en salle opératoire. Les PTH comprennent les prothèses conventionnelles et celles dites de resurfaçage (sans tige). Une PTH conventionnelle comprend (cf figure 8) :

- une tige (côté fémoral) ;
- une tête fémorale ;

- un cotyle (côté acétabulaire).

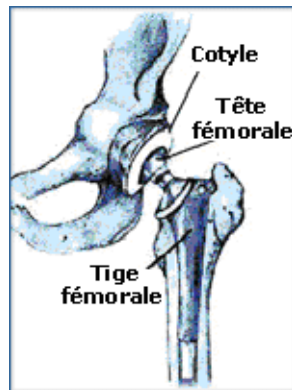


Figure 8. Composition d'une PTH conventionnelle (69)

II.2.4.1. Tige fémorale

Les tiges monobloc (tête et tige solidaire) se différencient des tiges modulaires sur lesquelles la tête fémorale est ensuite emboîtée. Les tiges modulaires sont composées de deux pièces permettant d'ajuster la longueur de la tige (70,71). Selon leur forme, ces tiges peuvent être droites ou anatomiques (épousant la courbure fémorale). En fonction du niveau de fixation de la tige, on distingue les tiges à fixation cervicale permettant de conserver le col fémoral et de préserver le capital osseux chez les sujets jeunes, les tiges à fixation métaphysaire et les tiges à fixation diaphysaire (peu utilisées en France). Il existe également des tiges à col modulaire, de longueur fixe mais qui possèdent à leur extrémité proximale, une pièce supplémentaire appelée cône morse qu'on rajoute entre la tige et la tête (72,73). Les biomatériaux courants composant les tiges sont du titane, de l'acier inoxydable ou des alliages de chrome-cobalt.

II.2.4.2. Tête fémorale

De nombreux diamètres de tête fémorale sont disponibles pour s'adapter au mieux à la morphologie des patients. Les têtes peuvent être métalliques (inox ou alliage de chrome cobalt) ou en céramique massive d'alumine pure ou composite étant des matériaux plus durs que l'acier et possédant de bonnes propriétés tribologiques (74,75). Elles sont illustrées par la figure 9 associant tiges et têtes fémorales.



Figure 9. Tiges associées aux têtes fémorales (76)

II.2.4.3. Les composants acétabulaires : les cotyles

Le cotyle, en contact direct avec l'os sur lequel il se fixe, appelé également « composant acétabulaire » ou « implant cotyloïdien » peut être :

- Monobloc cimenté, en polyéthylène ou en céramique ;
- Modulaire, composé de l'association d'une cupule métal-back et d'un insert :
 - La cupule métal-back cimentée ou non est une cupule métallique (en alliage de chrome-cobalt, acier inoxydable ou alliage de titane), de forme cylindrosphérique, implantée dans l'acétabulum du patient ;
 - L'insert en polyéthylène (conventionnel ou hautement réticulé) ou céramique (massive d'alumine pure ou composite), s'articule avec la tête prothétique.

Compte tenu des phénomènes d'usure, pour l'inscription sur la LPPR, l'insert en polyéthylène conventionnel doit avoir une épaisseur minimale de 8 mm lorsqu'il est associé à une tête métallique en raison de risque de fluage en présence d'une épaisseur inférieure. Cependant, une épaisseur minimale de 6 mm est permise pour répondre à certaines contraintes anatomiques des composants acétabulaires d'un diamètre extérieur inférieur à 44 mm et nécessaire dans des situations anatomiques (5 à 10% des cas) (6).

Deux types de cotyle peuvent être distingués selon leur mobilité dans l'articulation.

- Le cotyle à simple mobilité (CSM) appelé également cotyle fixe ou cotyle standard est fixé dans la cavité acétabulaire de l'articulation coxo-fémorale. La figure 10 ci-après représente un cotyle modulaire associée à une tête fémorale en céramique et une tige fémorale.



Figure 10. PTH classique avec cotyle fixe (76)

- Le cotyle à double mobilité (CDM) est caractérisé par la présence de deux surfaces de mouvement au niveau d'une même articulation, d'une part entre la tête fémorale et l'insert et, d'autre part, entre l'insert et la cupule comme l'illustre la figure 11 ci-dessous. Le terme le plus exact serait « cotyle à insert à double mobilité ». Par commodité, nous parlerons dans cette thèse de CDM. Le concept de la double mobilité associe donc une tête prothétique mobile dans un insert en polyéthylène rétentif (non dislocable), lequel reste libre dans une cupule métallique acétabulaire.



Figure 11. Double mobilité (77)

(1 : mobilité entre l'insert et la cupule ; 2 : mobilité entre la tête fémorale et l'insert ; 3 : tige fémorale)

De nombreux modèles de CDM existent avec des dessins et matériaux ou revêtements différents pour limiter la luxation, optimiser l'ostéointégration et améliorer la stabilité de la fixation de l'implant acétabulaire à l'os coxal. Par exemple, l'adjonction de pattes (plots de fixation) sur la cupule permet d'augmenter les possibilités de mise en place des vis d'ancrage notamment lors des reprises.

II.3. Moyens mis en œuvre pour limiter les reprises de PTH

De nombreux moyens ont été mis en œuvre pour éviter certaines complications mécaniques de prothèses tels que le descellement aseptique lié à l'usure des implants et les luxations prothétiques.

II.3.1. Stabilité de la fixation osseuse

II.3.1.1. Mode d'ancrage osseux

La fixation de la pièce fémorale (tige) et/ou des composants acétabulaires (cotyle) se fait soit par l'intermédiaire d'un ciment (colle polymère), soit sans ciment. Lorsqu'un seul des composants est cimenté, on parle de fixation hybride. Les prothèses non cimentées sont impactées par la force dans l'os. Le mode d'ancrage non cimenté du cotyle pourrait être associé à un risque plus élevé de révision dû à l'usure des matériaux.

II.3.1.2. Fixation des tiges

Les tiges cimentées sont lisses contrairement aux tiges sans ciment dont la fixation est biologique grâce à un effet de surface, c'est-à-dire une porosité de surface avec ou sans revêtement de céramique ostéoconductive (hydroxyapatite ou du phosphate tricalcique) (78). Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les taux de reprise des tiges cimentées ou non d'après la HAS dans son rapport de 2007 sur les PTH.

II.3.1.3. Fixation des cotyles

Les cupules non cimentées sont, soit impactées dans l'acétabulum (fixation *press-fit*), soit fixées par adjonction de vis ou de plots intégrés dans la cupule. La cupule acétabulaire sans ciment comporte un traitement de surface variable (microbilles, treillis, macrostructures), recouvert ou non d'hydroxyapatite, une couche de matière minérale apposée à la surface de l'implant et parfois associée à un revêtement en titane pour la rendre rugueuse et favoriser l'ostéointégration. Des progrès décisifs ont été faits sur la fixation secondaire avec l'apport de l'hydroxyapatite (79,80). Le problème des cupules sans ciment associées à un insert en polyéthylène, est celui de l'usure. En effet, il a été rapporté que les cupules cimentées avec insert en polyéthylène ont une meilleure résistance à l'usure en comparaison à une fixation dans un cupule *press-fit* sans ciment (81–83). Par ailleurs, en 2014, la CNEDiMETS a mis en garde sur le fait que la fixation *press-fit* (sans ciment) d'un cotyle métal-back devait être utilisée avec une certaine prudence en cas de fragilité osseuse liée à l'âge. Elle a également préconisé qu'une fixation cimentée, dans une armature, devait être privilégiée lorsque les dégâts osseux étaient importants et ne permettaient pas une implantation directe en *press-fit*.

II.3.2. Gestion de l'usure

II.3.2.1. Couples de frottement tête – insert

Le couple de frottement tête-insert constitue la mise en contact des matériaux prothétiques composant la tête et l'insert du cotyle lors de la mise en mouvement de l'articulation coxo-

fémorale. La tête fémorale est en métal ou céramique et l'insert cotyloïdien en polyéthylène, céramique ou métal. Quatre types de couples sont distingués en fonction des différents biomatériaux : métal-polyéthylène, céramique-polyéthylène, céramique-céramique et métal-métal (75,84). À noter que le seul couple de frottement concernant les CDM est le couple métal-polyéthylène.

Le couple métal-polyéthylène conventionnel (PEC) est le couple historique encore utilisé aujourd'hui particulièrement chez les sujets âgés. Ce couple de frottement reste le couple de référence en termes de matériaux étant donné qu'il est implanté depuis plus de 30 ans avec une durée de vie de 15 à 20 ans pour une PTH conventionnelle (6). Le couple céramique-polyéthylène est une alternative au couple de référence. Ces deux couples impliquent une friction entre une surface dure (tête en métal ou céramique) avec une surface plus tendre en polyéthylène (insert cotyloïdien), lequel est soumis à des phénomènes d'usure lors des mouvements d'autant plus précoces que le patient est plus actif (85). Cette érosion peut conduire à des relargages de débris de polyéthylène (de métal et de céramique en moindre quantité) à l'origine de descellements aseptiques de prothèse par ostéolyse (86).

Deux mesures différentes ont été prises pour limiter les phénomènes d'usure entraînant un descellement aseptique à long terme des implants.

II.3.2.2. Couple « dur-dur »

Des couples de frottement « dur-dur » en céramique et en métal, ont été développés pour répondre aux problèmes d'usure du polyéthylène. De ce fait, ils sont destinés aux sujets jeunes et très actifs.

Les taux de largage des débris du couple céramique-céramique sont faibles et leur caractère bioinerte permet d'éviter une ostéolyse péri-prothétique induite par les débris de polyéthylène (87–89). Cependant, ce couple est associé à un risque augmenté de fracture périprothétique (tête ou insert) (90). Le couple métal-métal (alliage de chrome-cobalt) a été également développé pour répondre au problème de fracture d'implant rencontré avec le couple de frottement en céramique. Les études *in vitro* et *in vivo* confirment que l'usure du couple métal-métal est de 60 à 100 fois inférieure à celle du couple métal-polyéthylène (91). Son utilisation est aujourd'hui restreinte compte-tenu du risque à long terme, lié à l'exposition prolongée aux ions métalliques relargués par ces implants pouvant entraîner une hypersensibilité, une métallose, des kystes réactionnels et des pseudotumeurs inflammatoires péri-prothétiques (92,93).

II.3.2.3. Réticulation du polyéthylène

L'autre option technique proposée pour répondre à cette problématique d'usure du

polyéthylène est l'amélioration de la composition du polyéthylène obtenue par irradiation, permettant de rendre le matériau plus dur et de lui apporter une meilleure résistance à l'usure (*in vitro* et à court terme) par rapport au PEC. On parle de polyéthylène hautement réticulé (PEHR) ou polyéthylène de haute densité. Ces nouvelles propriétés physico-chimiques visent à limiter la production de débris d'usure à l'origine des réactions inflammatoires conduisant au descellement aseptique à long terme des prothèses (15-20 ans). Selon le rapport de la HAS en 2014, l'usure mesurée à court terme (≥ 2 ans) des cotyles en PEHR était significativement inférieure à celle des cotyles en PEC mais les données de reprise à long terme n'étaient pas encore connues.

II.3.3. Limitation des luxations

II.3.3.1. Voies d'abord chirurgicales

L'impact de la voie d'abord associée au risque de luxation est controversé. Plusieurs voies d'abord chirurgicales, plus ou moins invasives sont décrites (94) :

- La voie d'abord antérieure de Hueter (incision sur la face antéro-externe de la cuisse), mini invasive, permettant de garder intact le capital musculaire ;
- La voie d'abord antéro-externe de Röttinger (incision antéro-externe de la hanche), mini invasive également, n'entraînant aucune section ou désinsertion musculaire ;
- La voie d'abord antéro-externe de Hardinge, consistant à désinsérer la partie antérieure du moyen fessier et du vaste externe ;
- La voie d'abord par tranchotérotomie, reposant sur une section osseuse du grand trochanter pour accéder à l'articulation ;
- La voie d'abord postérieure consistant à aborder la hanche par l'arrière en sectionnant les muscles situés entre le fémur et le bassin.

La technique opératoire comprenant la voie d'abord chirurgicale, le positionnement de la prothèse et la préservation de la tension des muscles abducteurs, joue un rôle important dans la stabilité de la PTH. Il a été rapporté que la voie d'abord postérieure était généralement associée à un risque de luxation plus élevé que les voies antérieures et antéro-externes (95).

II.3.3.2. Diamètre de la tête prothétique

L'utilisation de têtes de grand diamètre, c'est-à-dire supérieur à 32 mm, est une autre solution pour diminuer le risque de luxation. En effet, les têtes de grand diamètre (> 32 mm) sont associées à une meilleure stabilité de l'articulation et un risque de luxation quasi-nul contrairement aux têtes de petite taille associées à un risque de luxation augmenté (96).

Cependant, plus le diamètre de la tête est grand, plus le risque d'usure du polyéthylène est élevé. C'est la raison pour laquelle le diamètre maximal admis de la tête dans le cas d'un

polyéthylène conventionnel, est de 28 mm. Il est admis que les têtes de petites tailles (de 22 à 28 mm) entraînent moins de frottement tête-cotyle et donc moins d'usure des composants avec un insert cotyloïdien en polyéthylène par rapport aux têtes de plus gros diamètre (97–99). Lorsque le chirurgien fait le choix d'utiliser un plus grand diamètre de tête, il doit recourir au couple de frottement céramique-polyéthylène pour un diamètre de 32 mm ou aux couples de frottement dur-dur (métal-métal ou céramique-céramique) pour des diamètres strictement supérieurs à 32 mm. Un compromis doit être fait entre le risque de luxation et l'usure liée aux frictions entre la tête et le cotyle (100,101).

II.3.3.3. Concept de la double mobilité

Le concept de la double mobilité a été développé pour diminuer les risques de luxation de la prothèse par rapport aux cotyles standard et limiter les phénomènes d'usure du polyéthylène. En France, la double mobilité est de plus en plus utilisée en première intention, 23% en 2010, 40% actuellement et 62% dans les reprises de prothèses (102). Christiansen a introduit la double mobilité en 1969 et Gilles Bousquet, un chirurgien orthopédique français, fut le premier à définir le concept original de celle-ci. Il mis à profit son concept dès 1976 grâce à sa cupule scellée avec trois plots d'ancrage, articulée avec un insert en polyéthylène mobile et en 1979 avec la cupule tripode sans ciment NOVAE (fixation en trois points), illustré dans la figure 12 (103).



Figure 12. La cupule tripode sans ciment NOVAE (104)

Dès que le brevet de la double mobilité est tombé dans le domaine public en 1996, de nombreuses sociétés se sont mises à réaliser des CDM en améliorant certains points. Ces cotyles deuxième génération étaient améliorés par :

- la fixation *press-fit* permettant un meilleur ancrage osseux,
- la diminution de l'épaisseur du polyéthylène entraînant une réduction du risque de conflit entre les composants,
- l'utilisation d'un polyéthylène hautement réticulé pour l'insert et de chrome-cobalt-molybdène pour la cupule métal-back permettant une réduction du risque d'usure du polyéthylène (104).

L'idée ayant conduit à la réalisation de CDM était d'associer les avantages de deux systèmes différents c'est-à-dire bénéficier d'une usure réduite de l'insert en polyéthylène à travers le principe de la « low friction » décrite par Charnley (105,106), et de procurer une stabilité maximale de l'articulation, en implantant une grosse tête comme le préconisaient Mckee et Farrar (107,108).

En effet, ce concept repose sur l'existence d'une double articulation intra-prothétique :

- la « petite articulation » formée par l'articulation de la tête fémorale de petit diamètre avec la surface interne concave de l'insert mobile en polyéthylène, permet de diminuer les phénomènes d'usure du polyéthylène et donc de descellement aseptique ;
- la « grande articulation » réalisée par la surface externe convexe de l'insert s'articulant avec la cupule métallique qui, de la même manière qu'une tête fémorale prothétique de grand diamètre, augmente la distance à parcourir avant une luxation (appelée « jump distance »). Cela entraîne une meilleure stabilité et donc une réduction théorique du risque de luxation de prothèse (109–111). Ce concept vise également à obtenir une grande amplitude articulaire qui augmente avec le diamètre de la cupule.

Cependant, la double articulation prothétique possède des inconvénients rapportés dans la littérature tels que le risque de luxation intra-prothétique et de descellement aseptique de la prothèse. En effet, le principe de « low friction » issu du faible diamètre de la tête fémorale est associé à une augmentation du risque de luxation intra-prothétique, c'est-à-dire la perte de rétentivité de l'insert en polyéthylène et à l'issue, de la tête prothétique en dehors de ce dernier (112). Cette complication spécifique des CDM est liée à l'usure de l'insert en polyéthylène (partie appelée collerette ou listel de rétentivité) autour de la tête prothétique à cause de l'amplitude articulaire plus importante par rapport aux CSM (113,114). Le délai de survenue de cette complication spécifique varie de 1 à 18 ans avec une moyenne de 8 à 10 ans et les taux de luxation intra-prothétique rapportés dans la littérature sont variables. Ces derniers sont plus élevés pour les CDM commercialisés avant les années 2000 (cotyles de première génération) (115,116). La figure 13 représente une collerette de rétentivité d'un insert en polyéthylène (en bleu).

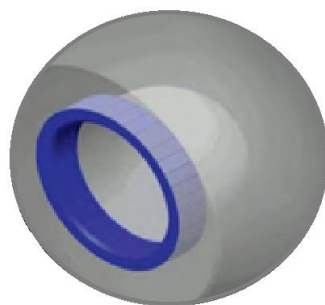


Figure 13. Collerette de rétentivité d'un insert à double mobilité (104)

La double articulation expose ainsi à une potentielle libération de particules de polyéthylène associée à l'usure du cotyle et, par conséquent, un risque plus élevé d'ostéolyse péri-prothétique pouvant aboutir à un descellement aseptique du cotyle.

II.4. Cadre législatif du remboursement des cotyles à double mobilité en France

Parallèlement à la reclassification des PTH de classe IIb en classe III par la Commission Européenne en 2005, le ministère des solidarités et de la santé a publié un arrêté au JO le 28 juillet 2005 (arrêté du 12 juillet 2005) demandant l'évaluation des descriptions génériques « implants articulaires de hanche » fixée au titre de l'année 2006, pour leur renouvellement d'inscription sur la LPPR (117).

C'est ainsi que le service évaluation des dispositifs (SED) de la HAS a procédé à l'évaluation des prothèses de hanche et que la CNEDiMITS a recommandé une nouvelle nomenclature de ces dernières pour la LPPR en 2007 (118). Pour certaines catégories d'implants, et notamment pour les CDM, la commission a alors recommandé dès 2007 une inscription sous nom de marque afin de pouvoir étudier au cas par cas les données cliniques de ces produits.

Suite à cet avis de 2007, ce n'est qu'en 2013 qu'un avis de projet de nomenclature a été publié au JO (le 21 mars 2013), prévoyant effectivement l'inscription sous nom de marque des CDM (119). Cet avis de projet ne modifiait pas directement la nomenclature des implants de hanche pris en charge mais ouvrait une phase contradictoire auprès de la CNEDiMITS donnant un délai de 30 jours aux fabricants et distributeurs pour faire part de leurs observations écrites ou demander à être entendus. À l'issue de cette phase contradictoire, la CNEDiMITS a maintenu sa recommandation d'inscription sous nom de marque pour les CDM et s'est également prononcée pour une inscription sous nom de marque dans son avis du 18 novembre 2014 (120).

Faisant suite à ces évaluations successives entre 2007 et 2014, orientant le décideur vers une inscription sous nom de marque pour ces DMI, le 8 novembre 2016 est paru l'avis de projet de modification de la procédure d'inscription des CDM, rectifié le 14 avril 2017 à la suite de l'avis de la CNEDiMITS de janvier 2017 (7,121,122). Celui-ci a imposé aux fabricants et aux distributeurs qui souhaitaient le maintien de la prise en charge de ces produits, de déposer des dossiers de demande d'inscription sous nom de marque avant le 30 novembre 2017.

Récemment, un avis de projet portant modification des conditions d'inscription des CSM et CDM a annoncé le 30 octobre 2018, la création de codes LPPR pour les cotyles standard modulaires en précisant le terme « cotyles à simple mobilité » et la radiation de six codes LPPR dans lesquels le terme « simple mobilité » n'était pas précisé. En d'autres termes, cet

avis de projet annonce la fin de prise en charge des CDM sous description générique à compter du 31 mai 2019 (123).

La figure 14 synthétise l'historique réglementaire et législatif des CDM.

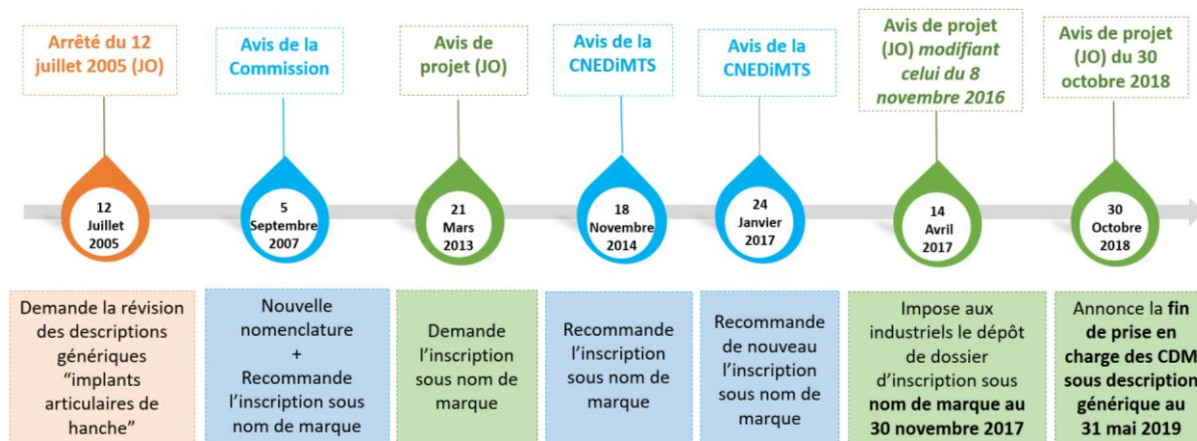


Figure 14. Historique réglementaire et de prise en charge des CDM

II.5. Rationnel des avis de la CNEDiMITS relatifs aux cotyles à double mobilité

Avant 2007, les CDM n'avaient fait l'objet d'aucune évaluation par la CNEDiMITS. Les spécifications techniques des descriptions génériques historiquement prévues à la LPPR pour les cotyles standards étant peu précises, elles n'excluaient pas la prise en charge des CDM. Aucun industriel n'avait jusque-là déposé de dossier en vue d'une individualisation de leur prise en charge.

II.5.1. Avis de la CNEDiMITS de 2007 concernant l'évaluation des PTH

Cette première réévaluation produite en 2007 par la CNEDiMITS sur l'ensemble des implants de hanche repose sur l'analyse critique des données (littérature scientifique, rapports d'évaluation technologique des agences de santé, recommandations françaises et étrangères, matériovigilance) et sur la position d'un groupe de professionnels de santé modélisée par consensus formalisé.

Au vu de l'avantage annoncé des CDM sur la réduction du risque de luxation, leur utilisation attendue devait concerner :

- Les patients présentant un risque de luxation très élevé (atteintes neurologiques sévères, troubles neuropsychiatriques, addictions et grandes défaillances neuromusculaires) pour les arthroplasties de première intention ;
- Les arthroplasties de reprise lors de luxations itératives.

Or, le groupe de travail a constaté une utilisation beaucoup plus répandue des CDM (d'après les données des industriels, les CDM étaient utilisés dans environ 20% des cas de poses de PTH). Les données cliniques permettant d'évaluer le rapport effet thérapeutique/effets indésirables de ces implants étaient insuffisantes. En effet, aucune donnée comparative n'avait été réalisée sur la survie de ces implants par rapport aux CSM.

Néanmoins, en 2007, devant l'insuffisance des données cliniques recensées dans la littérature ou transmises par les industriels, l'intérêt des CDM n'avait pas pu être établi. En effet, seules quatre études rétrospectives non comparatives rapportaient les résultats des CDM (124–127). Par conséquent, la commission avait recommandé l'inscription sous nom de marque des CDM, quel que soit leur mode de fixation, afin de pouvoir étudier au cas par cas les données cliniques de ces produits et pouvoir suivre ces implants individuellement (5). Les données cliniques attendues étaient :

- Des données d'efficacité sur la prévention des luxations dans les populations à risque, des données montrant l'intérêt dans le traitement des luxations itératives ;
- Des données de survie (l'événement étant la reprise) ;
- Des mesures comparatives de l'usure in vivo par rapport aux CSM avec une méthode informatique validée pour les patients implantés en première intention lorsque cela est techniquement possible.

En 2007, la commission avait précisé que, pour la première inscription sous nom de marque, elle pourrait donner un avis favorable à l'inscription des CDM sur la base de données techniques seules, si les données cliniques décrites ci-dessus n'étaient pas disponibles. Cependant, elle indiquait qu'elle proposerait un renouvellement d'inscription conditionné dans 5 ans, à la transmission des données cliniques attendues.

II.5.2. Avis de 2014 relatif à la phase contradictoire des prothèses de hanches

L'avis de la CNEDiMITS n'a pas été transposé au JO dans les années qui ont suivi. Ce n'est en effet qu'en 2013 qu'un avis de projet est paru au JO annonçant l'intention de la ministre d'inscrire ces CDM sous nom de marque. Au vu des observations écrites alors transmises par les industriels dans le cadre de cette phase contradictoire, une actualisation de la revue systématique de la littérature depuis l'avis de 2007 a été conduite par la HAS. S'appuyant sur cette actualisation et sur l'avis d'un groupe de travail dédié, le 18 novembre 2014, la CNEDiMITS a rendu son avis concernant les CDM (120). Parmi les études disponibles (16 études retenues), aucune ne comparait la survie des CDM à celle des CSM. Des données de survie pour les arthroplasties de première intention, de reprise, ainsi que des taux de luxation étaient disponibles mais variables dans les études retenues. Finalement, ces nouvelles données n'apportaient pas de réponse aux attentes exprimées par la commission en 2007.

Elles apportaient des éléments en faveur de ce type de cotyles en termes de prévention des luxations (sans toutefois apporter la preuve de leur intérêt au regard du niveau de preuve disponible) et n'apportaient pas la démonstration d'une usure moindre du polyéthylène par rapport à des CSM.

De plus, les différences techniques entre chaque CDM étaient constatées (en termes de dessin, de mode de fixation et de revêtement de surface de la cupule), rendant impossible la définition de spécifications techniques minimales des implants dont le service attendu serait suffisant. Aucune description générique ne pouvait ainsi être décrite, les spécifications techniques minimales ne pouvant être définies.

Par conséquent, la CNEDiMTS a maintenu sa recommandation d'inscription sous nom de marque de ces implants. Lors d'une première demande d'inscription, la commission exigeait au minimum de recueillir les données techniques et cliniques ayant permis l'obtention du marquage CE, ainsi que les données issues de la matériovigilance. De plus, la CNEDiMTS recommandait de recueillir les données relatives :

- Au taux de luxation (intra- et extraprothétique) et,
- À la survie à long terme de ces implants (séparant la reprise quelle que soit la cause et la reprise pour descellement aseptique).

Les indications envisagées par la commission pour ce type d'implants étaient les suivantes :

- Les arthroplasties de première intention pour les patients ayant un risque de luxation très élevé (troubles neuropsychiatriques, atteintes neurologiques sévères, addictions et grandes défaillances neuromusculaires) et,
- Les arthroplasties de reprise dans les luxations itératives et chez les patients ayant un risque de luxation élevé.

En outre, le mode de fixation du CDM métal-back recommandé et à privilégier en fonction de la situation clinique était :

- Une fixation press-fit du cotyle (sans ciment), si le lit osseux est de bonne qualité ;
- Une fixation cimentée, dans une armature, en cas de dégâts osseux importants ne permettant pas une implantation directe en press-fit.

II.5.3. Evaluation des dossiers des fabricants déposés sous nom de marque

Jusqu'en 2016, huit dossiers transmis par quatre fabricants différents ont finalement été soumis à la CNEDiMTS. Après une nouvelle phase contradictoire faisant suite à un nouvel avis de projet publié au JO le 8 novembre 2016 et par laquelle la CNEDiMTS recommandait à nouveau une inscription sous nom de marque pour les CDM, la commission a maintenu ses

attentes formulées dans ses avis précédemment cités en termes de données à fournir dans les dossiers médico-techniques de demande d'inscription.

L'avis de projet publié le 14 avril 2017 par le ministère des solidarités et de la santé, a finalement imposé aux industriels souhaitant le remboursement de leurs implants de déposer des dossiers avant le 30 novembre 2017, en vue d'une évaluation spécifique par la CNEDiMITS avant d'envisager une prise en charge par la LPPR sous nom de marque (7).

III. État des lieux de l'évaluation clinique des cotyles à double mobilité par la CNEDiMITS et mise en perspective avec le renforcement des exigences cliniques du nouveau règlement européen

III.1. Objectif

L'objectif de cette étude est de montrer comment l'évaluation des cotyles à double mobilité par la CNEDiMITS permet d'anticiper les exigences cliniques demandées dans le cadre du nouveau règlement européen permettant la commercialisation du produit dans l'UE.

Pour répondre à cet objectif, l'étude s'est déroulée en deux temps :

- Dans un premier temps, un état des lieux de l'évaluation clinique des CDM par la CNEDiMITS a été réalisé ;
- Dans un deuxième temps, ces résultats ont été comparés aux exigences cliniques renforcées du nouveau règlement européen.

III.2. Méthode

Tous les avis concernant les CDM émis par la CNEDiMITS jusqu'au premier trimestre 2019, ont été analysés. Puis, une comparaison a été menée entre les données cliniques rapportées dans les avis de la CNEDiMITS et celles requises par le Règlement européen 2017/745.

III.2.1. État des lieux de l'évaluation clinique par la CNEDiMITS

Il s'agit d'une analyse rétrospective des données cliniques décrites dans les avis de la CNEDiMITS sur les CDM adoptés depuis le début de leur évaluation, c'est-à-dire entre le 18 novembre 2014 et le 26 mars 2019.

Les critères d'inclusion étaient :

- Les avis de la CNEDiMITS publiés sur les CDM ;
- Les indications retenues par la CNEDiMITS pour les CDM :
 - Arthroplastie de première intention chez les patients ayant un risque de luxation,
 - Arthroplastie de reprise dans les cas de luxations itératives et chez les patients ayant un risque de luxation élevé.

Les critères d'exclusion étaient :

- Les avis de la CNEDiMITS sur les CDM non publiés ;
- L'indication de reconstruction osseuse chez des patients présentant une destruction osseuse de l'articulation coxofémorale retenue par la CNEDiMITS pour les CDM.

Plusieurs types de données émanant de ces avis ont été extraites et sont détaillées dans les paragraphes suivants :

- Les informations générales concernant les dossiers évalués ;
- L'existence de données cliniques spécifiques ou non :
 - Pour les avis rapportant des données cliniques spécifiques : le niveau de preuve méthodologique de ces données et les critères de jugement ;
 - Pour les avis reposant exclusivement sur des données cliniques non spécifiques : l'interprétation de l'argumentaire d'équivalence.

Enfin, les conclusions de la CNEDiMITS concernant le service attendu, l'amélioration du service attendu et les données attendues pour le renouvellement ont été explicitées.

III.2.1.1. Informations générales

Sont recensées dans cette partie les données descriptives suivantes :

- Le nombre de dossiers pour lesquels un avis de la CNEDiMITS a été émis (dossier clos) ;
- Le nombre d'avis émis par la CNEDiMITS (différent du nombre de dossiers évalués) ;
- Les dates de commercialisation des CDM présentées dans les avis ;
- Le nombre d'unités vendues ;
- La proportion de CDM répartis selon leur mode de fixation sur la hanche et selon le composant de l'insert.

III.2.1.2. Types de données spécifiques et non spécifiques

Les demandes reposent sur :

- Des études spécifiques : elles correspondent à des études cliniques réalisées avec le dispositif en question. Dans cette analyse, ont été prises en compte les études cliniques de tout type. Il peut s'agir d'investigations cliniques (études interventionnelles) ou d'études observationnelles telles que des suivis de cohorte, des registres ou des séries de cas. Les études peuvent être publiées ou non et dans ce dernier cas, le protocole et le rapport d'étude sont analysés. Sont néanmoins exclues, les données issues de la matériovigilance qui ne sont pas à proprement parler des études cliniques.
- Des études non spécifiques au dispositif faisant l'objet de la demande : il s'agit d'études effectuées sur d'autres dispositifs avec lesquels le dispositif d'intérêt peut se comparer (mais n'impliquant pas le dispositif lui-même). Là encore, il peut s'agir de registres, d'études cliniques non spécifiques (pour lesquelles les produits évalués ne sont pas décrits) et d'argumentaires d'équivalence comparant les caractéristiques techniques, biologiques et cliniques du dispositif évalué avec d'autres dispositifs.

Notre analyse consiste à identifier la démarche des industriels qui peut être schématisée en deux catégories :

- Dépôt d'un dossier reposant notamment sur des études cliniques spécifiques : pour chaque étude clinique spécifique présente dans les avis, ont été recueillis :
 - La présence ou non des critères méthodologiques des études (niveau de preuve) et des critères de jugement ;
 - Les résultats des critères de jugement, durée de suivi et effectifs des études.
- Dépôt d'un dossier reposant uniquement sur des données non spécifiques : dans ce cas, ont été analysés :
 - La présence ou non d'études cliniques non spécifiques, de registres, d'argumentaires d'équivalence et leur nombre ;
 - Les types de cotyles et fabricants pris en compte dans l'argumentaire d'équivalence.

Les données spécifiques et non spécifiques ont été recueillies systématiquement dans les avis et leur proportion a été calculée en prenant en compte tous les avis évalués.

Toutes les informations collectées sont présentées dans la figure 15 ci-dessous.

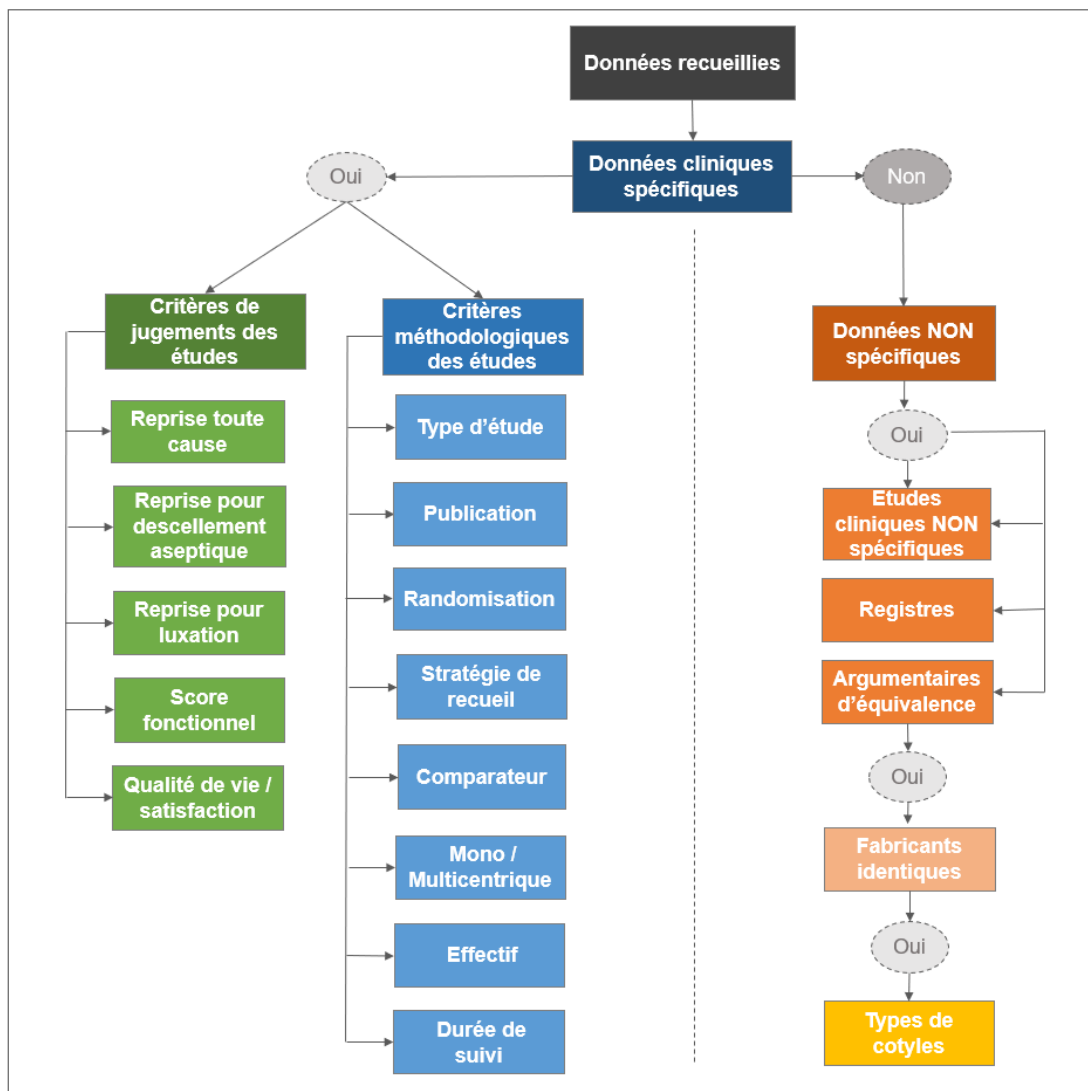


Figure 15. Informations recueillies dans les avis de la CNEDiMTS

III.2.1.3. Conclusions de la CNEDiMTS

Les conclusions de la CNEDiMTS, concernant le SA et l'ASA octroyés, ont été rapportées pour les différents avis en fonction des données présentées dans les dossiers. Lorsqu'un avis présentait plusieurs études cliniques spécifiques, c'est la valeur du critère méthodologique ayant le plus haut niveau de preuve qui a été retenue pour faire la corrélation finale avec la décision rendue par la CNEDiMTS pour les SA et ASA. La hiérarchisation des niveaux de preuve a été fondée sur des données présentes dans les avis et à partir de la gradation des recommandations de bonnes pratiques et les niveaux de preuve rédigés par la HAS en 2013 (128). Les niveaux de preuve correspondant aux critères des études cliniques évaluées sont rapportés dans le tableau 3.

Critères des études cliniques	Niveaux de preuve		
	Meilleur	Intermédiaire	Médiocre
Type d'étude	Interventionnelle	-	Observationnelle
Randomisation si étude interventionnelle	Randomisée	-	Non randomisée
Publication de l'étude	Publiée	-	Non publiée
Type d'étude observationnelle	Cohorte / Cohorte + Registre	Cas-témoin	Série de cas
Stratégie de recueil pour étude observationnelle	Prospective	Prospective - rétrospective	Rétrospective
Etude comparative	Comparative	-	Non comparative
Type de comparateur	CSM / CDM	-	Autre
Mono / multicentrique	Multicentrique	-	Monocentrique

Tableau 3. Niveaux de preuve des critères d'évaluation présents dans les études

La moyenne (\pm écart-type), la médiane et les valeurs extrêmes ont été calculées dans les différentes études correspondant à un avis :

- Pour les effectifs rapportés en nombre de hanches implantées par un CDM (nombre de hanches inclus) mais également en nombre de hanches réellement évaluées, c'est-à-dire pour lesquelles les critères de jugement ont été pris en compte dans l'analyse (sans les perdus de vues et les décédés) ;
- Pour la durée de suivi ;
- Pour le nombre de centres impliqués dans les études.

Le calcul du cumul des effectifs a également été réalisé.

Lorsque la valeur ou le critère cherché n'était pas renseigné dans les études, la mention NR (Non Renseigné) a été ajoutée.

III.2.2. Parallélisme avec les exigences cliniques renforcées du règlement européen

Les données de l'évaluation de la CNEDiMTS ont été comparées avec les exigences cliniques renforcées du règlement européen. La méthodologie en rapport avec cette mise en parallèle est présentée dans le tableau 4.

Mise en perspective	Règlement européen	CNEDiMTS (HAS)
Evaluation et investigation clinique	<ul style="list-style-type: none"> - Évaluation critique de la littérature scientifique ou - Évaluation critique des résultats des investigations cliniques ; - Prise en compte des alternatives thérapeutiques. 	<ul style="list-style-type: none"> - Études spécifiques (méthodologie/niveaux de preuve des études et critères de jugement) ; - SA et ASA obtenus.
Équivalence	<p>Recours à l'équivalence technique, biologique et clinique seulement si :</p> <ul style="list-style-type: none"> - DM « équivalent » provient du même fabricant ; - DM « équivalent » provient d'un autre fabricant avec accès total et permanent à la documentation technique du DM équivalent entre les deux fabricants. 	<p>Argumentaire d'équivalence :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Même fabricant entre les deux DM ou - Fabricants différents.
Surveillance post-commercialisation	<ul style="list-style-type: none"> - SCAC - Renforcement du SAC : PSUR 	<ul style="list-style-type: none"> - Conditions du renouvellement d'inscription - Données de matériovigilance

Tableau 4. Parallélisme entre les exigences cliniques du règlement européen et l'évaluation clinique de la CNEDiMTS

III.3. Résultats

III.3.1. État des lieux de l'évaluation clinique par la CNEDiMITS

III.3.1.1. Informations générales sur les données recueillies

À la date du 26 mars 2019, 68 dossiers de CDM ont été déposés à la HAS en vue de leur évaluation. À partir de ces 68 dossiers déposés, 71 avis ont été rendus par la CNEDiMITS car 3 dossiers ont obtenu chacun 2 avis différents comme l'indique le tableau 5 ci-dessous.

Dossiers déposés	Avis obtenus	Date des avis
Gamme NOVAE (sans ciment)	Gamme NOVAE (sans ciment) ≤ 28mm	23/01/2018
	Gamme NOVAE (sans ciment) > 28mm	23/01/2018
NOVAE STICK (à cimenter)	NOVAE STICK (à cimenter) ≤ 28	23/01/2018
	NOVAE STICK (à cimenter) > 28	23/01/2018
EVORA - EVORA SP - EVORA LIS - EVORA GRIP - EVORA GRIP 3P	EVORA – EVORA SP	03/04/2018
	EVORA LIS – EVORA GRIP – EVORA GRIP 3P	03/04/2018

Tableau 5. Nombre et types d'avis rendus par dossier

Les 71 avis rendus concernaient 65 cotyles différents sachant que dans la plupart du temps, les industriels avaient déposé un dossier en fonction du type de fixation (cimenté ou non). Pour la version cimentée, en général un seul dossier était réalisé pour l'ancrage sans ciment avec impaction (fixation *press-fit*) et l'ancrage sans ciment avec plots de fixation. Les 65 cotyles étaient issus de 27 fabricants différents et la demande d'inscription sur la LPPR a été effectuée par 29 mandataires différents (2 fabricants avaient fait appel à 1 mandataire pour le dépôt de leur dossier à la HAS). Cette répartition, ainsi que les noms commerciaux, les dates de commercialisation, le nombre d'unités vendues et la date de chaque avis sont présentés en Annexe 5.

L'antériorité de la commercialisation disponible pour 65 CDM était en moyenne de $8,2 \pm 5,9$ ans (écart-type) et la médiane était de 8 ans sachant que 3 cotyles n'étaient pas encore commercialisés au moment du dépôt de dossier. Une dispersion des dates de commercialisation des CDM est présentée dans la figure 16.

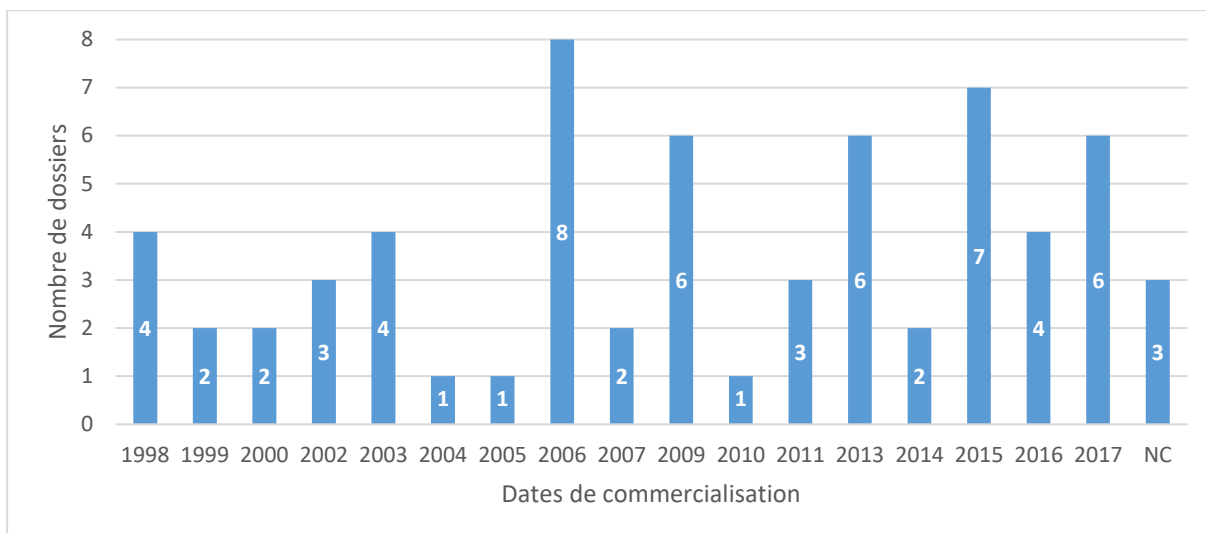


Figure 16. Dates de commercialisation des CDM évalués (NC : non commercialisés)

Le nombre d'unités vendues dans le monde était mentionné pour 54 cotyles dont 3 qui n'étaient pas encore commercialisés. En moyenne, un minimum de 8000 unités environ avaient été vendues dans le monde (médiane de 2 848 unités vendues). Le détail est également présenté en Annexe 5.

Sans tenir compte des parts de marché et volumes de vente car le mode de fixation non cimenté est le plus répandu en France, les figures 17 et 18 présentent les modes de fixation des CDM proposés (cimenté / non cimenté), ainsi que les matériaux composant l'insert (PEC : polyéthylène conventionnel / PEHR : polyéthylène hautement réticulé).

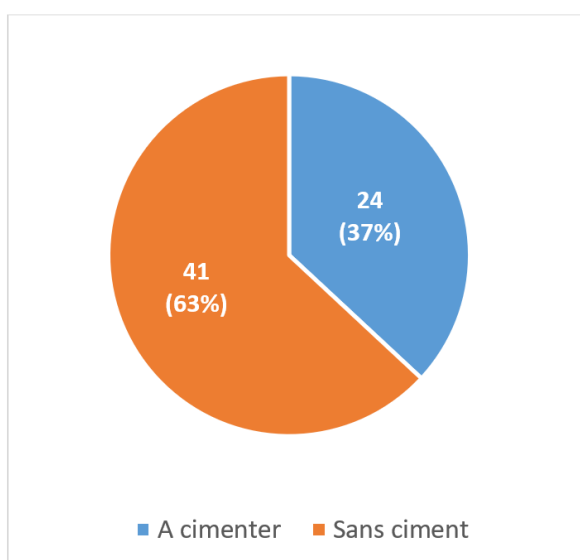


Figure 17. Modes de fixation

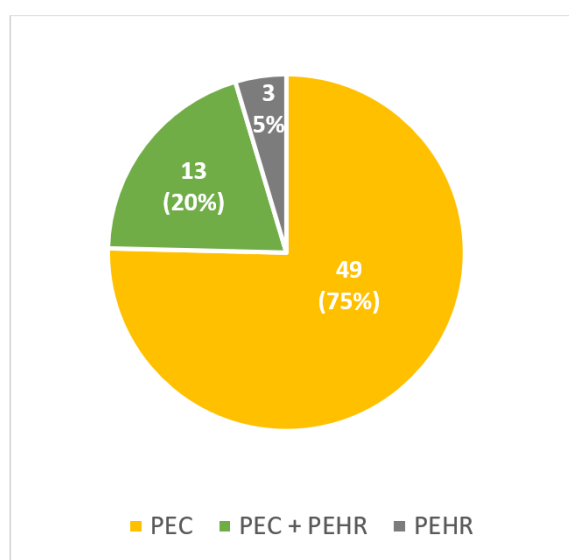


Figure 18. Matériaux composant l'insert

Par défaut, le mode de fixation proposé pour les différents concepts de cotyle pour lesquels un dossier a été déposé était non cimenté. Les 24 cotyles à cimenter correspondaient à une alternative de la version sans ciment du même fabricant. Par ailleurs, 49 cotyles étaient associés uniquement à un insert en polyéthylène conventionnel et les 15 autres intégraient un insert en polyéthylène hautement réticulé comme possibilité.

III.3.1.2. Types de données spécifiques et non spécifiques

Les données suivantes s'appliquent sur un total de 71 avis réalisés par la CNEDiMITS car 71 conclusions différentes ont été rendues. Dans la suite de l'étude, seront employés les termes « cotyles à double mobilité (CDM) » ou avis pour parler du nombre d'avis rendus.

III.3.1.2.1. Données cliniques spécifiques

Dans les 71 avis évalués par la CNEDiMITS, 40 (soit 56%) d'entre eux rapportaient des données spécifiques aux CDM faisant l'objet de la demande d'inscription sur la LPPR.

Le nombre d'études cliniques par avis est illustré dans la figure 19.

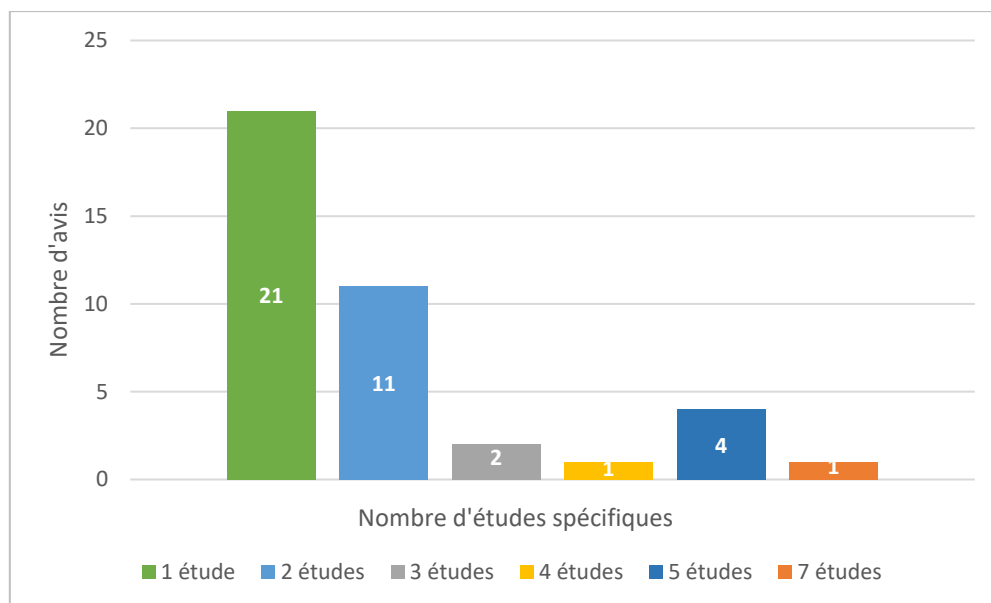


Figure 19. Nombre d'études cliniques par avis

Au total, 80 études cliniques étaient détaillées dans les 40 avis comportant des études cliniques spécifiques, équivalent à une moyenne de $2,0 \pm 1,5$ études par avis (médiane : 1 étude par avis). Parmi ces 40 avis, 21 (soit 52,5%) étaient fondés sur une seule étude spécifique au CDM évalué, 11 (soit 27,5%) reposaient sur 2 études spécifiques et 8 avis (soit 20%) décrivaient au moins 3 études cliniques concernant le cotyle évalué.

III.3.1.2.1.1. Méthodologie des études cliniques

- **Description des études**

Type d'études et randomisation

Aucune étude interventionnelle n'a été présentée dans les dossiers et donc aucun essai randomisé n'était décrit.

Type d'études observationnelles et caractère publié des études

La figure 20 détaille les différents types d'études et leur caractère publié ou non. Pour rappel, dans le cas où des études non publiées étaient décrites, le protocole et le rapport d'étude étaient obligatoirement fournis par l'entreprise.

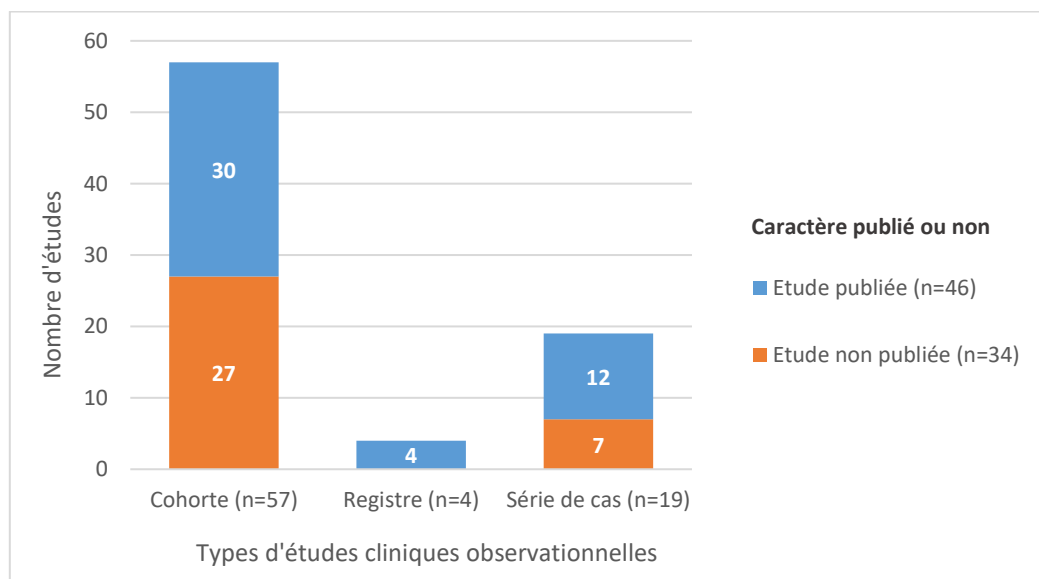


Figure 20. Type d'études cliniques observationnelles

Au total, parmi les 80 études cliniques observationnelles décrites, 46 (soit 57%) étaient publiées dans des revues scientifiques datant de 2006 jusqu'à 2019 et les 34 (soit 43%) autres n'étaient pas publiées.

Ces études observationnelles étaient majoritairement des études de cohortes (57 ; soit 71%), puis des séries de cas (19 ; soit 24%) et enfin quelques (4 ; soit 5%) registres étaient décrits :

- Le registre national d'Angleterre, du Pays de Galle, et d'Irlande du Nord de 2016 (Nation Joint Registry ; NJR)³, dont le taux de consentement des patients acceptant de participer est de 92,1% ;

³ 14th Annual Report National Joint Registry for England, Wales, Northern Ireland and the Isle of Man 2017. Surgical data to 31 December 2016. <http://www.njrreports.org.uk/Portals/0/PDFdownloads/NJR%2014th%20Annual%20Report%202017.pdf> [Consulté le 28/03/2019]

- Le registre italien RIPO (Register of Orthopaedic Prosthetic Implantology)⁴ de la région Emilie-Romagne en Italie de 2017 et 2018, dont le taux d'inclusion des patients acceptant de participer est estimé à environ 95% ;
- Le registre australien AOA (Australien Orthopaedic Association)⁵ de 2018, dont le taux de représentativité est de 98,8%.

Stratégie de recueil

La figure 21 illustre l'imbrication entre les différentes stratégies de recueil et les types d'études.

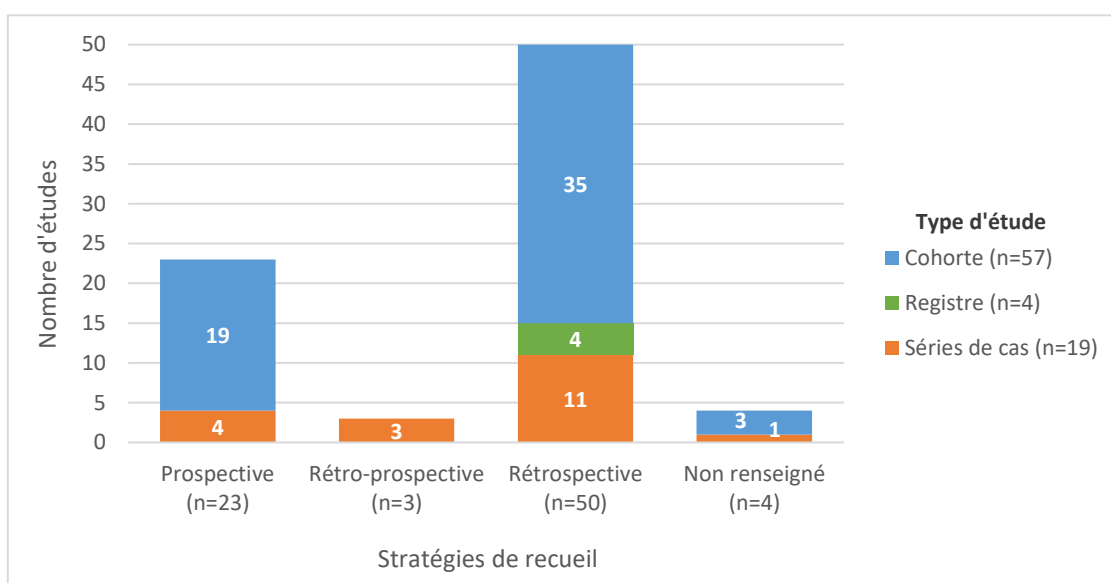


Figure 21. Stratégies de recueil et types d'études

La majorité des études soutenant les demandes étaient des études pour lesquelles l'inclusion et le recueil de données ont été faits rétrospectivement (50 études, soit 63%) et 23 études (soit 29%) étaient prospectives. Une étude était considérée comme « rétro-prospective » pour le cotyle HIP'N'GO sans ciment, ce qui signifie que le protocole d'étude a été rédigé pendant le suivi de la cohorte (avant cette date, le recueil était rétrospectif, et après cette date, il était prospectif).

⁴ Regional Register of Orthopaedic Prosthetic Implantology (R.I.P.O). Hip, knee and shoulder arthroplasty in Emilia Romagna Region (Italy) 2000-2016. Version 1, 13th April 2018. https://ripo.cineca.it/pdf/report_eng_2016.pdf

⁵ Australian Orthopaedic Association National Joint Replacement Registry (AOANJRR). Hip, Knee & Shoulder Arthroplasty. Annual Report.2018. <https://aoanjrr.sahmri.com/annual-reports-2018>

Groupe comparateur

La figure 22 dénombre la présence d'études comparatives et le type de comparateur utilisé.

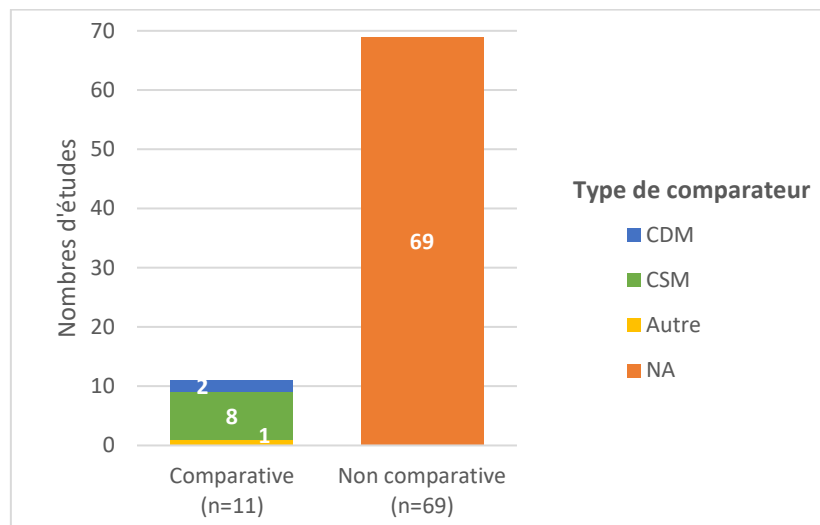


Figure 22. Etudes comparatives / non comparatives (NA : Non attribuable)

Seulement 11 études (soit 14%) étaient comparatives.

Les 2 études ayant comme comparateur un autre CDM ne mentionnaient pas les résultats des critères de jugement du groupe contrôle.

Le comparateur « autre » était un groupe de patients fragiles, âgés et n'ayant pas été opérés pour une arthroplastie totale de hanche. Cependant, mise à part une amélioration observée des paramètres de marche (avec un recul de 5,6 ans), aucune luxation n'a été rapportée dans les deux groupes.

Parmi les 8 études comparant les CDM d'intérêt aux CSM, 2 ne mentionnaient pas les résultats des critères de jugement du groupe CSM. Les résultats des 6 autres études sont présentés dans le tableau 6. À noter qu'aucun test statistique n'était effectué entre les deux groupes pour vérifier la significativité des résultats.

Dénomination commerciale des CDM évalués	Durée moyenne de suivi	Taux de reprise quelle que soit la cause		Taux de reprise pour descellement aseptique		Taux de luxation	
		CDM	CSM	CDM	CSM	CDM	CSM
POLARCUP cimenté	5,4 ans (65 mois)	-	-	-	-	7,14% (n=14)	39,1% (n=23)
AVANTAGE à cimenter [1]	1 an	-	-	-	-	0% (n=42)	14,3% (n=56)
AVANTAGE à cimenter [2]	1 an	-	-	-	-	0% (n=35)	19,4% (n=36)
RESTORATION ADM X3 sans ciment	De 2 à 5 ans	1% (n=131)	5,2% (n=117)	-	-	0% (n=131)	0% (n=117)
VERSAFITCUP sans ciment (résultats non individualisés entre CDM)	3,5 ans (42 mois)	7,3% (n=150)	20,5% (n=166)	0,67% (n=150)	0,48% (n=166)	0,33% (n=150)	12,0% (n=166)
COTYLE DOUBLE MOBILITE à cimenter (résultats non individualisés entre CDM)	5 ans	-	-	-	-	2,86% (n=35)	21,9% (n=32)

Tableau 6. Résultats des critères de jugement pour les études comparatives versus CSM

Concernant les études présentées ci-dessus :

- Pour AVANTAGE à cimenter [2], une étude comparait des résultats de score fonctionnel (score HOOS) et de qualité de vie (EQ-5D), mais la différence n'était pas significative entre les deux groupes pour ces deux critères de jugement.
- Pour VERSAFITCUP (sans ciment) et COTYLE A DOUBLE MOBILITE (à cimenter), les résultats n'étaient pas individualisés entre tous les CDM car dans le groupe CDM il y avait le CDM d'intérêt, mais également un autre CDM issu d'un fabricant différent. Ces résultats sont donc à interpréter avec précaution.
- Pour COTYLE DOUBLE MOBILITE, l'étude concernait une population particulière de patients obèses en situation de reprise chirurgicale donc elle n'était pas extrapolable à la population implantée par CDM.

Dans tous les cas, le taux de reprise quelle que soit la cause ou taux de reprise pour descellement aseptique étaient supérieurs dans le groupe CSM. Par ailleurs, les effectifs sont indiqués en nombre de hanches implantées par un cotyle et ne comprennent pas les perdus de vue et les décès (non inclus dans le calcul des critères de jugement).

Nombre de centres

Au total, 40 études (soit 50%) étaient multicentriques, 31 monocentriques (soit 39%) et pour les 9 restantes (soit 11%), le caractère multi ou monocentrique n'était pas renseigné. Parmi les quarante études multicentriques, trente-six (soit 90%) avaient renseigné le nombre exact de centres dont la moyenne était de $5,6 \pm 4,1$ centres (médiane de 4 centres).

Durée de suivi des patients

La durée moyenne de suivi des patients dans les études était de $3,8 \pm 2,5$ ans (soit 45 ± 30 mois) et la médiane de durée de suivi des patients de 3,4 ans (soit 41 mois) (calculées sur

76 études car 4 études ne renseignaient pas cette durée). La durée de suivi des patients la plus élevée était de 11 ans et la plus faible de 3 mois.

Effectifs des études

L'effectif, défini en nombre de hanches pour lesquelles un CDM étudié dans les avis a été posé, était en moyenne de 140 ± 168 hanches par étude et la médiane de 77 hanches implantées par étude. Le cumul des effectifs s'élevait à 11 175 hanches incluses dans les études, l'effectif le plus faible étant de 2 (cotyle à cimenter commercialisé en 2015 et cotyle SATURNE à cimenter commercialisé en 2002) et l'effectif le plus élevé de 778 (cotyles LIBERTY SC et LIBERTY T non cimentés commercialisés en 2005 et 2007).

En revanche, l'effectif d'analyse, correspondant au nombre de hanches implantées par un CDM à partir desquelles les critères de jugement ont été évalués (taux de reprise quelle que soit la cause, taux de reprise pour descellement aseptique et taux de reprise pour luxation), était plus faible que l'effectif en nombre de hanches incluses dans l'étude dans la mesure où les perdus de vue et décès n'ont pas été pris en compte. Ces résultats individuels pour chaque CDM étaient disponibles pour 58 études, car dans les autres cas, l'effectif d'analyse pour le CDM étudié dans les avis n'était pas renseigné (n=2), ou alors il n'était pas individualisé :

- Entre la version cimentée et sans ciment du CDM (n=15),
- Entre différents CDM (issus de fabricants différents par exemple) (n=4),
- Entre des CDM et des CSM (n=2).

Dans ce dernier cas, les résultats n'étaient pas pris en compte.

Sur les 58 études pour lesquelles les effectifs analysés pour chaque CDM étudié étaient disponibles, une moyenne de 117 ± 146 hanches (CDM) étaient réellement analysées (médiane de 59) et l'effectif cumulé était de 6 803.

Le tableau 7 reprend les statistiques descriptives citées entre le nombre de hanches incluses dans les études et le nombre de hanches réellement analysées.

<i>Statistiques descriptives</i>	Effectif : nombre de hanches incluses et implantées par le CDM étudié (total = 80 avis)	Effectif d'analyse : nombre de hanches implantées par le CDM sur lesquels l'analyse a été faite (total = 58 avis)
<i>Moyenne ± écart-type</i>	140 ± 168	117 ± 146
<i>1er quartile</i>	51	41
<i>Médiane</i>	77	59
<i>2ème quartile</i>	153	122
<i>Minimum</i>	2	4
<i>Maximum</i>	778	626
<i>Cumul</i>	11 175	6 803

Tableau 7. Statistiques descriptives concernant les effectifs des études.

Principaux biais et limites méthodologiques rapportés dans les études

De nombreux biais et limites méthodologiques des études fournies par les industriels concernés, responsables d'un défaut de validité interne et externe, nous confirment que les résultats de la très grande majorité des études soutenant ces dossiers doivent être interprétés avec précaution. Décrits dans la plupart avis, ils ont été regroupés en six classes :

- **Biais de sélection :**

- Absence d'information sur le mode de sélection des patients ;
- Incohérences entre le protocole et le rapport d'étude sur les patients éligibles non inclus et les motifs de non inclusion ;
- Absence de registre des patients non inclus ;

- **Biais de classement :**

- Gestion des données manquantes non renseignées dans le protocole ;
- Incohérence entre les effectifs inclus et les effectifs rapportés pour les résultats sur les critères de jugement ;
- Effectifs non renseignés sur les taux de reprise ;
- Résultats sur des données parcellaires ne concernant pas la totalité des références faisant l'objet de la demande d'inscription ;
- Résultats de critères d'évaluation prévus dans le protocole et non rapportés dans le rapport d'étude et, à l'inverse, des résultats rapportés dans le rapport d'étude mais non prévus dans le protocole.

- **Biais de confusion :**

- Absence de groupe comparateur ;
- Résultats non différenciés entre les types de CDM, ne permettant pas d'individualiser les résultats spécifiques au CDM évalué (ciment/sans ciment ; plots de fixation/*press-fit* ; CDM de fabricants différents ; CDM/CSM).

- **Biais d'interprétation des résultats :**

- Analyse intermédiaire non prévue au protocole et sans ajustement du risque alpha ;
- Multiplicité des critères de jugement évalués sans ajustement du risque alpha ;
- Caractère mono-opérateur pour l'implantation d'une PTH (un seul chirurgien) ;
- Absence de précision si le résultat est une moyenne ou une médiane ;
- Absence de durée moyenne d'étude mentionnée (mais durée totale de suivi).

- **Manque de puissance :**

- Faibles effectifs ;
- Nombre restreint de patients analysables (perdus de vue et décès non pris en compte)

- **Validité externe :** population particulière (patients obèses) non représentative de la réalité.

III.3.1.2.1.2. Critères de jugement des études

- Description des résultats obtenus

Critères demandés par la CNEDiMITS

Les critères de jugement demandés par la CNEDiMITS lors de son avis le 18 novembre 2014 étaient :

- Le taux de luxation (intra- et extraprothétique) ;
- La survie à long terme de ces implants (séparant la reprise quelle que soit la cause et la reprise pour descellement aseptique).

La figure 23 décrit l'adéquation des critères de jugement utilisés dans les études soutenant les demandes (n=80), au regard des exigences formulées par la commission en 2014.

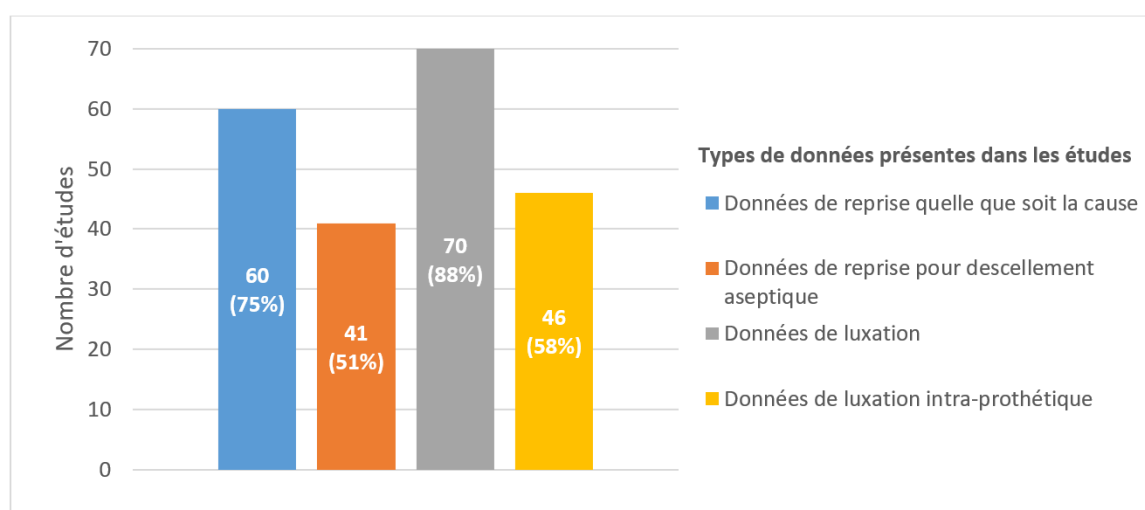


Figure 23. Nombre d'études spécifiques rapportant les critères de survie demandés

Plus de la moitié des études cliniques rapportaient les critères de jugement demandés par la CNEDiMITS. Le nombre de critères présents dans les études pouvait aller de 0 (aucun critère) à 4 (tous les critères) selon les dossiers comme l'illustre le tableau 8. Ainsi, 4 études ne présentaient aucun critère demandé par la CNEDiMITS mais seulement des résultats de score fonctionnel.

Nombres de critères au maximum	Nombre d'études
4 critères	32
3 critères (sans la luxation intra-prothétique)	39
2 critères (sans la luxation intra-prothétique)	18
1 critère (sans la luxation intra-prothétique)	18
0 critère	4

Tableau 8. Nombre de critères de jugement présents dans les études

Les résultats des critères de jugement demandés par la CNEDiMITS sont rapportés dans le tableau 9. Lorsque les effectifs n'étaient pas individualisés entre des CDM (version cimentée et sans ciment ou présence de CDM d'autres fabricants), le taux a été calculé sur la totalité des CDM.

Critères de jugement des CDM	Durée moyenne de suivi (années)	Taux de reprise quelle que soit la cause	Taux de reprise pour descellement	Taux de luxation	Taux de luxation intra-prothétique
Nombre d'études	n=76	n=60	n=41	n=70	n=46
Moyenne	3,8	3,26%	0,67%	1,59%	0,24%
Ecart-type	2,5	4,51%	0,98%	2,70%	0,87%
1 ^{er} quartile	1,6	0,68%	0,00%	0,00%	0,00%
Médiane	3,4	1,89%	0,00%	0,21%	0,00%
3 ^{ème} quartile	5,6	4,70%	1,21%	2,00%	0,00%
Minimum	0,3	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Maximum	11,0	24,80%	3,30%	13,30%	4,76%

Tableau 9. Statistiques descriptives des résultats des critères de jugements demandés par la CNEDiMITS pour les cotyles à double mobilité

Deux études rapportaient des données sur l'usure des CDM dont une qui estimait l'usure moyenne des CDM à $0,0342 \pm 0,0213$ mm/an après mesure radiologique sur 131 patients pendant durée de 2 à 5 ans. L'autre étude rapportait une usure moyenne de 0,13 mm/an avec un recul de 4,6 ans, mais les résultats n'étaient pas exploitables en raison de l'incertitude impactant les mesures et de l'absence de description des conditions d'utilisation.

Scores fonctionnels

Les scores fonctionnels prennent en compte la douleur et les fonctions physiques. Dans les 25 études (soit 31%) concernées, 5 scores fonctionnels différents étaient utilisés. Le plus courant était le « Harris Hip Score »⁶ (HHS) présent dans 21 études (soit 26%), le score PMA⁷ décrit dans 15 études (soit 19%), le score Parker⁸ dans 3 études (soit 4%), WOMAC⁹ dans 2 études (soit 3%) et HOOS¹⁰ dans 1 étude (soit 2%).

Le score HHS a été amélioré en moyenne de $50,6 \pm 9,4$ points (médiane de 50 points) sur les 14 études pour lesquelles cette information était disponible. De même, le score PMA a été amélioré de $6,9 \pm 1,2$ points en moyenne (médiane de 7,2) pour 14 études et le score Parker a été augmenté de $2,1 \pm 0,7$ points en moyenne (médiane de 2,1) dans les 3 études mentionnant ce score. Pour le score de HOOS, il n'y avait pas de différence significative entre

⁶ HHS (Harris Hip Score) : gradué de 0 : très mauvais résultat à 100 : hanche parfaite.

⁷ PMA (Merle d'Aubigné-Postel) : gradué de 0 : très mauvais résultat à 18 : hanche parfaite.

⁸ Parker : gradué de 0 : difficulté extrême à 9 : absence de difficulté.

⁹ WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis) : gradué de 0 : absence de de difficultés à 100 : difficultés extrêmes.

¹⁰ HOOS (Hip Disability and Osteoarthritis Outcome Score) : gradué de 0 : mauvais à 100 : très bon.

le groupe CSM et CDM et pour le score de WOMAC, une amélioration était mentionnée, les résultats n'étant toutefois pas rapportés. Les autres études présentant ces scores ne permettaient pas d'obtenir l'intervalle de progression des scores.

Ainsi, quelles que soient les études et leurs limites, tous les résultats en termes fonctionnels étaient en faveur des cotyles évalués.

Données de qualité de vie

La qualité de vie était peu évaluée dans les études soutenant les dossiers : 7 études (soit 8,9%) apportaient des données sur la qualité de vie des patients. Les questionnaires utilisés dans ces études étaient les suivants :

- EQ-5D (1 étude) ;
- AMIQUAL (3 études) ;
- Oxford-12 ou « Oxford Hip Score » (3 études).

Les résultats du score EQ-5D dans l'étude évaluant le cotyle AVANTAGE à cimenter par rapport à un CSM ne montraient pas de différence significative entre les deux groupes. Les patients ayant répondu au questionnaire AMIQUAL dans les 3 études évaluant le cotyle HIP'N'GO sans ciment, étaient entièrement satisfaits « selon le demandeur ». Par ailleurs, les résultats du score de Oxford-12¹¹ pour le cotyle HIP'N'GO à cimenter rapportaient une moyenne de 20 points sur 11 patients suivis entre 1 et 2 ans et pour les deux études évaluant le cotyle SERENITY, les résultats n'étaient pas mentionnés.

III.3.1.2.2. Données non spécifiques

Sur les 71 dossiers évalués par la CNEDiMITS, 31 (soit 44%) n'étaient pas fondés sur des données cliniques spécifiques. Le type de données non spécifiques (argumentaires d'équivalence, études cliniques et registres) a été évalué uniquement sur les avis n'ayant présenté aucune étude clinique spécifique afin d'analyser le rationnel des industriels ayant cette démarche. La figure 24 illustre la répartition chiffrée de ces données.

¹¹ Oxford-12 : gradué de 0 (mauvais) à 48 (excellent)

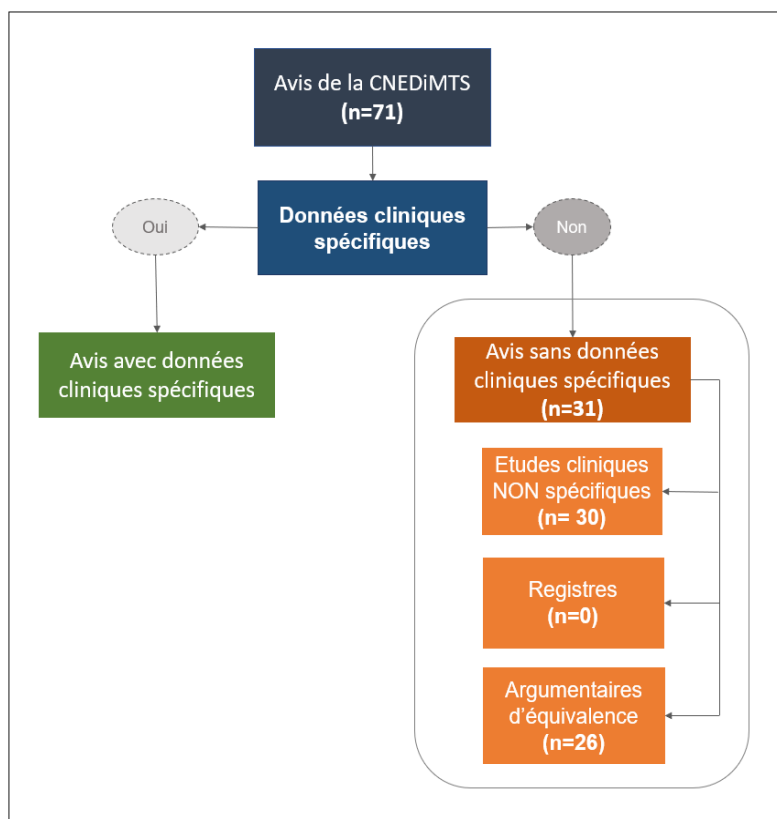


Figure 24. Répartition chiffrée des données non spécifiques

- **Description des données non spécifiques**

Études cliniques non spécifiques

Ainsi, parmi les 31 avis sans données cliniques spécifiques, 30 (soit 97%) d'entre eux décrivaient des études cliniques non spécifiques à leur CDM. Ces études soutenant les demandes portaient sur d'autres CDM, voire des CSM. En moyenne, $9 \pm 6,7$ études cliniques non spécifiques par avis étaient dénombrées, la médiane étant de 6 (calculées sur un total de 29 car un avis ne mentionnait pas le nombre d'études non spécifiques présentes dans le dossier). Le minimum d'études non spécifiques transmises était de 1 et le maximum était de 20.

Registre non spécifique

Aucun registre portant sur des cotyles concurrents n'était rapporté dans les avis.

Argumentaire d'équivalence

Sur les 31 avis défavorables (SA insuffisants), 26 (soit 84%) décrivaient un argumentaire d'équivalence visant à comparer les principales caractéristiques de cotyles concurrents considérés comme équivalents aux CDM évalués.

Les argumentaires d'équivalence rendaient compte des similitudes et des différences sur le plan technique (conception du cotyle), biologique (matériaux) et clinique (indications). Cependant, dans la totalité des cas, l'impact de la sécurité et des performances cliniques des différences techniques et biologiques entre les CDM comparés n'étaient pas argumenté.

Une moyenne de $3,7 \pm 1,8$ cotyles (médiane de 3) considérés comme équivalents était rapportée dans les avis avec comme minimum 1 cotyle et un maximum de 8 cotyles comparés à celui évalué. Tous les avis reprenaient l'analyse des argumentaires d'équivalence apportés par l'industriel.

Les données concernant les argumentaires d'équivalence des 31 avis sans études spécifiques sont présentées dans la figure 25 ci-dessous.

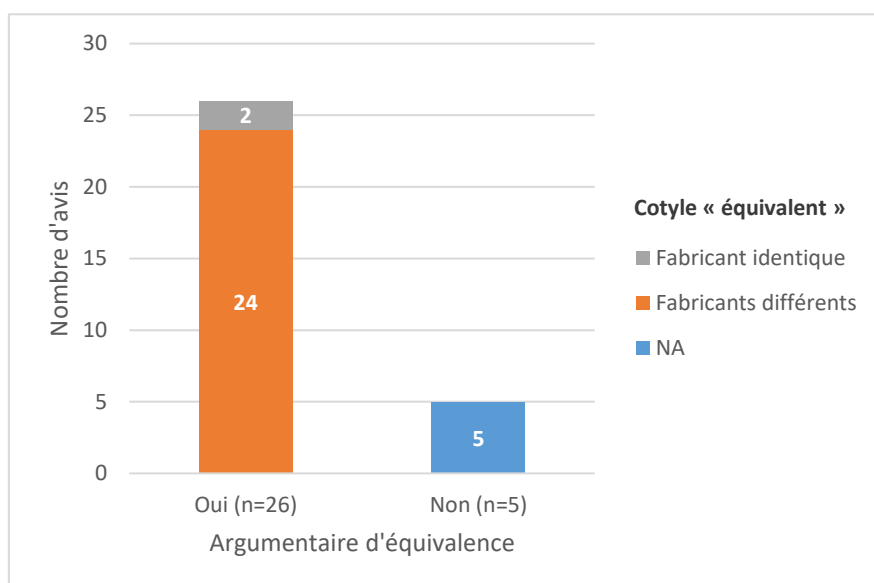


Figure 25. Données sur l'équivalence parmi les avis sans études cliniques spécifiques

Sur les 26 avis concernant les cotyles pour lesquels la demande reposait sur une démarche d'équivalence, l'analyse montre que pour 2 d'entre eux (soit 8,3%), les caractéristiques techniques du CDM étaient comparées à celles d'un autre cotyle issu du même fabricant dont un CDM et un CSM. Les 24 autres avis (soit 91,7%) mettaient en évidence une démarche d'équivalence vis-à-vis de cotyles issus de fabricants différents.

III.3.1.3. Conclusions de la CNEDiMTS

Sur les 71 avis rendus par la CNEDiMTS, 42 cotyles (soit 59%) ont obtenu un SA suffisant et 29 (soit 41%) un SA insuffisant. Parmi les 42 avis favorables à l'inscription LPPR (SA suffisant), 41 (soit 98%) n'ont pas obtenu d'amélioration du service attendu (ASA V) et 1 (soit 2,4%) a obtenu une ASA mineure (ASA IV). La figure 26 illustre le SA obtenu en fonction de la présence d'études spécifiques aux cotyles évalués.

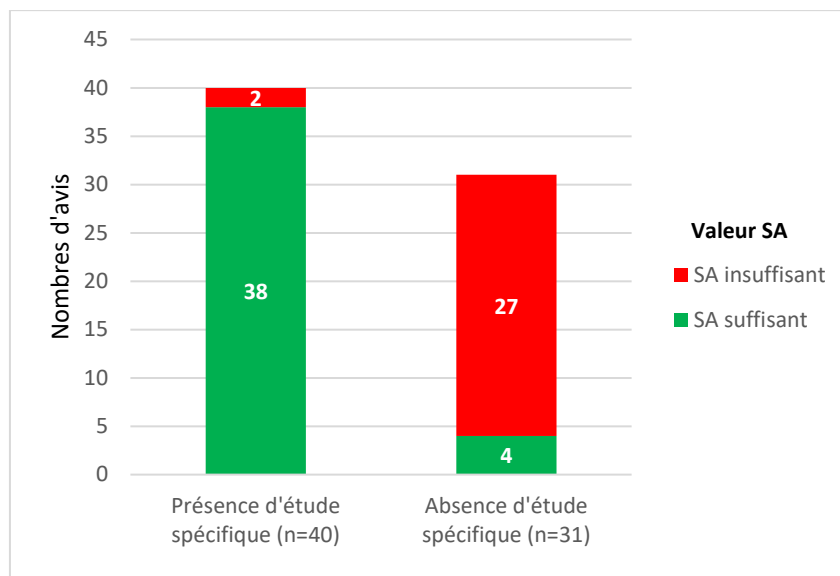


Figure 26. Valeur du SA et études spécifiques

D'après ce graphique, 38/40 avis (soit 95%) rapportant des études cliniques spécifiques ont obtenu un SA suffisant et 2/40 (soit 5%) un SA insuffisant. En revanche, concernant les cotyles n'ayant aucune donnée spécifique, 4/31 (soit 13%) ont obtenu un SA suffisant et la commission n'était pas favorable au remboursement des 27 autres.

La figure 27 illustre le SA octroyé en fonction du nombre d'études présentées dans chaque avis.

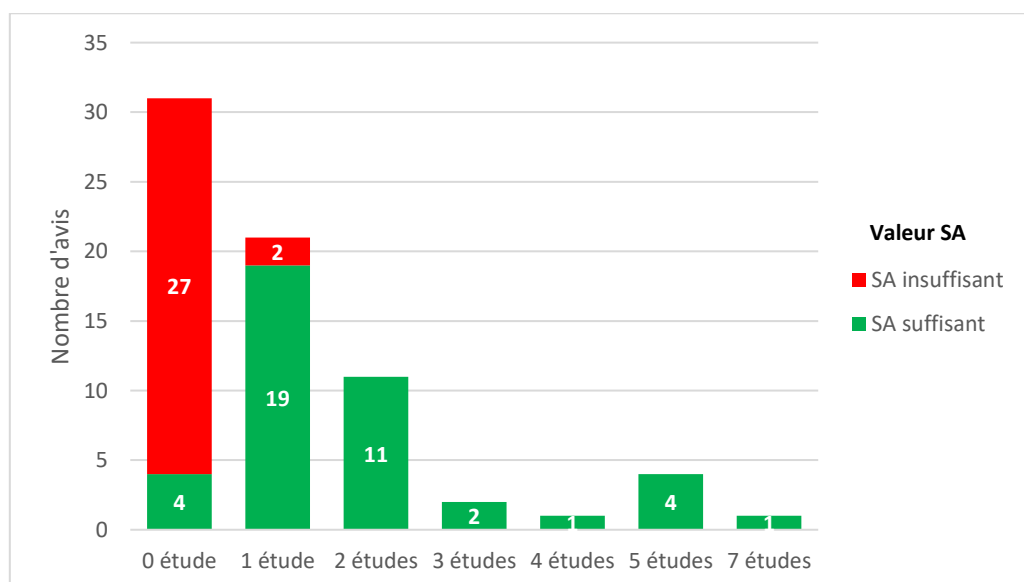


Figure 27. Valeur du SA et nombre d'études spécifiques

À noter que 19 avis (soit 45%) sur les 42 ayant obtenu un SA suffisant ne présentaient qu'une étude clinique.

Un total de 78 études cliniques spécifiques composait les 38 avis ayant obtenu un SA suffisant, ce qui fait une moyenne d'un peu plus de 2 études cliniques ($2,05 \pm 1,52$) présentées par avis suffisant.

III.3.1.3.1. Impact de la qualité des études spécifiques sur l'avis de la CNEDiMTS

Parmi les 40 avis reposant sur des études spécifiques, la décision de la CNEDiMTS concernant le SA et l'ASA est rapportée en fonction des critères méthodologiques et des critères de jugement des études.

III.3.1.3.1.1. Critères méthodologiques des études

Service attendu

La figure 28 illustre la décision de la CNEDiMTS en fonction des critères méthodologiques présents dans les avis.

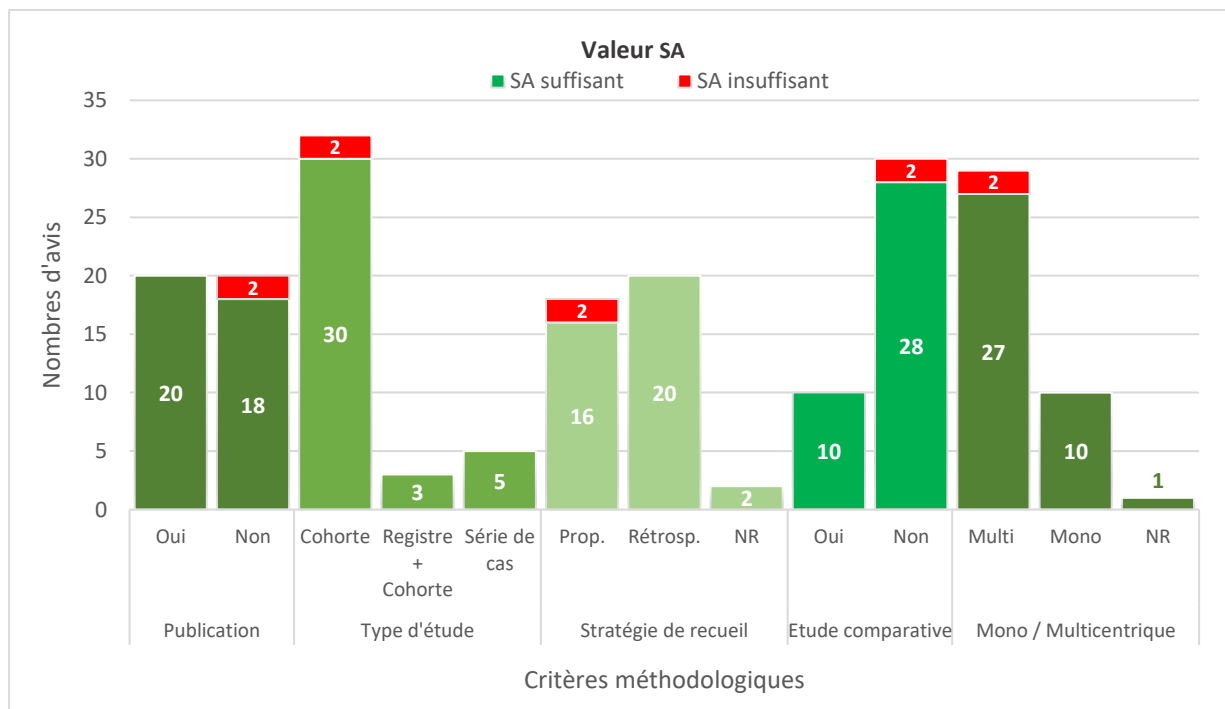


Figure 28. SA obtenus en fonction de critères méthodologiques des études

Concernant les avis ayant obtenu un SA suffisant, 30 (soit 53%) rapportaient des études publiées et comportaient une stratégie de recueil rétrospective et la majorité présentaient des études de cohortes (30 ; soit 79%), multicentriques (48 ; soit 71%), non comparatives (28 ; soit 74%).

Le tableau 10 établit la comparaison des durées moyennes de suivi et des effectifs analysés entre les avis ayant obtenus un SA suffisant et un SA insuffisant.

Statistiques descriptives	Durées moyennes de suivi (années)		Effectifs analysés (nombre de hanches)	
	n=38	n=2	n=38	n=2
SA obtenu	SA suffisant	SA insuffisant	SA suffisant	SA insuffisant
Moyenne	3,78 ± 2,54	0,35 ± 0,03	120,3 ± 147,4	32,00 ± 11,31
1er quartile	1,63	0,34	43,5	28,00
Médiane	3,35	0,35	60,5	32,00
3ème quartile	5,61	0,36	123,0	36,00
Minimum	0,50	0,33	4,0	24,00
Maximum	11,0	0,38	626,0	40,0

Tableau 10. Durée moyenne de suivi et effectifs analysés selon le SA obtenu

La durée de suivi moyenne des deux avis insuffisants était de 0,35 ans, soit de 4 mois (un avis avait une durée de suivi moyenne de 3,5 mois et un autre de 4,5 mois) alors que la durée moyenne de suivi était plus élevée dans les avis ayant obtenu un SA suffisant. Le recul moyen minimal pour les avis pour lesquels un SA suffisant a été émis était de 6 mois (0,5 ans).

En termes d'effectifs, un cotyle a obtenu un SA suffisant avec 4 hanches évaluées ; il s'agissait d'un cotyle cimenté, des données étant par ailleurs disponibles pour la version sans ciment.

Les deux cotyles ayant obtenu un SA insuffisant reposaient sur des études non publiées présentant des résultats intermédiaires inférieurs à 6 mois, ne permettant pas à la commission d'établir leur intérêt thérapeutique.

Amélioration du service attendu

Parmi les 38 SA suffisants octroyés, 37 avis ont obtenu une ASA V et 1 avis une ASA IV. Ce dernier présentait 3 études spécifiques ayant les caractéristiques suivantes : cohortes rétrospectives, publiées, comparatives (versus CSM) et multicentriques.

La figure 29 représente la corrélation entre la présence d'études comparatives dans les avis et l'ASA octroyée.

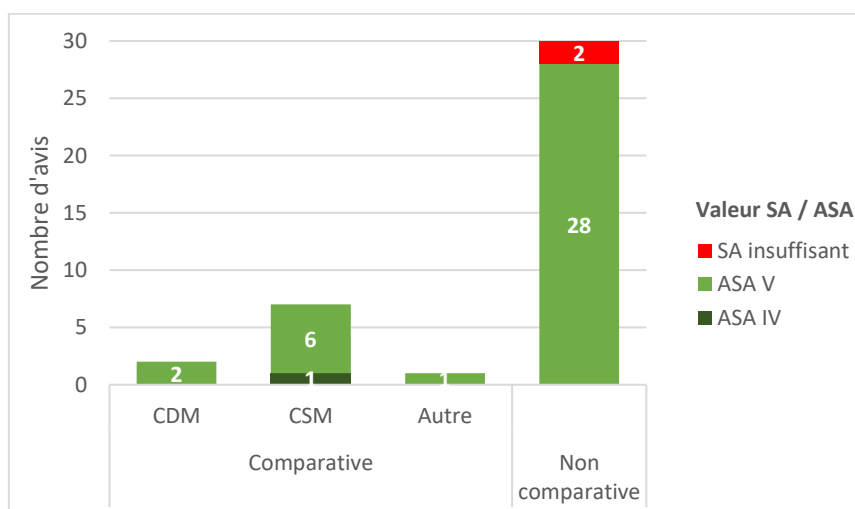


Figure 29. Études comparatives et ASA obtenus

Les dix avis décrivant des études comparatives ont obtenu un SA suffisant (ASA IV et V) :

- Sept se comparaient à un CSM avec des résultats améliorés ou équivalents concernant la survie du cotyle pour le groupe CDM ;
- Deux d'entre eux se comparaient à un CDM mais les résultats du groupes CDM n'étaient pas mentionnés ;
- Un d'entre eux (groupe « autre ») se comparait à un groupe de patients fragiles, âgés et n'ayant pas été opérés pour une arthroplastie totale de hanche mais aucune donnée de survie n'était rapportée (seulement une amélioration des paramètres de marche était observée dans le groupe CDM).

La seule ASA IV octroyée pour un avis révélant une étude comparative aux CSM avec de meilleurs résultats concernant les taux de reprise quelle que soit la cause dans le groupe CDM (1% versus 5,2%) et un taux d'usure de l'insert moindre.

III.3.1.3.1.2. Critères de jugement des études

Service attendu

La figure 30 rapporte les SA obtenus selon que les critères de jugement prédéfinis par la CNEDiMETS sur cette thématique étaient présents ou non dans les études soutenant les dossiers (n=40).

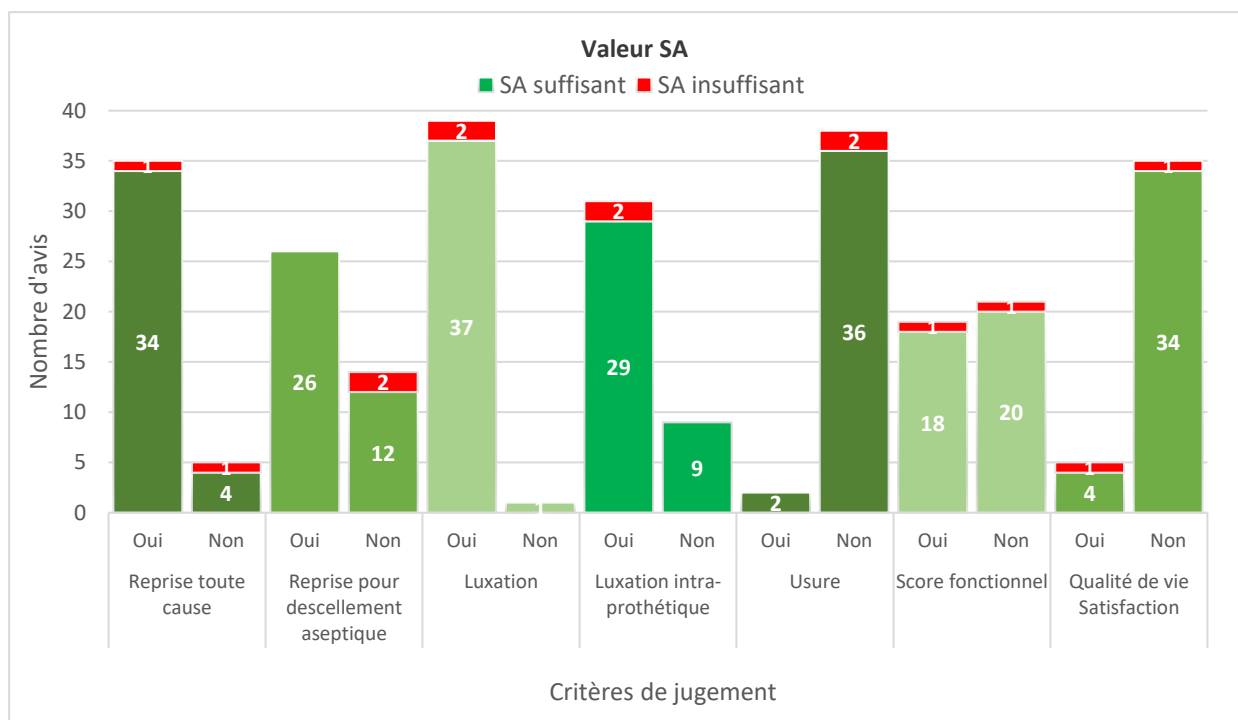


Figure 30. SA obtenus en fonction de critères de jugement présents dans les avis

Parmi tous les avis suffisants, 34 (soit 89%) d'entre eux signalaient des données de reprise quelle que soit la cause, 37 (soit 97%) et 26 (soit 68%) précisaient lorsque la cause de reprise était due à un descellement aseptique. Un total de 37 avis suffisants (soit 97%) rapportait des données de luxation dont 29 indiquaient le taux de reprise intra-prothétique. Puis, 18 avis suffisants (47%) rapportaient des scores fonctionnels et seulement 4 (soit 10%) signalaient des données de qualité de vie.

Par ailleurs, concernant les avis ayant obtenu un SA suffisant :

- Trente-sept d'entre eux (37/38 soit 97%) décrivaient au moins un des critères de reprise ou luxation demandés par la CNEDiMITS. Un avis rapportait seulement des résultats de score fonctionnel améliorés en post-opératoire (61 points d'amélioration pour le score HHS et 7 points d'amélioration pour le score PMA) mais aucune donnée concernant la reprise de cotyles, l'usure ou la qualité de vie ;
- Trois avis rapportaient un seul critère de jugement demandé par la CNEDiMITS (taux de luxation entre 0% et 7,1%) ;
- Les résultats des critères de jugement pour lesquels ces données sont disponibles présentés dans les tableaux 11 et 12 étaient les suivants :

Statistiques descriptives	Taux de reprise toute cause	Taux de reprise pour descellement aseptique	Taux de luxation	Taux de luxation intra-prothétique
Nombre d'avis	n=35	n=26	n=39	n=31
<i>Moyenne</i>	3,30%	0,67%	1,59%	0,25%
<i>Ecart-type</i>	4,53%	0,98%	2,70%	0,89%
<i>Médiane</i>	1,96%	0,00%	0,21%	0,00%
<i>Minimum</i>	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
<i>Maximum</i>	24,80%	3,30%	13,30%	4,76%

Tableau 11. Résultats des critères de jugements demandés par la CNEDiMITS pour les avis suffisants

Statistiques descriptives	Amélioration du score de HHS	Amélioration du score de PMA	Amélioration du score de Parker
Nombre d'avis	n=14	n=14	n=3
<i>Moyenne</i>	50,6	6,9	2,1
<i>Ecart-type</i>	9,4	1,2	0,7
<i>Médiane</i>	50,0	7,2	2,1
<i>Minimum</i>	28,0	4,5	1,4
<i>Maximum</i>	61,7	8,5	2,8

Tableau 12. Points d'amélioration des scores fonctionnels pour les avis suffisants

Concernant les deux avis insuffisants :

- Un seul présentait des données globales de reprise du cotyle, c'est-à-dire quelle que soit la cause à 0,8% ;
- Aucun n'avait de données de reprise sur une des causes possibles (descellement aseptique ou luxation) ;

- Un comportait la description d'un score fonctionnel (score HHS) mais les résultats sur ce score n'étaient pas disponibles ;
- Un des deux comportait une étude pour laquelle un questionnaire de satisfaction était prévu mais les résultats de ce score n'étaient pas rapportés (score OXFORD-12).

Amélioration du service attendu

Concernant l'avis ayant obtenu un ASA IV, les critères de jugement présents dans ces deux études étaient le taux de reprise toute cause (1.3 ± 0.4 % en moyenne dans les 2 études), le taux de reprise pour descellement aseptique (0%), le taux de luxation (0%), le taux d'usure ($0,0342 \pm 0,0213$ mm/an après mesure radiologique sur 131 patients pendant durée de 2 à 5 ans) et les scores fonctionnels (amélioration du score HHS de 56.7 point, les données d'amélioration du score de WOMAC n'étaient pas rapportées). Cependant, aucune donnée de qualité de vie n'était rapportée. Cet avis ayant obtenu une ASA IV était le seul pour lequel un taux d'usure exploitable était disponible.

III.3.1.3.2. Impact des données non spécifiques sur l'avis de la CNEDIMTS

La figure 31 représente le type de données recueillies décrites dans les avis ne renseignant aucune étude clinique spécifique fournie par l'industriel demandeur.

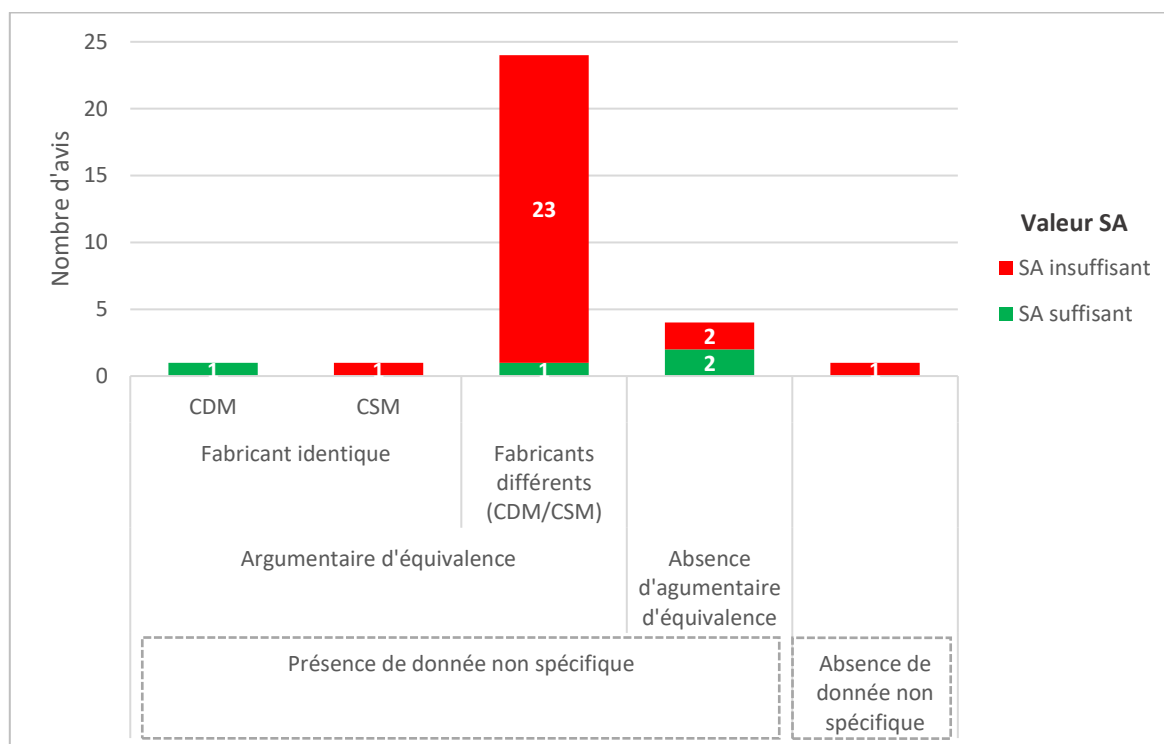


Figure 31. Valeur du SA et types de données parmi les avis sans études spécifiques

Un avis avait obtenu un SA insuffisant dans lequel aucune donnée non spécifique n'était décrite. Il s'agit du cotyle NOVAE STICK, version cimentée d'un CDM avec insert en polyéthylène conventionnel de diamètre interne supérieur à 28 mm pour lequel aucune donnée clinique n'était présente (seule des données cliniques concernant le CDM avec insert en polyéthylène conventionnel de diamètre interne inférieur ou égal à 28 mm étaient rapportées).

Concernant les 4 cotyles ayant obtenu un SA suffisant sans présenter d'étude clinique spécifique à leur cotyle, la commission a accepté l'extrapolation des données cliniques présentées :

- Pour deux d'entre eux, il s'agissait d'extrapoler les données de la version sans ciment à une version cimentée ;
- Dans un cas, il s'agissait d'extrapoler les données d'une version antérieure d'un cotyle sans ciment à une nouvelle génération du même fabricant (extension de gamme) ;
- Dans le dernier cas, l'extrapolation des données relatives à la version de fixation du cotyle sans ciment (press-fit) a été réalisée pour l'évaluation du même cotyle avec un ancrage renforcé par des plots de fixation.

Pour les 4 avis ayant obtenu un SA suffisant, l'ASA octroyée était une ASA V.

III.3.1.4. Demande de données complémentaires

Pour les CDM ayant obtenu un avis suffisant, leur inscription sur la LPPR en nom de marque était octroyée pour une durée de 5 ans dans les indications envisagées par la commission en 2014 :

- Arthroplastie de première intention chez les patients ayant un risque de luxation ;
- Arthroplastie de reprise dans les cas de luxations itératives et chez les patients ayant un risque de luxation élevée.

Les comparateurs retenus étaient les CSM avec insert en polyéthylène conventionnels.

Dans tous les cas, au vu du faible niveau de preuve que constituaient les données disponibles pour ces cotyles lors de cette première évaluation pour une inscription sur la LPPR sous nom de marque, la commission a demandé la mise en place d'une étude post-inscription (EPI) formulée à l'identique pour tous les cotyles inscrits. Ces exigences en matière de données qui seront attendues pour la prochaine évaluation en vue du renouvellement d'inscription de ces cotyles étaient celles définies par la CNEDiMTS le 18 novembre 2014, à savoir le recueil des données relatives au taux de luxation (intra- et extra-prothétique) et à la survie à long terme de ces implants (distinguant la reprise quelle que soit la cause et la reprise pour descellement aseptique). En effet, en raison des nombreuses données manquantes dans les avis, des données complémentaires sur l'évaluation de la survie à long terme, le taux de luxation et le descellement aseptique des patients implantés par ces CDM restaient nécessaires.

III.3.2. Parallélisme avec les exigences cliniques renforcées du règlement européen

III.3.2.1. Évaluation et investigations cliniques

Pour la mise sur le marché d'un produit, le règlement exige des données cliniques relatives au dispositif concerné apportant une preuve scientifique suffisante, y compris la démonstration d'un bénéfice clinique. Les alternatives thérapeutiques devraient être prises en considération. Des investigations cliniques sont nécessaires pour les DM de classe III et DMI, et elles doivent permettre d'établir et de vérifier le bénéfice clinique et la sécurité d'un dispositif.

- **Projection supposée du Règlement 2017/745**

Les CDM sont des DM de classe III. Dès lors, pour de nouveaux produits de ce type, et sans préjuger du niveau d'exigence en termes de qualité des données, sur la seule existence d'études cliniques spécifiques, alors **56% (40/71)** d'entre eux pourraient être commercialisés selon le règlement (cf Figure 26. Valeur du SA et études spécifiques).

Le bénéfice clinique attendu pour un CDM pourrait être vérifié par un faible taux de reprise, de luxation et une moindre usure au vu des avis d'experts consultés pour le remboursement. En considérant comme critère de « bénéfice clinique », la présence d'au moins un de ces critères de jugement, alors **95% (38/40)** des avis ayant fourni des études cliniques obtiendraient le marquage CE selon le règlement (un avis ayant obtenu un SA suffisant et un autre un SA insuffisant n'avaient aucune donnée sur les reprises d'implants).

Comme les alternatives disponibles devraient également être prises en compte pour l'évaluation clinique selon le règlement, à titre informatif, **25% (10/40)** des avis avec des données cliniques spécifiques avaient un groupe comparateur (cf Figure 29. Études comparatives et ASA obtenus).

- **Conclusion de la CNEDiMITS**

La CNEDiMITS a finalement émis un avis favorable au remboursement pour 59% (42/71) des dossiers, **53% (38/71)** étaient fondés sur des données cliniques spécifiques et **6% (4/71)** n'en avaient pas comme l'illustre la Figure 26 et selon le rationnel décrit précédemment. En revanche, **3% (2/71)** possédaient des données cliniques spécifiques et n'ont pas obtenu de SA suffisant car leurs résultats étaient préliminaires et très limités.

D'après l'évaluation de la CNEDiMITS, deux avis parmi les quarante ayant des données spécifiques ne présentaient aucune donnée de reprise mais seulement des données cliniques issues de scores fonctionnels et un sur deux a obtenu un SA suffisant. Finalement, **92,5% (37/40)** des avis avec étude clinique spécifique avaient au moins un critère de jugement de

reprise et ont obtenu un SA suffisant. La méthodologie des études n'était pas uniforme comme l'illustre la Figure 28, aucune étude interventionnelle, randomisée contrôlée n'était présente et seulement 25% (10/40) des études spécifiques étaient comparatives.

Compte tenu de la prise en compte d'alternatives thérapeutiques existantes (les CSM), la commission a conclu à une absence d'amélioration du service attendu (ASA V) par rapport aux CSM pour 93% (28/30) des dossiers qui n'avaient aucune donnée comparative (les 2 autres dossiers sans études comparatives ayant obtenu un SA insuffisant). Tous les avis ayant des données comparatives ont obtenu un SA suffisant et une ASA V (90%) ou une ASA IV (10%) par rapport aux CSM comme l'illustre la Figure 29.

Pour toutes ces raisons, ainsi que les limites dans l'évaluation et la reconnaissance de l'intérêt voire d'une supériorité du concept de double mobilité, la CNEDiMTS a demandé des données complémentaires pour le renouvellement d'inscription des CDM sur la LPPR.

III.3.2.2. Recours à l'équivalence

D'après le règlement, le recours à l'équivalence n'est possible que si le cotyle « équivalent » provient du même fabricant ou si les deux fabricants ont conclu un accord pour l'accès à la documentation technique du fabricant commercialisant le cotyle « équivalent ». Ainsi, pour obtenir un marquage CE selon le Règlement 2017/745, il faudrait :

- Que les fabricants soient identiques ou qu'un accord soit conclu et ;
- Qu'il n'y ait pas de différence cliniquement significative en ce qui concerne la sécurité et les performances cliniques des dispositifs comparés (condition requise pour que les caractéristiques techniques des dispositifs soient similaires).

- **Projection supposée du Règlement 2017/745**

Les dossiers concernant des DM originaux sans argumentaire d'équivalence et ne présentant aucune donnée clinique spécifique ne passeraient pas la « barrière » du nouveau règlement soit 7% (5/71) dans le cas des CDM (cf Figure 31). Pour l'obtention du marquage CE selon le règlement, si aucune étude clinique spécifique n'était réalisée avec le dispositif évalué et dans le cas où aucun accord ne serait conclu avec un autre fabricant, le dispositif devrait comporter un argumentaire d'équivalence le comparant à un autre CDM issu du même fabricant à condition que l'impact clinique des différences techniques soit argumenté. Ainsi, parmi les cotyles pour lesquels aucune étude spécifique n'a été fournie, 3,2% (1/31) pourraient obtenir un marquage CE selon le règlement (en considérant que l'impact clinique des différences techniques était argumenté) (cf Figure 31). Si l'impact clinique des différences techniques n'était pas démontré, aucun avis avec argumentaire d'équivalence ne passerait la barrière du nouveau règlement.

- **Conclusions de la CNEDiMTS**

Selon les données présentées dans la Figure 31, 12,9% (4/31) des cotyles n'ayant aucune étude spécifique étaient éligibles au remboursement grâce à l'extrapolation de données cliniques de versions techniquement très proches des CDM évalués. Parmi ces 4 cotyles, seulement un présentait un argumentaire d'équivalence le comparant à un CDM issu du même fabricant et pour les 3 autres, la comparaison technique a été faite par les membres de la commission sans la présence d'argumentaire d'équivalence expliquant cela. Dans tous les cas, l'impact clinique des différences techniques entre les CDM comparés n'était pas démontré.

III.3.2.3. Surveillance post-commercialisation

Une évaluation clinique doit être effectuée tout le long du cycle de vie du dispositif dans le cadre du suivi clinique après commercialisation (SCAC). De plus, un système de surveillance après commercialisation intégré dans le PSUR annuel pour les DMI et DM de classe III doit permettre de collecter et d'analyser les données pertinentes sur la qualité, la performance et la sécurité d'un dispositif durant toute sa durée de vie.

- **Projection supposée du Règlement 2017/745**

Dans le cadre du SCAC, une étude clinique post-commercialisation serait élaborée avant l'obtention du marquage CE et la mise en place d'un PSUR annuel, une fois le marquage CE obtenu, permettrait de vérifier les données de sécurité, de performance et de qualité concernant le dispositif.

- **Conclusions de la CNEDiMTS**

La CNEDiMTS prend en compte les données de matériovigilance. Cela figure dans la trame du dossier que doivent déposer les industriels. Elle attend des industriels que les données de matériovigilance sur les cinq dernières années lui soient fournies.

Au-delà des seules données issues de la vigilance sur ce type d'implants largement diffusés, au regard du niveau de preuve global apporté plus de 10 ans après l'évaluation conduite en 2007 à l'issue de laquelle la commission a incité au recueil de données permettant d'évaluer l'intérêt spécifique de chaque cotyle proposé. En effet, pour tous les cotyles pour lesquels un SA suffisant a été octroyé, la commission a demandé la mise en place d'une EPI exigeant le recueil de données supplémentaires relatives aux luxations et à la survie des implants à long terme. Charge désormais aux industriels concernés de mettre en place l'étude permettant d'apporter ces éléments.

Le tableau 13 synthétise cette mise en parallèle entre le règlement européen et l'évaluation clinique de la CNEDiMTS. Ce n'est évidemment qu'une projection théorique, la commission ayant eu à gérer un historique long sur l'évaluation de ces cotyles avec des industriels qui n'avaient, de toute évidence, pas anticipé le recueil des données nécessaires pour l'inscription sous nom de marque.

Type de données	Nombre d'avis (n)	Projection supposée : avis en faveur d'un marquage CE selon le règlement	Conclusions de la CNEDiMTS : avis ayant obtenu un SA suffisant
Evaluation et investigation clinique			
Etudes cliniques spécifiques : présence	Totalité des avis : n=71	56% (40/71)	53% (38/71)
Bénéfice clinique : présence d'au moins un critère de jugement de reprise / luxation	Avis avec études cliniques spécifiques : n=40	95% (38/40)	92.5% (37/40)
Alternatives thérapeutiques : prise en compte (études comparatives)	Avis avec études cliniques spécifiques : n=40	À titre informatif : 25% (10/40) avaient des études comparatives. La présence d'études comparative influencerait probablement juste la place du DM dans la stratégie thérapeutique.	95% (38/40) ont obtenu un SA suffisant
	Avis avec études comparative n=10	Permet de situer le dispositif dans la stratégie thérapeutique au regard de ses alternatives thérapeutiques	90% (9/10) ont obtenu une ASA V versus CSM 10% (1/10) a obtenu une ASA IV versus CSM
Argumentaire d'équivalence			
Comparaison à un autre CDM issu du même fabricant (<i>si aucun accord conclu entre les fabricants et que l'impact clinique des différences techniques entre les cotyles était démontré</i>)	Avis sans étude clinique spécifique n=31	3.2% (1/31)	12.9% (4/31)
Impact clinique des différences non démontré	Avis avec argumentaire d'équivalence n=26	0% (0/26)	7,7% (2/26)
Surveillance post commercialisation			
Suivi clinique après commercialisation	Avis ayant obtenu un SA suffisant n=42	SCAC	Demande d'une EPI
Données de matériovigilance	Tous les avis n=71	PSUR tous les ans	Données de matériovigilance collectées sur les 5 dernières années

Tableau 13. Récapitulatif du parallélisme de l'évaluation de la CNEDiMTS avec les évolutions en matière d'évaluation cliniques du règlement européen

III.4. Discussion, limites et perspectives

Les résultats de cette étude montrent que l'évaluation des cotyles à double mobilité par la CNEDiMTS en vue de leur remboursement semble déjà en accord avec les exigences du règlement européen en matière d'évaluation clinique. En d'autres termes, l'évaluation des CDM par la CNEDiMTS peut permettre de préfigurer les exigences cliniques demandées par le nouveau règlement européen permettant la commercialisation du produit dans l'UE. Bien entendu, pour cette catégorie de produits, la commission a dû gérer une situation de sous-évaluation préexistante et une diffusion large de ces cotyles. Elle a considérablement abaissé son niveau d'exigence au niveau de base de la preuve clinique disponible sur cette catégorie d'implants, compte tenu du contexte chronologique dans lequel s'est inscrite cette évaluation. Dans un tel scénario, on peut imaginer l'importance d'une mise en place effective de l'EPI demandée.

III.4.1. Discussion

III.4.1.1. Des données cliniques de faible niveau de preuve

Dans cette analyse rétrospective conduite sur les 5 dernières années, un peu plus de la moitié des avis comportait en moyenne deux études cliniques spécifiques et l'autre moitié n'en présentait aucune ; cette répartition des études est donc très hétérogène.

La quasi-totalité des avis sans donnée clinique spécifique à leur cotyle fournissait près de dix études cliniques en moyenne portant sur des cotyles concurrents. De plus, la majorité présentait un argumentaire d'équivalence le comparant à près de quatre cotyles en moyenne sans démontrer l'impact clinique des différences techniques rapportées. Cela nous permet de souligner la faiblesse du rationnel utilisé pour ce principe d'équivalence. Il est étonnant qu'un industriel soutienne un argumentaire d'équivalence technique pour un cotyle par rapport à plusieurs autres, eux-mêmes différents entre eux.

La qualité des études pose également questions. La CNEDiMTS a souligné les limites des données disponibles dans chacun de ses avis. On remarque que plus d'un tiers des études n'étaient pas publiées au moment du dépôt de dossier. Si la non-publication d'une étude est admise pour des travaux récents, la proportion d'études non publiées relevée sur cette thématique est assez conséquente. Compte-tenu du nombre moyen d'années de commercialisation des CDM de huit ans environ, on pourrait penser que la plupart des études soient publiées dans une revue scientifique. Ce constat reflète la faible qualité de ces données, entachées de nombreux biais et limites d'interprétation, constituant un frein majeur à leur publication.

Les effectifs des études étaient faibles par rapport au nombre moyen d'années de commercialisation et au nombre d'unités vendues rapportées. Par ailleurs, un véritable problème concernant les perdus de vue a contribué à diminuer les effectifs réellement analysés dans les études. Le calcul des résultats des critères de jugement n'était pas reproductible dans les études car dans certains cas, les effectifs sur lesquels ces critères étaient calculés dans les avis prenaient en compte les perdus de vue et décès mais dans la plupart du temps ce n'était pas le cas.

De plus, dans près d'un tiers des études, les résultats n'étaient pas différenciés entre plusieurs CDM, ce qui ne permettait pas de réaliser une évaluation individuelle de ces différents cotyles.

Les données spécifiques étaient composées d'études observationnelles avec une proportion importante d'études de cohorte suivies par des séries de cas et peu de données issues de registres. Plus de la moitié des études étaient rétrospectives contre un tiers d'études ayant inclus prospectivement les patients. Par ailleurs, peu d'études comparatives étaient dénombrées, la majorité d'entre-elles ayant pour comparateur des cotyles standard (simple mobilité), comparateur préconisé par la CNEDiMTS en 2014. Aucune étude interventionnelle n'a été rapportée dans les dossiers (et par conséquent, aucune étude contrôlée randomisée), alors que selon la gradation des recommandations de bonne pratique fondée sur le niveau de preuve scientifique de la littérature de la HAS en 2013, l'étude randomisée comparative constitue le plus haut niveau de preuve scientifique (128).

Ce constat, sur une catégorie de produits pour laquelle le besoin de données cliniques de qualité a été mis en lumière par la CNEDiMTS depuis 2007, illustre le retard à l'évaluation de certains DM, pourtant largement diffusés, rendant délicate la validation de leur intérêt et limitant toute valorisation par rapport à l'arsenal disponible. Dans leur rapport de 2015, l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS) et l'Inspection générale des finances (IGF) constataient également la faible qualité des études cliniques soumises à la HAS pour les DM, comparées à celles présentées pour les médicaments, ce qui rendait plus difficile l'évaluation des dispositifs (129).

III.4.1.2. Une évaluation clinique contrainte de s'adapter aux données apportées

L'arbitrage de la CNEDiMTS sur la présence de ces données est assez net puisque qu'elle a accordé un avis favorable pour la quasi-totalité des cotyles pour lesquels des données cliniques spécifiques étaient rapportées, et un avis défavorable pour ceux qui ne reposaient sur aucune étude spécifique. La présence de données spécifiques était donc clairement en faveur d'un remboursement. En revanche, pour cette thématique, le nombre d'études cliniques spécifiques par dossier n'avait pas d'influence sur le SA à partir du moment où des données cliniques étaient présentes.

La plupart des études soumises ayant conduit à un SA suffisant étaient des cohortes, publiées, non comparatives, multicentriques et rétrospectives. La CNEDiMTS a dû adapter son niveau d'exigence aux études cliniques fournies, qui étaient pour la grande majorité des études de faible niveau de preuve scientifique et de faible qualité méthodologique.

Les critères de jugement attendus par la CNEDiMTS n'étaient pas systématiquement retrouvés dans les études et la quasi-totalité des cotyles présentant au moins un de ces critères avaient obtenu un SA suffisant. La valeur quantitative de ces critères était variable et ne semblait pas influencer le vote de la CNEDiMTS.

Par ailleurs, la rareté des études cliniques comparatives de bonne qualité n'a permis aucune valorisation des cotyles évalués en termes d'ASA pour la quasi-totalité des cotyles ayant obtenu un SA suffisant. Les cotyles pour lesquels des études comparatives ont été fournies n'ont pas été valorisés bien que dans la majorité des cas, les taux de reprise et luxation concernant les CDM étaient plus faibles que ceux des CSM. Cela s'explique par la qualité des études qui ne permettait pas de valoriser ce résultat compte tenu des nombreux biais et limites méthodologiques. Les raisons ayant poussé la commission à octroyer une ASA IV par rapport aux cotyles standard semblaient être la présence de données d'usure propre au CDM évalué en plus de la présence d'une étude comparative démontrant un taux de reprise toute cause du CDM plus faible par rapport au CSM.

De l'analyse décrite en amont, on comprend que la commission a examiné chaque dossier en tenant compte de faisceaux d'arguments l'ayant conduit à se prononcer. Elle a exprimé ses attentes en termes de données cliniques dans ses avis antérieurs (2007 et 2014). En pratique, pour l'évaluation de chacun des dossiers, elle a jugé les données qui lui étaient apportées au regard de la méthodologie des études (stratégie de recueil, monocentrique / multicentrique, sélection des patients, effectifs des études, durée de suivi...) et de l'exhaustivité des résultats qui lui étaient fournis. Cependant, la commission n'a pas fixé de seuil de « décision » ou d'exigences *à priori* concernant le nombre de patients nécessaires et le recul clinique disponible. Les résultats, notamment en termes de survie de l'implant, ont ainsi été appréciés au cas par cas. En pratique, trois « critères » étaient constatés dans les avis suffisants : la présence d'études cliniques, une durée moyenne de suivi des patients supérieure à 6 mois et la présence des critères de jugement demandés par la commission en 2014.

Par ailleurs, la CNEDiMTS a été favorable au remboursement de quelques CDM fondés seulement sur des données non spécifiques en raison d'extrapolation d'études cliniques réalisées sur leur version non cimentée, sur la gamme antérieure ou sur un dessin différent de cotyle issu du même fabricant. Il est étonnant que dans ces cas-là, un argumentaire

d'équivalence n'ait pas été systématiquement fourni pour pouvoir comparer les différences techniques, biologiques et cliniques entre les deux cotyles.

Face à la pauvreté des données cliniques disponibles, et ce malgré leur place importante dans les pratiques chirurgicales actuelles, la commission a fortement dû abaisser son niveau d'exigence pour cette première étape d'évaluation des CDM. Elle a établi un rationnel au cas par cas en tenant compte du contexte et, par conséquent, a dû demander des données complémentaires sur le taux de reprise qui conditionneront le renouvellement d'inscription de ces cotyles.

III.4.1.3. Convergence des exigences cliniques attendues par le règlement et pour le remboursement des DMI

L'arrivée du règlement européen devrait faire converger progressivement les exigences pour la mise sur le marché des DM avec celles existantes en France pour l'accès au remboursement des dispositifs éligibles à la LPPR.

III.4.1.3.1. Renforcement des données cliniques

Au regard du faible niveau de preuve global fourni pour les CDM et de la fréquence des critères de jugement apportés depuis presque 10 ans après l'évaluation conduite en 2007 par la CEPP (Commission d'Évaluation des Produits et Prestations, ex-CNEDiMTS), la commission a demandé la mise en place d'une EPI pour tous les cotyles pour lesquels un SA suffisant a été octroyé. On peut s'étonner que, sur des technologies qui sont annoncées comme apportant une réponse aux problèmes des CSM chez certains patients, les industriels du secteur n'aient pas construit une stratégie pour les valoriser. En effet, les industriels n'étaient pas dans une démarche de valorisation.

D'après le Règlement 2017/745, l'obligation de conduire des investigations cliniques sur les dispositifs de haut risque (DMI et DM de classe III) pour l'obtention du marquage CE (évaluation initiale), devrait permettre une amélioration des preuves scientifiques pour l'évaluation clinique des demandes de remboursement par la CNEDiMTS. Cependant, cette obligation ne s'appliquera pas aux DMI et DM de classe III ayant été mis sur le marché conformément aux directives 90/385/CEE et 93/42/CEE et pour lesquels l'évaluation clinique :

- Est fondée sur des données cliniques suffisantes et,
- Est conforme à la spécification commune applicable pour ce type de DM lorsqu'il en existe.

Cette condition devra s'appliquer à de nombreux DM et aux CDM déjà marqués CE selon les directives. À ce jour, aucune spécification commune aux CDM existe et la notion de données cliniques suffisantes du règlement reste large mais nous indique clairement la présence de ces données pour l'octroi du marquage CE.

L'état des lieux de ce niveau de preuve apporté dans l'évaluation de la CNEDiMTS établit également le constat d'un niveau d'exigence potentiellement insuffisant demandé par le règlement européen. Au-delà de l'amélioration des exigences cliniques du règlement par rapport aux directives actuelles, dans un cas comme celui des CDM, la CNEDiMTS pourrait renforcer son évaluation après cette étape d'évaluation, en introduisant des critères plus exigeants que la seule présence de données cliniques spécifiques. Par exemple, établir dès le départ un seuil d'acceptation sur les reprises/luxations, des effectifs d'étude et une durée minimum de suivi des patients pourrait permettre de garantir un niveau de résultats pour les patients. On comprend que ces paramètres pourraient être déterminants lors de la réévaluation de ces produits pour l'EPI demandée.

III.4.1.3.2. Recours limité à l'équivalence

Cette étude montre un recours répandu à la démarche d'équivalence dans les pratiques des industriels jusque-là. Les argumentaires fournis n'ont pas été retenus par la commission, l'impact clinique des différences par rapport à un autre, voire le plus souvent par rapport à plusieurs autres cotyles eux-mêmes très différents, n'étant pas étayé. Selon le règlement, l'équivalence d'un produit a l'obligation d'être démontrée en tout point en se fondant sur la documentation technique du produit auquel il souhaitera démontrer son équivalence. De plus, le règlement autorise le recours à l'équivalence avec un dispositif issu du même fabricant ou d'un fabricant différent seulement si l'accès à toute la documentation technique du dispositif « concurrent » est possible. Cela devrait limiter l'accès rapide d'un « équivalent » d'une industrie à une autre, à moins d'avoir des fusions d'entreprises ou des rachats entre elles permettant cet accès. Le recours à l'équivalence sera donc certainement restreint par le marquage CE au profit de données cliniques originales et cela montre que les exigences attendues en France pour le remboursement depuis plusieurs années peuvent avoir préparé certains industriels du secteur.

III.4.1.3.3. Démarche d'accompagnement : la procédure de consultation

D'après le nouveau règlement, pour certains DM de classe III implantables et certains DM de classe IIb, l'organisme notifié (ON) ou le fabricant a la possibilité de solliciter des groupes d'experts pour réaliser une évaluation renforcée des DM. Ce processus appelé également le *scrutiny process*, est une étape supplémentaire à la démarche standard du marquage CE. Cette procédure de consultation ne sera possible que pour les CDM non commercialisés et ne résultant pas d'une modification d'un DM déjà commercialisé par le même fabricant car elle ne peut pas intervenir dans le cas d'un renouvellement de marquage CE et d'évolution du DM par le même fabricant. Cependant, pour de nouveau DM, elle entraînera certainement un partage des modalités d'évaluation au niveau européen car le panel d'experts permet de

mettre en commun plusieurs expertises. Dans le cadre de l'évaluation des technologies de santé, ce partage de connaissances peut s'apparenter aux objectifs du réseau européen EUnetHTA (*European Network for Health Technology Assessment*) qui travaille sur la mise en commun de l'évaluation des technologies de santé à travers les états membres de l'Union Européenne (130).

III.4.1.3.4. Maintien de la mise sur le marché et du remboursement

Nouveau dans l'environnement réglementaire du DM, le suivi clinique après commercialisation (SCAC) intégré dans le suivi après commercialisation, pourrait constituer l'amorce d'une continuité de l'évaluation clinique des DM. Exigé après le marquage CE, le SCAC doit être construit avec un protocole d'étude, comme pour les EPI demandées par la CNEDiMETS, à la différence de la matériovigilance qui implique théoriquement un recueil obligatoire des incidents. Pour le suivi post-marquage CE, la construction d'une méthodologie bien définie par les fabricants est attendue. Des EPI peuvent également être mises en place à la demande de la CNEDiMETS lorsqu'il s'agit de mieux encadrer et suivre la prise en charge des patients. C'est souvent le cas pour les dispositifs innovants pour lesquels on a peu de recul lors de l'évaluation initiale tel que le dispositif MICRA, stimulateur cardiaque implantable simple chambre, implanté par voie percutanée, pour lequel la commission a demandé un suivi prospectif et exhaustif de toutes les implantations, en condition du renouvellement d'inscription (131). C'est justement le cas de l'EPI demandée par la CNEDiMETS pour confirmer l'intérêt clinique des CDM évalués.

III.4.1.4. Articulations entre remboursement et nouveau règlement

S'agissant de DMI, le juste curseur doit être trouvé sur le recul clinique nécessaire pour la mise sur le marché et l'accès au remboursement. Dans certains cas, une étude clinique pourrait suffire à la fois pour le marquage CE et le remboursement. Cela permettrait une mutualisation des ressources et un gain de temps pour les fabricants (comme pour les études réalisées pour les médicaments, utiles à la fois pour l'obtention de l'AMM et l'obtention du remboursement). Réaliser une seule étude et en extraire des résultats intermédiaires planifiés dans le protocole d'étude pour le marquage CE ou effectuer une analyse en sous-groupes prévue au protocole pour la demande de remboursement, pourraient également constituer des options intéressantes dans la mutualisation des ressources. Une seconde étude pour le remboursement serait susceptible de compléter celle nécessaire à l'obtention du marquage CE si celle-ci ne suffit pas, dans deux principales situations :

- Lorsque l'objectif est de montrer qu'un DM est supérieur aux autres pour avoir un tarif de remboursement supérieur ;

- Dans le cas où une étude doit être adaptée à la France car les stratégies thérapeutiques des pathologies peuvent différer selon les pays.

Une réelle difficulté dans la mutualisation des études pour la mise sur le marché et le remboursement réside dans le fait que chaque pays peut avoir des pratiques différentes, que ce soit dans leur stratégie thérapeutique ou dans leur mode d'évaluation pour le remboursement des produits de santé. Cette notion est à prendre en compte lors de la réalisation d'une étude clinique.

Par ailleurs, un allongement des délais sera sûrement inévitable pour l'obtention du nouveau marquage CE mais cela constituera certainement un investissement à long terme pour les patients (efficacité et sécurité prouvée) et les industriels. Les délais de traitement des dossiers probablement allongés en amont du marquage CE (lié notamment à la surcharge de travail des ON s'il en persiste de moins en moins), seront sûrement diminués pour le remboursement.

L'anticipation des exigences est cruciale pour les industriels afin d'optimiser leur développement clinique. Pour les accompagner dans la mise en œuvre de leur évaluation clinique, la HAS met en place des rencontres précoces qui visent à échanger sur un projet d'étude clinique (132). L'objectif est de permettre aux entreprises de bénéficier de l'expertise de la HAS, de méthodologistes et de cliniciens avant la mise en œuvre de leur programme de développement clinique. Ce type d'échanges peut encourager les industriels à optimiser le protocole clinique de l'étude projetée. Les industriels ont ainsi plutôt intérêt à solliciter une rencontre précoce en amont du marquage CE pour bénéficier d'une expertise sur l'étude y compris si celle-ci est utile pour la mise sur le marché du dispositif. Le règlement prévoyant lui aussi un possible recours à un panel d'experts pour aider le fabricant dans sa démarche d'évaluation clinique, ces deux modes d'accompagnement (HAS et panel d'experts européens) pourraient devenir complémentaires et une articulation entre les deux ne paraîtrait pas incompatible. Sur le volet du suivi post-commercialisation, le SCAC envisagé par la nouvelle réglementation et les EPI prévues pour le renouvellement du remboursement, pourraient là encore être mutualisés.

Par conséquent, les nombreuses améliorations en matière d'évaluation clinique introduites par le règlement européen devraient permettre aux industriels de construire une stratégie de développement clinique anticipant à la fois les exigences de mise sur le marché et celles pour le remboursement.

III.4.1.5. Des mesures nationales pour améliorer l'évaluation des DM

En attendant l'augmentation des exigences cliniques réglementaires, cette étude sur les cotyles illustre bien la nécessité d'un renforcement des mesures nationales visant à mieux

évaluer ce qui rentre dans le périmètre remboursable, qu'il s'agisse d'un financement individualisé ou non. La nouvelle réglementation européenne devrait permettre de constituer une barrière plus sélective à l'accès au marché en France, des dispositifs non évalués par la CNEDiMTS. En effet, le périmètre d'évaluation de la CNEDiMTS étant lié aux modalités de financement des DM, elle n'évalue, de fait, pas tous les DM. Ces problématiques d'évaluation et d'identification des DM ont conduit le ministère des solidarités et de la santé en lien avec l'ANSM, la HAS et la CNAM, à mettre en œuvre récemment trois grands axes d'action ayant pour objectif de garantir la sécurité et l'efficacité des DM : le premier vise à renforcer l'évaluation et l'encadrement des pratiques de pose des DM les plus à risque, le deuxième à garantir une meilleure traçabilité des DMI dans les établissements de santé et le troisième permettrait d'étendre les exigences en matière de transparence et de lien d'intérêt (133).

III.4.1.5.1. Renforcement de l'évaluation des DM les plus à risque

Les mécanismes européens étant actuellement en cours d'amélioration, le rôle de l'évaluation des DM en vue de leur remboursement en France semble être un levier mobilisable pour permettre de modifier des points clés dans l'évaluation des DM. Après obtention du marquage CE, les deux grands groupes de dispositifs étant à disposition des patients en France, sans faire l'objet d'évaluation par la CNEDiMTS sont :

- Les DM financés directement *via* les GHS à l'hôpital ;
- Les DM inscrits sur une ligne générique et financés directement par l'Assurance maladie.

Des solutions ont été entreprises pour pouvoir s'assurer de la sécurité et l'efficacité de ces dispositifs après obtention du marquage CE, avec la création de la liste positive dite « intra-GHS ». Cette liste définit des catégories homogènes de DM devant impérativement faire l'objet d'une évaluation par la CNEDiMTS, pour leur autorisation d'achat par les établissements de santé. Récemment, cinq nouvelles catégories homogènes de produits ont été rajoutées dans la liste des produits à évaluer en intra-GHS à travers l'arrêté du 22 février 2019 du CSS (25).

Le ministère prévoit également un encadrement de la pose des DM dans les établissements de santé dès que cela sera nécessaire et comme c'est le cas par exemple pour la pose de prothèses vaginales dans le traitement du prolapsus et de l'incontinence urinaire. Cette disposition devrait permettre d'améliorer la sécurité des DM considérés « à risque » et financés à travers les GHS. Cependant, cette extension des catégories homogènes de produits de santé sur la liste dite « intra-GHS » ne règle pas le problème de tous les autres DM à risque non-présents sur cette liste, ayant obtenu un SA insuffisant par la CNEDiMTS et tout de même achetés par les hôpitaux (comme certains dispositifs d'assistance circulatoire mécanique électrique percutanée ventriculaire). Cela n'apporte également pas la solution pour des dispositifs encore jamais évalués par la HAS et tout de même utilisés à l'hôpital tels que

les cathéters de thromboaspiration périphérique, certaines techniques de thermo-ablation de lésions tumorales par radiofréquence et microondes, etc. En effet, à la différence de la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités pour les médicaments, l'inscription sur la liste positive intra-GHS n'est pas une condition obligatoire pour l'utilisation des DM dans les établissements de santé puisqu'elle s'applique seulement pour quelques catégories de DM déjà utilisés dans les établissements de santé (134).

Concernant les DM éligibles à la LPPR, ceux directement inscrits sur ligne générique ne font également pas l'objet d'une évaluation individuelle par la HAS. De ce fait, la « description générique renforcée » a été créée dans l'objectif de permettre un meilleur contrôle du remboursement et une traçabilité plus efficace des DM considérés « sensibles » et actuellement inscrits sur description générique. Ce mode d'inscription comporte une déclaration de conformité aux spécifications techniques auprès de l'ANSM qui doit désigner un organisme compétent capable de vérifier et d'attester que le DM répond bien aux spécifications techniques de la description générique renforcée. Or, à ce jour, aucun organisme compétent n'a été désigné par l'ANSM pour vérifier les spécifications techniques des catégories de DM afin de permettre leur inscription sur cette description générique renforcée et donc aucun DM n'a été inscrit. Le système de mise en œuvre de ce mode d'inscription n'est donc pas opérationnel.

III.4.1.5.2. Une meilleure traçabilité des DMI pour un suivi clinique optimisé

D'autres problèmes se posent quant à l'identification des DM inscrits sur chaque ligne générique notamment lorsqu'il s'agit de pouvoir les suivre par dénomination commerciale. L'ensemble des industriels doivent déclarer à l'ANSM tous les produits qu'ils commercialisent et doivent préciser pour chaque produit, le code correspondant à l'inscription sur la LPPR comme le précise le décret n°2010-247 du 10 mars 2010 (135). Cependant, l'exemple des CDM nous confirme qu'il est impossible d'identifier les DM par leur dénomination commerciale avec des codes LPPR pour les DM inscrits sous description générique, et cela pose des problèmes de surveillance et de vigilance des dispositifs sur le marché. Afin de pouvoir analyser plus finement l'évolution de ces DM inscrits sous description générique, l'article L.165-5-1 du CSS a intégré l'obligation de disposer d'un code permettant « *une identification individuelle de chacun de ces produits et prestations et de son fabricant ou distributeur* » (136).

Le nouveau règlement européen pourra également pallier ce problème d'identification individuelle avec la mise en place du système d'identification unique des dispositifs, l'IUD, lors de la mise sur le marché des DM, lequel devra être stocké dans une base de données commune aux états membres, la base EUDAMED. Cependant, l'intégration de ces deux systèmes dans l'écosystème actuel n'est pas sans crainte compte tenu des délais courts, des

systèmes d'informations actuels non adaptés au format de l'IUD et des craintes sur la coexistence d'EUDAMED avec les bases de données existantes (137). En attendant, la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) a publié le 27 mars 2019, une circulaire relative à la traçabilité des DMI dans les établissements de santé et aux outils d'autoévaluation et d'accompagnement disponible, dans un objectif de renforcement du management de la qualité et de la vigilance des DMI (138).

III.4.2. Limites de l'étude

Le Règlement européen 2017/745 est en application depuis trop peu de temps pour pouvoir avoir des exemples pratiques du renforcement des exigences concernant l'évaluation clinique. Les résultats de cette étude ne sont fondés que sur le texte réglementaire et aucune visibilité n'est disponible sur les exigences précises qui seront requises en termes d'études cliniques.

Aucun des cotyles ayant été soumis à la HAS n'avait eu le marquage CE selon la procédure imposée par le règlement. Ainsi, l'évaluation clinique telle que l'entend le nouveau règlement en comparaison de celle menée par la CNEDiMITS, n'est qu'une projection. De ce fait, la mise en perspective de l'évaluation par la CNEDiMITS avec les exigences cliniques renforcées du règlement est rédigée sous forme d'hypothèses.

Quelques dossiers de CDM étaient en cours d'évaluation jusqu'à la fin de leur prise en charge sous description générique, cette étude n'a donc pas pris en compte la totalité des dossiers déposés à la HAS.

Aucun test statistique de corrélation entre le SA / ASA, les critères méthodologiques et les critères de jugement à partir des dossiers évalués n'a été réalisé car l'échantillon de CDM n'était pas extrapolable à l'ensemble des dispositifs évalués par la CNEDiMITS, que ce soit pour d'autres DM d'orthopédie ou d'autres DMI. En effet, l'évaluation des CDM n'est pas représentative de l'évaluation des autres catégories de dispositifs pour deux raisons :

- La première est qu'il s'agissait de dispositifs déjà inscrits sur la LPPR *via* une description générique, commercialisés pour la plupart depuis longtemps, et qui, lors de leur inscription sur la LPPR sous forme de description générique, n'avaient pas besoin de démontrer leur bénéfice clinique pour être remboursés ;
- La deuxième est que la commission a adapté son niveau d'exigences cliniques face au faible niveau de preuve des données soumises dans les dossiers des fabricants.

La valeur quantitative des résultats sur les critères de jugement a été rapportée malgré de nombreux biais et limites méthodologiques présents dans les études, elle est donc à interpréter avec grande précaution.

Les résultats des critères de jugement demandés par la CNEDiMTS ont été calculés sur les effectifs n'incluant pas les perdus de vue et les décès lorsque cette information était disponible. En effet, cette décision a été prise car la taille de l'effectif était très différente entre le nombre d'inclusions et le nombre de patients réellement analysés. De plus, comme il s'agissait de calculer des critères de jugement de sécurité (taux de reprise/luxation), minimiser les effectifs nous permettait de mettre en évidence un risque plus important pour le patient.

Lorsque l'information n'était pas disponible pour le CDM étudié dans un avis, les résultats des critères de jugement ont été calculés sur des CDM non différenciés entre eux (version à cimenté et sans ciment ou issus de fabricants différent). Cette information restait pertinente car il s'agissait de calculer des taux de reprise sur des CDM. En revanche, elle ne concernait pas seulement le cotyle évalué par la CNEDiMTS et constitue donc un biais dans les résultats.

III.4.3. Ouverture et perspectives

III.4.3.1. Enjeu de développement d'une culture de l'évaluation en vie réelle

La sécurité d'utilisation des DMI est une réelle problématique d'actualité, que ce soit dans son système de mise sur le marché avec le marquage CE ou dans le suivi-post-commercialisation. La récente enquête «Implant Files : un scandale sanitaire mondial sur les implants médicaux» à l'initiative du Consortium international des journalistes d'investigation datant du 21 novembre 2018 et le rapport des deux députés présenté à l'assemblée nationale en mars 2019, soulignent les faiblesses du circuit des DM (139). L'évaluation clinique est donc un sujet majeur pour les DM et de nombreux moyens sont mis en œuvre pour l'améliorer comme certaines sources de données « en vie réelle ».

III.4.3.1.1. Exploitation des données de vie réelles pour le SCAC et les EPI

L'évaluation « en vie réelle » des produits utilise des données pouvant provenir de nombreuses sources telles que des registres, des cohortes de patients, de recueils spécifiques *ad hoc*, de dossiers informatisés de patients, de l'extraction d'informations utilisées pour le remboursement des soins, mais également à l'occasion de multiples activités humaines (objets connectés, applications de santé...). Le SCAC selon la nouvelle réglementation et la mise en œuvre d'EPI demandées par la CNEDiMTS, font appel aux « données de vie réelle » ou « données de vraie vie ».

Ces études observationnelles peuvent permettre de mettre en évidence des effets non repérables dans les essais cliniques lorsque les effectifs sont plus élevés, de mesurer les impacts à plus long terme notamment en matière de sécurité des dispositifs et de confirmer ou infirmer l'efficacité des dispositifs dans des populations réellement exposées au traitement.

Cependant, il faut prendre en compte les nombreux risques de biais de ces études pouvant entacher la validité des résultats. Un travail de la Cochrane Collaboration en 2014 a conclu à une absence de différence entre les essais cliniques et les études observationnelles en terme d'efficacité dans des conditions comparables et avec des méthodologies bien conçue (140). Ainsi, les études « en vie réelle » sont de plus en plus utilisées pour évaluer l'efficacité des produits et prises en compte, à ce titre, par les agences d'évaluation (EMA, FDA, etc.) dont la HAS lorsqu'elle demande des EPI pour confirmer l'efficacité des produits.

De nombreux pays développent des systèmes visant à améliorer le suivi en vie réelle des soins pour les patients tels que les Etats-Unis avec leur projet de big data, CancerLinQ¹², lancé en 2010 par l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) ou le National Cancer Intelligence Network (NCIN) au Royaume-Uni, qui constituent des plateformes numériques analysant et reliant les données issus des dossiers médicaux informatiques des patients atteints de cancer (141,142). Des registres conditionnant le remboursement des produits ont été mis en place en Italie par l'Agence italienne du médicament, l'AIFA (Agenzia italiana des farmaco) pour collecter des données sur un certain nombre de médicaments dont l'efficacité est incertaine et induisant un coût de traitement élevé (143). Par ailleurs, pour les pays nordiques et l'Australie, qui ont une culture du registre exhaustif et des interconnexions possibles entre les différences sources, l'enjeu est de moderniser ces systèmes d'information (144–146). La France fait partie des pays les moins avancés dans la manière dont elle exploite les données électroniques des patients d'après un rapport de l'OCDE paru en janvier 2017 (147).

De plus, on constate en France, une difficulté à garantir une exhaustivité des données récoltées pour des registres sur de larges populations (les PTH concernent des milliers de patients). De nombreuses études de cohortes comportent finalement peu de patients et sont difficilement exploitables. Par exemple, la plupart des études demandées par la CNEDiMTS pour le renouvellement d'inscription d'un dispositif ces dix dernières années (souvent des études de cohortes, descriptives, non comparatives, prospectives) sont encore en cours, abandonnées ou suspendues.

III.4.3.1.2. Quid des études sur les bases médico-administratives ?

Depuis plus de 10 ans, de nombreux schémas d'études réalisées par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM), l'ANSM et la HAS utilisent les bases de données médico-administratives existantes pour la pharmaco-épidémiologie, la surveillance des produits de santé et la mise en œuvre d'actions de gestion des risques et de maîtrise médicalisée. Comme illustré dans le rapport de Dominique Polton sur les données de vie réelle, entre 2007 et 2016, les données issues des bases médico-administratives du SNDS ont été de plus en plus

¹² LinQ: *Learning Intelligence Network for Quality*

exploitées en vue de réaliser des études, des évaluations ou des recherches présentant un intérêt de santé publique (148). En outre, ce type d'étude sur bases de l'Assurance Maladie tend à se développer pour le suivi des produits après leur commercialisation, notamment depuis que l'accès au SNDS est permis à des fins de recherches, d'études ou d'évaluation en santé sur autorisation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) à compter du 1^{er} avril 2017 (décret n°2016-1871 du 26 décembre 2016) (149,150).

L'exploitation de ces bases permet d'obtenir des données exhaustives et homogènes pour les larges populations avec une possibilité de suivi sur des longues périodes sans perdus de vue au cours du suivi. Elles ont un coût moindre car elles utilisent des données déjà enregistrées. Au vu de leurs avantages par rapport aux études menées dans des populations de faibles effectifs et sans possibilité de recul à long terme, des analyses conduites sur ces bases pourraient parfois mieux répondre à certaines EPI demandées par la CNEDiMTS et dans le cadre du SCAC. En effet, la HAS encourage d'avantage le recours à l'utilisation de ces bases de données pour vérifier l'efficacité et la sécurité des produits de santé dans le cadre des demandes d'EPI, notamment avec l'étude conditionnant le renouvellement d'inscription des CDM à partir des données du PMSI comme le mentionne la Lettre n°18 du CNP-SOFCOT (Conseil national professionnel – Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique) datant de mars 2018 (151).

Des évolutions paraissent toutefois nécessaires et certaines sont entreprises. Deux publications de l'ANSM, à propos de plus de 100 000 PTH, réalisées en 2015 et 2017 à partir des données du SNIIRAM chaînées aux données du PMSI, sur les facteurs associés aux révisions des PTH et sur les déterminants de la survie prothétique des PTH en France, ont montré des insuffisances qualitatives des données concernant ces bases nationales (152,153). Des problèmes sont rapportés dans le PMSI tels que l'absence de codage du côté de l'implant, l'absence de diagnostic précis de reprise de prothèse ou encore l'absence de repérage précis des implants sous lignes génériques (code LPPR non individualisé). Ces difficultés ont donc conduit l'ATIH à ajouter une extension au PMSI sur le codage du côté des implants (droit ou gauche) dans la déclinaison des actes professionnels d'arthroplastie dans la CCAM descriptive. Cette information indispensable pour des requêtes concernant l'analyse des reprises d'implants de hanche, a été ajoutée le 1^{er} mars 2017 à la demande de la HAS pour anticiper les utilisations à venir du SNDS à des fins d'EPI (154). Elle devrait ainsi permettre l'exploitation du SNDS en individualisant le côté opéré.

Ces bases médico-administratives ne cessent de s'enrichir depuis leur création et peuvent encore se développer. Néanmoins, le SNDS présente des limites dans le système d'information en ville (absence de données cliniques, paracliniques et de codage des diagnostics) et dans le système hospitalier où ces informations sont souvent éparées,

structurées différemment selon les hôpitaux et insuffisantes pour couvrir tous les besoins d'études sur l'usage des DM.

III.4.3.1.3. Création d'une plateforme d'exploitation des données de santé : le « Health Data Hub »

Les limites à l'exploitation des données du SNDS rencontrées pour la réalisation d'études en vie réelle et la difficulté de mise en œuvre de registre et cohorte, conduisent à nous interroger sur la possibilité de mutualiser ces ressources en utilisant les sources de données médico-administratives afin d'enrichir systématiquement ces registres et cohortes. Les données de santé financées par la solidarité nationale constituent un patrimoine commun mais leur accès n'est pas aisé ni unifié. Fort de ce constat, les pouvoirs publics ont annoncé, en octobre 2018, la création d'un « Health Data Hub », une plateforme nationale d'exploitation des données de santé dans l'objectif d'un partage de ces données au service de la recherche, des professionnels de santé, des citoyens, des industries et de la puissance publique (155). Le projet de cette plateforme nationale piloté par Jean-Marc Aubert, directeur de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES), s'inscrit dans le projet de loi « relatif à l'organisation et à la transformation du système de santé » adopté en première lecture le 22 mars à l'assemblée nationale (156,157). L'idée est de mettre en relation des jeux de données issues de plusieurs sources : données issues du remboursement par l'Assurance Maladie (SNDS), données issues des dossiers médicaux hospitaliers et ambulatoires, données de population issues de cohortes, registres ou encore des données produites par les patients eux-mêmes (issues des objets connectés). Par exemple, la mise en place des Groupements Hospitaliers de Territoire (GHT) en 2016 est l'opportunité d'une convergence des systèmes d'information des établissements de santé concernés. Également, l'opportunité d'exploiter des informations issues de bases existantes telles que le Dossier Médical Partagé (DMP), actuellement en cours de déploiement ou d'autres bases (registres *ad hoc* par exemple) pourrait alimenter le SNDS, car il rassemblera des informations chaînées pour un individu donné. Cette plateforme de données nombreuses, riches et variées, à l'accès simplifié et harmonisé devrait engendrer la collecte des données plus exhaustives dans des délais plus courts et de manière plus lisible (158). Cela permettrait de confirmer l'efficacité thérapeutique et la sécurité des produits de santé dans le contexte de vie des patients pour une population plus large que celle sélectionnée dans le cadre d'un essai clinique, et sur une durée plus longue. Cela devrait probablement favoriser la détection des effets indésirables en particulier à des fins de sécurité sanitaire. Ces objectifs s'inscrivent totalement dans ceux du SCAC, dans le cadre du maintien du marquage CE, et ceux des EPI demandées par la HAS aux industriels.

Le projet du « Health Data Hub » pourrait permettre de répondre à plusieurs objectifs ; mieux maîtriser la circulation des données de santé, la traçabilité, la transparence des produits de santé et de mieux valoriser les données cliniques. Par conséquent, une analyse de l'impact de la plateforme sur l'amélioration de l'évaluation et du suivi clinique des DM en France dans le cadre du nouveau règlement européen pourrait être pertinente.

III.4.3.2. Propositions d'amélioration pour l'évaluation clinique des DMI

Pour conclure ce travail, des propositions sont présentées dans un objectif d'amélioration de l'évaluation clinique à la fois pour la mise sur le marché selon la nouvelle réglementation européenne, le remboursement à l'échelle nationale et le suivi post-commercialisation des DMI. Certaines de ces mesures sont inspirées de rapports, de textes de loi et leur faisabilité reste à déterminer.

Comment améliorer l'évaluation clinique à l'échelle européenne pour la mise sur le marché ?

- À partir de la mise en application du règlement européen, encourager les industriels à réaliser une étude clinique dans la mesure du possible, à la fois pour l'obtention du marquage CE selon le règlement et pour l'obtention du remboursement : cela permettrait une mutualisation leur ressource ainsi qu'un gain de temps.
- À partir de la mise en application du règlement européen, soutenir les industriels à recourir à la procédure de consultation pour les nouveaux DM, c'est-à-dire à consulter le panel d'experts pour les aider dans leur plan de développement clinique.

Comment améliorer l'évaluation clinique à l'échelle nationale pour le remboursement ?

- Encourager les industriels à solliciter des rencontres précoces auprès de la HAS pour les accompagner dans la mise en œuvre des études cliniques en amont du marquage CE. Cela permettrait qu'ils puissent bénéficier d'une expertise sur leur étude, à la fois pour le remboursement et pour la mise sur le marché du DM.
- Pour certaines catégories de dispositifs, favoriser le développement de référentiels d'évaluation pour donner aux industriels une visibilité sur les données cliniques attendues dans le cadre d'une demande d'inscription sur la LPPR (par exemple un seuil d'efficacité et de tolérance, un recul de suivi et des effectifs minimum. etc.).
- Rendre opérationnelle la procédure de description générique renforcée en définissant des catégories de produits et leur spécifications techniques correspondantes.
- Octroyer au ministère le droit d'interdire l'achat, la fourniture et l'approvisionnement par les établissements de santé pour certains DM ayant obtenus un SA insuffisant, au-delà des

dispositifs inscrits dans la liste positive intra-GHS (généraliser le principe de la liste intra-GHS).

- Actualiser et dynamiser la liste intra-GHS, pour y intégrer à terme tous les dispositifs « à risque » parmi les DM implantables et invasifs.

Quelles perspectives d'amélioration pour le suivi clinique après commercialisation ?

- Encourager les industriels à réaliser un protocole d'étude pour le SCAC afin de répondre aux exigences du règlement et également aux exigences d'une potentielle EPI demandée par la CNEDiMTS.
- Mettre en place un code pour chaque DMI inscrit sur la ligne générique, pour permettre leur identification individuelle et donc améliorer la traçabilité sanitaire et financière mais également le suivi clinique de ces produits (prévu dans la LFSS 2018 pour le 1^{er} janvier 2020).
- Mettre en œuvre les mesures nécessaires pour que l'IUD soit intégré dans les outils de traçabilité en France afin de pouvoir suivre individuellement les produits financés à travers le GHS.
- Mettre en place des mesures pour sensibiliser les professionnels de santé à la réglementation concernant la traçabilité des DM.
- Faire d'EUDAMED la nouvelle base de données européenne « multifonctions » au travers de laquelle les États membres, les ON et les opérateurs économiques auront la responsabilité de transférer des données pertinentes pour le suivi après commercialisation des DM (PSUR, rapport de SAC).
- Favoriser l'intégration de nouveaux paramètres / codes dans le PMSI pour collecter des informations utiles pour le suivi clinique d'un dispositif.
- Encourager la convergence des systèmes d'informations des établissements et placer le DMP au centre du système pour assurer une alimentation interactive des registres et cohortes par l'ensemble des acteurs concernés.
- Sensibiliser les acteurs amenés à utiliser le patrimoine des données de santé à travers le « Health Data Hub », au potentiel des données de santé, à leur partage et encourager la diffusion d'une « culture de la donnée ».

Conclusion

L'analyse effectuée sur l'évaluation des cotyles à double mobilité par la CNEDiMTS indique que la commission a dû considérablement abaisser son niveau d'exigence pour gérer cette catégorie de produit largement diffusée. Elle a octroyé des avis suffisants sur un minimum de données cliniques spécifiques. Néanmoins, près de la moitié des cotyles évalués a reçu un avis défavorable au remboursement en dépit d'une grande souplesse de la commission. Finalement, au regard du niveau de preuve global apporté 10 ans après l'évaluation conduite en 2007, pour tous les cotyles pour lesquels un SA suffisant a été octroyé, la commission a demandé des données complémentaires pour leur renouvellement d'inscription, afin de consolider le niveau de preuve disponible le plus rapidement possible dans l'intérêt des patients.

Malgré l'adaptation de la commission au faible niveau de preuve apporté, son évaluation en vue du remboursement individualisé de chaque CDM semble déjà en accord avec les exigences du règlement européen en matière d'évaluation clinique. En effet, la quasi-totalité des dossiers ayant obtenu un avis favorable au remboursement était fondée sur des données cliniques spécifiques à leur CDM et les argumentaires d'équivalence n'ont pas influencé la décision de la commission. Les rencontres précoces mises en place par la HAS pour conseiller les industriels dans leur stratégie de développement clinique, pourraient permettre aux industriels, au même titre que le recours à un panel d'experts prévu dans le cadre du nouveau règlement, d'optimiser le protocole de l'étude projetée pour l'obtention du marquage CE. Pour pallier le manque de données cliniques, des EPI réclamées par la CNEDiMTS en condition d'un renouvellement d'inscription pourraient être mutualisées avec le SCAC envisagé dans le cadre du règlement européen.

Les problématiques d'évaluation et d'identification des DM illustrées notamment dans cette étude, nous confirme la nécessité d'un renforcement des mesures nationales en attendant la montée en charge des exigences cliniques du nouveau règlement. Ainsi, le ministère des solidarités et de la santé en lien avec l'ANSM, la HAS et la CNAM, a récemment mis en œuvre des axes d'action pour garantir la sécurité et l'efficacité des DM.

Au regard des difficultés de mise en place de registres sur de larges populations, ou de cohortes de patients non exhaustives, les études sur bases de données médico-administratives, telles que celles utilisant les données du SNDS, apparaissent comme une solution alternative pour ces études de suivi en vie réelle (EPI et SCAC). Cependant, la fiabilité du codage alimentant ces bases et l'absence de données cliniques sont un réel enjeu qui conduit à nous interroger sur la possibilité d'élargir et d'enrichir le SNDS avec les données scientifiques de population issues de registre / cohorte, des données issues des dossiers

médicaux ou encore des données produites par les patients eux-mêmes. De ce constat est né le projet de création d'une plateforme nationale d'exploitation des données de santé appelée le « Health Data Hub » adopté en mars 2019 dans le projet de loi « ma santé 2022 », qui constitue une réelle opportunité pour faciliter la mise en œuvre du suivi des DM et le recueil de données cliniques en situation réelle d'utilisation.

De ce fait, une analyse de l'impact que la plateforme pourrait avoir sur l'amélioration de l'évaluation et du suivi clinique post-commercialisation des DM dans le cadre de la nouvelle réglementation aurait tout son intérêt.

L'ensemble des cotyles soumis à l'évaluation de la commission sera soumis aux exigences du règlement lors de sa mise en application en 2020. L'évaluation conduite par la CNEDiMTS devrait avoir permis aux industriels de se préparer au renforcement des exigences et de mettre en place le recueil des données cliniques nécessaires pour documenter cliniquement leurs dossiers.

Références bibliographiques

1. Conseil des communautés européennes. Directive 93/42/CEE du Conseil, relative aux dispositifs médicaux. Journal Officiel de l'Union Européenne [Internet]. 14 juin 1993 [cité 21 juill 2018]; Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:31993L0042>
2. Conseil des communautés européennes. Directive 90/385/CEE du Conseil, du 20 juin 1990, concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs. Journal Officiel de l'Union Européenne [Internet]. 20 juin 1990 [cité 1 avr 2019]; Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/1990/385/oj/fra>
3. Parlement européen et conseil des communautés européennes. Directive 2007/47/CE du Parlement européen et du conseil. Journal Officiel de l'Union Européenne [Internet]. 5 sept 2007 [cité 22 juill 2018]; Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32007L0047>
4. Parlement européen et conseil des communautés européennes. Règlement (UE) 2017/745 du parlement européen et du conseil. Journal Officiel de l'Union Européenne [Internet]. 5 avr 2017 [cité 22 juill 2018]; Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A32017R0745>
5. Haute Autorité de Santé (HAS). Avis de la Commission d'évaluation des produits et prestations. Dispositifs : implants articulaires de hanche. (Titre III, chapitre 1, section 5 , sous section1, paragraphe 4 de la liste des Produits et prestations mentionnés à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale) [Internet]. 2007. Disponible sur: http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ce_pp-734-pt.pdf
6. Haute Autorité de Santé (HAS). Prothèses de hanche. Phase contradictoire suite à la révision d'une catégorie de dispositifs médicaux. [Internet]. 2014 nov. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-01/rapport_phasecontradictoire_protheseshanche.pdf
7. Légifrance. Avis annulant et remplaçant l'avis modifiant l'avis de projet de modification de la procédure d'inscription des cotyles à insert double mobilité et des tiges à col modulaire inscrits au titre III de la liste prévue à l'article L. 165-1 (LPP) [Internet]. Code de la sécurité sociale avr 14, 2017. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000034421713&categorieLien=id>
8. Légifrance. Article L. 5211-1 modifié par Ordonnance n°2010-250 du 11 mars 2010 - art. 2. [Internet]. Code de la santé publique mars 12, 2010. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/ordonnance/2010/3/11/SASX1001341R/jo/texte>
9. Légifrance. Article R. 5211-1 relatif aux Dispositifs Médicaux [Internet]. Code de la santé publique août 8, 2004. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idArticle=LEGIARTI000006916188&idSectionTA=LEGISCTA000006190736&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20190406>
10. Parlement européen et conseil des communautés européennes. Directive 2001/104/CE du Parlement Européen et du Conseil modifiant la directive 93/42/CEE du Conseil relative aux dispositifs médicaux. Journal Officiel de l'Union Européenne [Internet]. 7 déc

2001 [cité 1 avr 2019]; Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2002:006:0050:0051:FR:PDF>

11. Commission des communautés européennes. Directive 2003/12/CE de la Commission concernant la reclassification des implants mammaires dans le cadre de la directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux. Journal Officiel de l'Union Européenne [Internet]. 3 févr 2003 [cité 1 avr 2019]; Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:028:0043:0044:FR:PDF>
12. Commission des communautés européennes. Directive 2005/50/CE de la Commission concernant la reclassification des prothèses articulaires de la hanche, du genou et de l'épaule dans le cadre de la directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE). Journal Officiel de l'Union Européenne [Internet]. 11 août 2005 [cité 22 juill 2018]; Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2005/50/oj/fra>
13. Commission des communautés européennes. Directive 2003/32/CE introduisant des spécifications détaillées en ce qui concerne les exigences prévues à la directive 93/42/CEE du Conseil pour les dispositifs médicaux fabriqués à partir de tissus d'origine animale. Journal Officiel de l'Union Européenne [Internet]. 23 avr 2003 [cité 23 juill 2018]; Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2003L0032:20030516:FR:PDF>
14. Commission Européenne. MEDDEV 2.4/1 rev 9. Guidance document. Classification of medical devices. [Internet]. 2010 juin [cité 29 juill 2018]. Disponible sur: <http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/10337/attachments/1/translations>
15. Commission Européenne. MEDDEV 2.7/1 rev 4. Guidelines on Medical Devices. Clinical evaluation : a guide for manufacturers and notified bodies under directives 93/42/EEC and 90/385/EEC. Health technology and Cosmetics. [Internet]. 2016 juin [cité 22 juill 2018]. Disponible sur: <http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/17522/attachments/1/translations/>
16. Commission Européenne. MEDDEV 2.7/4. Guidelines on Medical Devices. Guidelines on clinical investigation : a guide for manufacturers and notified bodies. [Internet]. 2010 déc [cité 22 juill 2018]. Disponible sur: <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/10336>
17. Commission Européenne. MEDDEV 2.12/2 rev 2. Guidelines on Medical Devices. Post-market follow up studies. A guide for manufacturers and notified bodies. [Internet]. 2012 janv [cité 22 juill 2018]. Disponible sur: <http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/10334/attachments/1/translations>
18. Légifrance. Article R. 5211-4 modifié par Décret n°2015-374 du 31 mars 2015 - art. 4 [Internet]. Code de la santé publique mars 31, 2015. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idSectionTA=LEGISCTA000006190737&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20180722>
19. LNE/G-MED. Règlements européens 2017/745 et 2017/746 | LNE, Laboratoire national de métrologie et d'essais. Lettre d'information. [Internet]. 2017 [cité 23 août 2018]. Disponible sur: https://www.lne.fr/fr/lettres-information/medical-sante/reglements-europeens-dm-dmdiv#reglements_europeens_sur_les_dispositifs_medicaux_2017/745_et_2017/746._:_les_etapes_concretes_de_deploiement_ont_debute

20. Laboratoire national de métrologie et d'essais (LNE). Création de GMED SAS : le LNE filialise son activité de certification médicale [Internet]. 2017 [cité 3 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.lne.fr/fr/communiqués-de-presse/filialisation-gmed>
21. B. Cazeau. Rapport d'information fait au nom de la Mission commune d'information portant sur les dispositifs médicaux implantables et les interventions à visée esthétique [Internet]. 2012 juill. Report No.: 653. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/r11-653-1/r11-653-11.pdf>
22. Haute Autorité de Santé (HAS). Parcours du dispositif médical en France. Guide pratique [Internet]. 2017 [cité 6 avr 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/guide_pratique_dm.pdf
23. Légifrance. Arrêté du 29 janvier 2016 modifiant l'arrêté du 28 novembre 2013 modifié fixant au titre de l'année 2013 les catégories homogènes de produits de santé mentionnées aux articles L. 165-11 et R. 165-49. [Internet]. Code de la sécurité sociale févr 2, 2016. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2016/1/29/AFSP1602998A/jo/texte/fr>
24. Légifrance. Arrêté du 28 novembre 2013 fixant au titre de l'année 2013 les catégories homogènes de produits de santé mentionnées aux articles L. 165-11 et R. 165-49. [Internet]. Code de la sécurité sociale déc 3, 2013. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2013/11/28/AFSS1329306A/jo>
25. Légifrance. Arrêté du 22 février 2019 fixant au titre de l'année 2019 les catégories homogènes de produits de santé mentionnées aux articles L. 165-11 et R. 165-49. [Internet]. Code de la sécurité sociale févr 27, 2019. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2019/2/22/SSAP1905827A/jo/texte/fr>
26. Haute Autorité de Santé (HAS). Principes d'évaluation de la CNEDiMTS relatifs aux dispositifs médicaux à usage individuel en vue de leur accès au remboursement. Evaluation des dispositifs médicaux. Mis à jour Juin 2018 [Internet]. 2017 [cité 6 avr 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-11/principes_devaluation_de_la_cnedimts-v4-161117.pdf
27. Ministère des Solidarités et de la Santé. Procédure de demande d'inscription d'un produit ou d'une prestation. Notice d'information. [Internet]. 2018 [cité 22 juill 2018]. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/autres-produits-de-sante/dispositifs-medicaux/la-liste-en-sus/article/procedure-de-demande-d-inscription-d-un-produit-ou-d-une-prestation>
28. Légifrance. Article R. 165-3 modifié par Décret n°2015-1649 du 11 décembre 2015 - art. 2 [Internet]. Code de la sécurité sociale déc 13, 2015. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2015/12/11/AFSS1514541D/jo/texte>
29. Légifrance. Décret n° 2015-1649 du 11 décembre 2015 relatif aux modalités et aux conditions d'inscription de certains produits et prestations sur la liste prévue à l'article L. 165-1 [Internet]. Code de la sécurité sociale déc 13, 2015 p. 23028. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2015/12/11/AFSS1514541D/jo/texte>
30. Haute Autorité de Santé (HAS). Règlement intérieur de la CNEDiMTS modifié le 9 janvier 2018 [Internet]. 2016 [cité 22 juill 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/reglement_cepp.pdf

31. Légifrance. Article R. 165-11 modifié par Décret n°2017-809 du 5 mai 2017 - art. 2 [Internet]. Code de la sécurité sociale mai 7, 2017. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2017/5/5/AFSS1706054D/jo/texte>
32. Znaidi E, Tamine L, Latiri C. Répondre à des requêtes cliniques PICO (2016) Znaidi, Eya and Tamine, Lynda and Latiri, Chiraz Répondre à des requêtes cliniques PICO. (2016). Conférence Francoph En Rech Inf Appl CORIA 2016 Dans Cadre Sem Doc Numér Rech Inf SDNRI 2016. 9 mars 2016;17.
33. Ministère des Solidarités et de la Santé. Système National des Données de Santé (SNDS) [Internet]. 2019 [cité 23 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.snds.gouv.fr/SNDS/Accueil>
34. Légifrance. Décret n° 2012-1116 du 2 octobre 2012 relatif aux missions médico-économiques de la Haute Autorité de santé [Internet]. Code de la sécurité sociale oct 4, 2012. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000026453514&categorieLien=id>
35. Haute Autorité de Santé (HAS). Décision n°2013.0111/DC/SEESP du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie déclenchant l'évaluation médico-économique des produits revendiquant une ASMR ou une ASA de niveaux I, II ou III [Internet]. 2013. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-09/c_2013_0111_definition_impact_significatif.pdf
36. Saout C, Rumeau-Pichon C. L'évaluation de l'efficacité à la HAS. Journée d'information des fabricants du 24 novembre 2017. [Internet]. 2017 [cité 29 mars 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-01/presentation_journee_dispositifs.pdf
37. Figure 1.2 : Articulation de la hanche (www.hanche-genou-epaule.com) [Internet]. ResearchGate. [cité 5 janv 2019]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Articulation-de-la-hanche-wwwhanche-genou-epaulecom_fig2_232031838
38. Organisation de Coopération et de Développement Economique (OCDE). Panorama de la santé 2013 : Les indicateurs de l'OCDE, Éditions OCDE. [Internet]. 2013 [cité 6 avr 2019]. Disponible sur: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/panorama-de-la-sante-2013_health_glance-2013-fr
39. Wolf BR, Lu X, Li Y, Callaghan JJ, Cram P. Adverse outcomes in hip arthroplasty: long-term trends. *J Bone Joint Surg Am*. 18 juill 2012;94(14):e103.
40. Kurtz SM, Lau E, Ong K, Zhao K, Kelly M, Bozic KJ. Future young patient demand for primary and revision joint replacement: national projections from 2010 to 2030. *Clin Orthop*. oct 2009;467(10):2606-12.
41. Putman S, Girier N, Girard J, Pasquier G, Migaud H, Chazard E. Épidémiologie des prothèses de hanche en France : analyse de la base nationale du PMSI de 2008 à 2014. *Rev Chir Orthopédique Traumatol*. nov 2017;103(7):S90.
42. Chaumard M. Articulation de la hanche : la chirurgie par arthroplastie avec prothèse en 2002. *Medistat'*. 2004;(10): 1-5.

43. Université Médicale Virtuelle Francophone. Arthrose. Collège Français des Enseignants en Rhumatologie (COFER) [Internet]. 2011 [cité 12 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.lecofer.org/item-cours-1-10.php>
44. Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm). Arthrose. La maladie articulaire la plus répandue. [Internet]. Inserm. 2017 [cité 22 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/arthrose>
45. Assurance maladie (ameli). Traitement de l'arthrose de hanche [Internet]. 2018 [cité 6 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/arthrose-hanche/traitement>
46. Castelain C, Christofilis M, Jayankura M, Samaha C, Zouaouy S. Orthopédie [Internet]. Université Pierre et Marie Curie; 2000 [cité 26 févr 2019]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/orthopedie/polyortho/Orthopedie.pdf>
47. Ph. Massin. Département de Chirurgie Osseuse - CHU Angers. Les fractures de l'extrémité proximale du fémur. Maîtrise Orthopédique. mai 2004;(134).
48. Lui DF, Bandorf N, Riordan P, Jaweesh O, Duru B, Bennett D. Preoperative comorbidity and modes of failure in revision hip arthroplasty: a single-surgeon series in a tertiary referral centre. *Eur J Orthop Surg Traumatol Orthop Traumatol*. avr 2013;23(3):329-33.
49. Villanueva-Martinez M, Hernandez-Barrera V, Chana-Rodríguez F, Rojo-Manaute J, Rios-Luna A, San Roman Montero J, et al. Trends in incidence and outcomes of revision total hip arthroplasty in Spain: a population based study. *BMC Musculoskelet Disord*. 19 mars 2012;13:37.
50. Delaunay C, Hamadouche M, Girard J, Duhamel A, SoFCOT Group. What are the causes for failures of primary hip arthroplasties in France? *Clin Orthop*. déc 2013;471(12):3863-9.
51. Reina N, Delaunay C, Chiron P, Ramdane N, Hamadouche M, Société française de chirurgie orthopédique et traumatologique. Infection as a cause of primary total hip arthroplasty revision and its predictive factors. *Orthop Traumatol Surg Res OTSR*. sept 2013;99(5):555-61.
52. Dunbar MJ. Antibiotic bone cements: their use in routine primary total joint arthroplasty is justified. *Orthopedics*. sept 2009;32(9).
53. Food and Drug Administration. Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. [Internet]. 2009 déc [cité 6 avr 2019] p. 43. Disponible sur: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm193282.pdf>
54. Nilsson A, Bremander A. Measures of hip function and symptoms: Harris Hip Score (HHS), Hip Disability and Osteoarthritis Outcome Score (HOOS), Oxford Hip Score (OHS), Lequesne Index of Severity for Osteoarthritis of the Hip (LISOH), and American Academy of Orthopedic Surgeons (AAOS) Hip and Knee Questionnaire. *Arthritis Care Res*. nov 2011;63 Suppl 11:S200-207.
55. Nilsson AK, Lohmander LS, Klässbo M, Roos EM. Hip disability and osteoarthritis outcome score (HOOS) – validity and responsiveness in total hip replacement. *BMC Musculoskelet Disord*. 30 mai 2003;4:10.

56. Ornetti P, Parratte S, Gossec L, Tavernier C, Argenson J-N, Roos EM, et al. Cross-cultural adaptation and validation of the French version of the Hip disability and Osteoarthritis Outcome Score (HOOS) in hip osteoarthritis patients. *Osteoarthritis Cartilage*. avr 2010;18(4):522-9.
57. D'aubigne RM, Postel M. Functional results of hip arthroplasty with acrylic prosthesis. *J Bone Joint Surg Am*. juin 1954;36-A(3):451-75.
58. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol*. déc 1988;15(12):1833-40.
59. Parker MJ, Palmer CR. A new mobility score for predicting mortality after hip fracture. *J Bone Joint Surg Br*. sept 1993;75(5):797-8.
60. Naal FD, Impellizzeri FM, Leunig M. Which is the best activity rating scale for patients undergoing total joint arthroplasty? *Clin Orthop*. avr 2009;467(4):958-65.
61. Behrend H, Giesinger K, Giesinger JM, Kuster MS. The « forgotten joint » as the ultimate goal in joint arthroplasty: validation of a new patient-reported outcome measure. *J Arthroplasty*. mars 2012;27(3):430-436.e1.
62. Delaunay C, Epinette J-A, Dawson J, Murray D, Jolles B-M. Cross-cultural adaptations of the Oxford-12 HIP score to the French speaking population. *Orthop Traumatol Surg Res*. avr 2009;95(2):89-99.
63. Murray DW, Fitzpatrick R, Rogers K, Pandit H, Beard DJ, Carr AJ, et al. The use of the Oxford hip and knee scores. *J Bone Joint Surg Br*. août 2007;89(8):1010-4.
64. Rat A-C, Coste J, Pouchot J, Baumann M, Spitz E, Retel-Rude N, et al. OAKHQOL: A new instrument to measure quality of life in knee and hip osteoarthritis. *J Clin Epidemiol*. janv 2005;58(1):47-55.
65. Ware J, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care*. mars 1996;34(3):220-33.
66. Brazier JE, Harper R, Jones NM, O'Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ*. 18 juill 1992;305(6846):160-4.
67. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy Amst Neth*. déc 1990;16(3):199-208.
68. Devlin NJ, Brooks R. EQ-5D and the EuroQol Group: Past, Present and Future. *Appl Health Econ Health Policy*. avr 2017;15(2):127-37.
69. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Surveillance des prothèses de hanche [Internet]. 2017 [cité 1 avr 2019]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Activites/Surveillance-des-dispositifs-medicaux-implantables/Surveillance-des-protheses-de-hanche/\(offset\)/1](https://www.anism.sante.fr/Activites/Surveillance-des-dispositifs-medicaux-implantables/Surveillance-des-protheses-de-hanche/(offset)/1)
70. Yu H, Liu H, Jia M, Hu Y, Zhang Y. A comparison of a short versus a conventional femoral cementless stem in total hip arthroplasty in patients 70 years and older. *J Orthop Surg*. 22 mars 2016;11:33.

71. Shin Y-S, Suh D-H, Park J-H, Kim J-L, Han S-B. Comparison of Specific Femoral Short Stems and Conventional-Length Stems in Primary Cementless Total Hip Arthroplasty. *Orthopedics*. avr 2016;39(2):e311-317.
72. Cooper HJ, Urban RM, Wixson RL, Meneghini RM, Jacobs JJ. Adverse local tissue reaction arising from corrosion at the femoral neck-body junction in a dual-taper stem with a cobalt-chromium modular neck. *J Bone Joint Surg Am*. 15 mai 2013;95(10):865-72.
73. Krishnan H, Krishnan SP, Blunn G, Skinner JA, Hart AJ. Modular neck femoral stems. *Bone Jt J*. août 2013;95-B(8):1011-21.
74. Ast MP, Lyman S, Gorab AH, Parkes N, Boles J, Lee Y-Y, et al. Two Year Clinical Outcomes of Total Hip Arthroplasty Are Not Dependent on Femoral Head Composition. *HSS J Musculoskelet J Hosp Spec Surg*. juill 2015;11(2):130-5.
75. Scholl L, Longaray J, Raja L, Lee R, Faizan A, Herrera L, et al. Friction in modern total hip arthroplasty bearings: Effect of material, design, and test methodology. *Proc Inst Mech Eng [H]*. janv 2016;230(1):50-7.
76. Laurent, Loncle, Angotti, Laque. La prothèse totale de hanche [Internet]. 2014 [cité 23 août 2018]. Disponible sur: <http://chirurgie-orthopedique-agen.fr/chirurgie-de-la-hanche/la-prothese-totale-de-hanche/>
77. Les différentes prothèses de hanche [Internet]. prothesehanchegeanou. [cité 22 juill 2018]. Disponible sur: http://www.prothesehanchegeanou.com/Quelle_prothese_de_hanche_.F.htm
78. Mukka S, Mellner C, Knutsson B, Sayed-Noor A, Sköldenberg O. Substantially higher prevalence of postoperative peri-prosthetic fractures in octogenarians with hip fractures operated with a cemented, polished tapered stem rather than an anatomic stem. *Acta Orthop*. 2016;87(3):257-61.
79. Juanico M, Burdin G, Lebel B, Sabatier C, Favennec Y-E, Hulet C. Les longues tiges fémorales verrouillées recouvertes d'hydroxyapatite : effet sur le stock osseux et analyse des échecs précoces. *Rev Chir Orthopédique Traumatol*. juin 2012;98(4):S127-37.
80. Druon J, Aubault M, Le Nail L, Rosset P. Tige fémorale de reprise avec revêtement complet d'hydroxyapatite, modulaire et à verrouillage distal. Série prospective de 47 tiges au recul minimum de cinq ans. *Rev Chir Orthopédique Traumatol*. juin 2013;99(4):S72-6.
81. Troelsen A, Malchau E, Sillesen N, Malchau H. A review of current fixation use and registry outcomes in total hip arthroplasty: the uncemented paradox. *Clin Orthop*. juill 2013;471(7):2052-9.
82. Mäkelä KT, Matilainen M, Pulkkinen P, Fenstad AM, Havelin L, Engesaeter L, et al. Failure rate of cemented and uncemented total hip replacements: register study of combined Nordic database of four nations. *BMJ*. 13 janv 2014;348:f7592.
83. Migaud H, Girard J, Soenen M. What is the best surgical approach for total hip replacement? Careful assessment of data reported by French promoting experts. *Interact Surg*. déc 2007;2(3-4):155-9.
84. Rajpura A, Kendoff D, Board TN. The current state of bearing surfaces in total hip replacement. *Bone Jt J*. févr 2014;96-B(2):147-56.

85. Kim Y-H, Park J-W, Kulkarni SS, Kim Y-H. A randomised prospective evaluation of ceramic-on-ceramic and ceramic-on-highly cross-linked polyethylene bearings in the same patients with primary cementless total hip arthroplasty. *Int Orthop*. nov 2013;37(11):2131-7.
86. Matharu GS, Pandit HG, Murray DW, Judge A. Adverse reactions to metal debris occur with all types of hip replacement not just metal-on-metal hips: a retrospective observational study of 3340 revisions for adverse reactions to metal debris from the National Joint Registry for England, Wales, Northern Ireland and the Isle of Man. *BMC Musculoskelet Disord*. 13 2016;17(1):495.
87. Aoude AA, Antoniou J, Epure LM, Huk OL, Zukor DJ, Tanzer M. Midterm Outcomes of the Recently FDA Approved Ceramic on Ceramic Bearing in Total Hip Arthroplasty Patients Under 65 Years of Age. *J Arthroplasty*. août 2015;30(8):1388-92.
88. Wang S, Zhang S, Zhao Y. A comparison of polyethylene wear between cobalt-chrome ball heads and alumina ball heads after total hip arthroplasty: a 10-year follow-up. *J Orthop Surg*. 8 juill 2013;8:20.
89. White PB, Meftah M, Ranawat AS, Ranawat CS. A Comparison of Blood Metal Ions in Total Hip Arthroplasty Using Metal and Ceramic Heads. *J Arthroplasty*. 2016;31(10):2215-20.
90. Wang W, Guo W, Yue D, Shi Z, Zhang N, Liu Z, et al. Fourth-generation ceramic-on-ceramic total hip arthroplasty in patients of 55 years or younger: short-term results and complications analysis. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(12):2310-5.
91. Delaunay C, Petit I, Learmonth ID, Oger P, Vendittoli PA. Metal-on-metal bearings total hip arthroplasty: the cobalt and chromium ions release concern. *Orthop Traumatol Surg Res OTSR*. déc 2010;96(8):894-904.
92. Drummond J, Tran P, Fary C. Metal-on-Metal Hip Arthroplasty: A Review of Adverse Reactions and Patient Management. *J Funct Biomater*. 26 juin 2015;6(3):486-99.
93. Sutphen SA, MacLaughlin LH, Madsen AA, Russell JH, McShane MA. Prevalence of Pseudotumor in Patients After Metal-On-Metal Hip Arthroplasty Evaluated with Metal Ion Analysis and MARS-MRI. *J Arthroplasty*. janv 2016;31(1):260-3.
94. Les différentes voies d'abord des prothèses totales de la hanche [Internet]. CHIRURGIE DE LA HANCHE DU GENOU ET DE L'EPAULE. [cité 13 avr 2019]. Disponible sur: <https://hanche-genou-epaule.com/les-differentes-voies-dabords-des-protheses-totales-de-la-hanche/>
95. Berry DJ, von Knoch M, Schleck CD, Harmsen WS. Effect of femoral head diameter and operative approach on risk of dislocation after primary total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. nov 2005;87(11):2456-63.
96. Girard J. Femoral head diameter considerations for primary total hip arthroplasty. *Orthop Traumatol Surg Res OTSR*. févr 2015;101(1 Suppl):S25-29.
97. Del Balso C, Teeter MG, Tan SC, Howard JL, Lanting BA. Trunnionosis: Does Head Size Affect Fretting and Corrosion in Total Hip Arthroplasty? *J Arthroplasty*. 2016;31(10):2332-6.

98. Lachiewicz PF, Heckman DS, Soileau ES, Mangla J, Martell JM. Femoral head size and wear of highly cross-linked polyethylene at 5 to 8 years. *Clin Orthop*. déc 2009;467(12):3290-6.
99. Lachiewicz PF, Soileau ES, Martell JM. Wear and Osteolysis of Highly Crosslinked Polyethylene at 10 to 14 Years: The Effect of Femoral Head Size. *Clin Orthop*. févr 2016;474(2):365-71.
100. Lee Y-K, Ha Y-C, Jo W-L, Kim T-Y, Jung W-H, Koo K-H. Could larger diameter of 4th generation ceramic bearing decrease the rate of dislocation after THA? *J Orthop Sci Off J Jpn Orthop Assoc*. mai 2016;21(3):327-31.
101. Cross MB, Nam D, Mayman DJ. Ideal femoral head size in total hip arthroplasty balances stability and volumetric wear. *HSS J Musculoskelet J Hosp Spec Surg*. oct 2012;8(3):270-4.
102. Caton J, Aslanian T, Prudhon J. La cupule à double mobilité: une nouvelle révolution technique dans la prothèse totale de hanche. *E-Memoires Académie Natl Chir*. 2016;4-10.
103. Christiansen T. A new hip prosthesis with trunnion-bearing. *Acta Chir Scand*. 1969;135(1):43-6.
104. Fessy M-H, Hutten D. La double mobilité en marche dans les prothèses totales de hanche. 20 nov 2018;
105. Charnley J, Halley DK. Rate of wear in total hip replacement. *Clin Orthop*. oct 1975;(112):170-9.
106. Charnley J. Total hip replacement by low-friction arthroplasty. *Clin Orthop*. oct 1970;72:7-21.
107. McKee GK. Development of total prosthetic replacement of the hip. *Clin Orthop*. oct 1970;72:85-103.
108. McKee GK. Total hip replacement--past, present and future. *Biomaterials*. juill 1982;3(3):130-5.
109. Bunn A, Colwell CW, D'Lima DD. Effect of head diameter on passive and active dynamic hip dislocation. *J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc*. nov 2014;32(11):1525-31.
110. Joshi A, Lee CM, Markovic L, Vlatis G, Murphy JCM. Prognosis of dislocation after total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. janv 1998;13(1):17-21.
111. Kim Y-H, Choi Y, Kim J-S. Influence of patient-, design-, and surgery-related factors on rate of dislocation after primary cementless total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. déc 2009;24(8):1258-63.
112. Lecuire F, Benareau I, Rubini J, Basso M. Intra-prosthetic dislocation of the Bousquet dual mobility socket. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*. mai 2004;90(3):249-55.
113. Boyer B, Philippot R, Geringer J, Farizon F. Primary total hip arthroplasty with dual mobility socket to prevent dislocation: a 22-year follow-up of 240 hips. *Int Orthop*. mars 2012;36(3):511-8.

114. Vielpeau C, Lebel B, Ardouin L, Burdin G, Lautridou C. The dual mobility socket concept: experience with 668 cases. *Int Orthop.* févr 2011;35(2):225-30.
115. Darrith B, Courtney PM, Della Valle CJ. Outcomes of dual mobility components in total hip arthroplasty: a systematic review of the literature. *Bone Jt J.* janv 2018;100-B(1):11-9.
116. Levin JM, Sultan AA, O'Donnell JA, Sodhi N, Khlopas A, Piuuzzi NS, et al. Modern Dual-Mobility Cups in Revision Total Hip Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Arthroplasty.* déc 2018;33(12):3793-800.
117. Légifrance. Arrêté du 12 juillet 2005 fixant pour l'année 2006, par catégorie homogène de produits et prestations, les descriptions génériques devant faire l'objet d'un examen en vue du renouvellement de leur inscription conformément à l'article 27 du décret n° 2004-1419 du 23 décembre 2004 relatif à la prise en charge des produits et prestations mentionnés à l'article L. 165-1. [Internet]. Code de la sécurité sociale juill 28, 2005. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2005/7/12/SANS0522590A/jo>
118. Haute Autorité de Santé (HAS). Evaluation des prothèses de hanche. Révision des descriptions génériques de la liste de produits et prestations remboursable « implant articulaires de hanche ». [Internet]. 2007 sept [cité 6 avr 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport_evaluation_des_protheses_de_hanche.pdf
119. Légifrance. Avis de projet de modification des modalités d'inscription des prothèses de hanche inscrites au paragraphe 4, sous-section 1, section 5, chapitre 1er, titre III de la liste prévue à l'article L. 165-1 (LPP) [Internet]. Code de la sécurité sociale mars 21, 2013. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027198002&categorieLien=id>
120. Haute Autorité de Santé (HAS). Avis de la CNEDIMTS relatif à la phase contradictoire des prothèses de hanche [Internet]. 2014. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-12/protheses_hanche_dm_eval_65.pdf
121. Légifrance. Avis de projet de modification de la procédure d'inscription des cotyles à insert double mobilité et des tiges à col modulaire inscrits au titre III de la liste prévue à l'article L. 165-1 (LPP) [Internet]. Code de la sécurité sociale nov 8, 2016. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033357152&categorieLien=id>
122. Haute Autorité de Santé (HAS). Avis de la CNEDiMTS. Dispositifs médicaux : Cotyles à insert à double mobilité et tiges à col modulaires [Internet]. 2017. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-01/dir1/cotyles_a_double_mobilite_et_des_tiges_a_col_modulaire_avis_de_la_cnedimts_du_24_janvier_2017__dm_eval_137.pdf
123. Légifrance. Avis de projet portant modification des conditions d'inscription des cotyles à simple et double mobilité inscrits sur la liste prévue à l'article L. 165-1 (LPP) [Internet]. Code de la sécurité sociale oct 30, 2018. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000037539362&categorieLien=id>

124. Farizon F, de Lavison R, Azoulai JJ, Bousquet G. Results with a cementless alumina-coated cup with dual mobility. A twelve-year follow-up study. *Int Orthop*. 1998;22(4):219-24.
125. Aubriot JH, Lesimple P, Leclercq S. Study of Bousquet's non-cemented acetabular implant in 100 hybrid total hip prostheses (Charnley type cemented femoral component). Average 5-year follow-up. *Acta Orthop Belg*. 1993;59 Suppl 1:267-71.
126. Philippot R, Adam P, Farizon F, Fessy MH, Bousquet G. Survival of cementless dual mobility sockets: ten-year follow-up. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*. juin 2006;92(4):326-31.
127. Leclercq S, el Blidi S, Aubriot JH. Bousquet's device in the treatment of recurrent dislocation of a total hip prosthesis. Apropos of 13 cases. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*. 1995;81(5):389-94.
128. Haute Autorité de Santé (HAS). Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique. Etat des lieux [Internet]. 2013 [cité 26 févr 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf
129. Inspection générale des affaires sociales (IGAS), Inspection générale des finances (IGF). La régulation du secteur des dispositifs médicaux [Internet]. 2015 [cité 10 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.igas.gouv.fr/spip.php?article535>
130. EUnetHTA. European Network For Health Technology Assessment. [Internet]. 2018 [cité 6 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.eunetha.eu/>
131. Haute Autorité de Santé (HAS). Avis de la CNEDiMTS. MICRA, stimulateur cardiaque implantable simple chambre, implanté par voie transcathéter [Internet]. 2016. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2680653/fr/micra
132. Haute Autorité de Santé (HAS). Rencontre précoce avec la HAS pour un dispositif médical en cours de développement clinique. Modalités de soumission et de déroulement. [Internet]. 2017 [cité 17 mars 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1625763/fr/deposer-une-demande-de-rencontre-precoce
133. Ministère des Solidarités et de la Santé. Dispositifs médicaux : garantir leur sécurité et leur efficacité [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 9 mars 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/autres-produits-de-sante/dispositifs-medicaux/article/dispositifs-medicaux-garantir-leur-securite-et-leur-efficacite>
134. Ministère des Solidarités et de la Santé. Agrément aux collectivités [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 9 mars 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/agrement-aux-collectivites>
135. Journal Officiel de la République. Décret n° 2010-247 du 10 mars 2010 relatif à la déclaration des produits et prestations mentionnés à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale - Article 1 | Legifrance [Internet]. [cité 9 mars 2019]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2010/3/10/2010-247/jo/article_1
136. Légifrance. Article L. 165-5-1. LOI n° 2016-1827 du 23 décembre 2016 de financement de la sécurité sociale pour 2017 (1) - Article 98. [Internet]. Code de la sécurité sociale

déc 23, 2016. Disponible sur:
https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2016/12/23/ECFX1623944L/jo/article_98

137. Camus D, Thiveaud D, Josseran A, Barthélémy C-E, Chambrin P-Y, Hebbrecht G, et al. New European medical device regulation: How the French ecosystem should seize the opportunity of the EUDAMED and the UDI system, while overcoming the constraints thereof. *Thérapie*. 1 févr 2019;74(1):73-85.
138. Légifrance. NOTE D'INFORMATION N° DGOS/PF2/2019/69 du 27 mars 2019 relative à la traçabilité des dispositifs médicaux implantables dans les établissements de santé et aux outils d'autoévaluation et d'accompagnement disponibles [Internet]. mars 27, 2019. Disponible sur:
<http://circulaires.legifrance.gouv.fr/index.php?action=afficherCirculaire&hit=1&retourAccueil=1&r=44477>
139. Borowczyk J, Dharréville P. Rapport d'information déposé en application de l'article 145 du règlement, par la commission des affaires sociales, en conclusion des travaux d'une mission d'information relative aux dispositifs médicaux - XVe législature - Assemblée nationale [Internet]. 2019 mars [cité 9 mars 2019]. Report No.: N° 1734. Disponible sur:
[http://www2.assemblee-nationale.fr/documents/notice/15/rap-info/i1734/\(index\)/depots](http://www2.assemblee-nationale.fr/documents/notice/15/rap-info/i1734/(index)/depots)
140. Anglemyer A, Horvath HT, Bero L. Healthcare outcomes assessed with observational study designs compared with those assessed in randomized trials. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(4).
141. Shap A, Stewart AK, Kolacevski A, Michels D, Miller R. Building a Rapid Learning Health Care System for Oncology: Why CancerLinQ Collects Identifiable Health Information to Achieve Its Vision. *J Clin Oncol - Vol 34 • Number 7*. 1 mars 2016;
142. National Cancer Intelligence Network (NCIN) [Internet]. 2019 [cité 28 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.ncin.org.uk/home>
143. Daue R. Commission Expert Group on Safe and Timely Access to Medicines for Patients (« STAMP ») [Internet]. Public Health - European Commission. 2018 [cité 17 févr 2019]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/pharmaceutical-committee/stamp_en
144. Australian Orthopaedic Association National Joint Replacement Registry (AOANJRR). Hip, Knee & Shoulder Arthroplasty. Annual Report. Adelaide: AOA [Internet]. 2018 [cité 29 mars 2019]. Disponible sur: <https://aoanjrr.sahmri.com/annual-reports-2018>
145. National Joint Registry for England and Wales. National Joint Registry. 9th annual report. Hemel Hempstead: NJR. [Internet]. 2012 [cité 28 mars 2019]. Disponible sur:
http://www.njrcentre.org.uk/NjrCentre/Portals/0/Documents/England/Reports/9th_annual_report/NJR%209th%20Annual%20Report%202012.pdf
146. New Zealand Orthopaedic Association. The New Zealand Joint Registry. Twelve year report. January 1999 to december 2010. Christchurch: Canterbury District Health Board. [Internet]. 2011 [cité 22 juill 2018]. Disponible sur:
<http://www.nzoa.org.nz/files/NJR%2012%20Year%20Report%20Jan%2099%20%20Dec%202010.pdf>

147. OECD. New Health Technologies: Managing Access, Value and Sustainability, OECD Publishing, Paris [Internet]. 2017 janv [cité 26 févr 2019]. Disponible sur: <https://doi.org/10.1787/9789264266438-en>
148. Bégau B, Polton D, Von Lennep F. Les données de vie réelle, un enjeu majeur pour la qualité des soins et la régulation du système de santé. L'exemple du médicament. [Internet]. 2017 mai [cité 10 mars 2019]. Disponible sur: http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_donnees_de_vie_reelle_medicaments_mai_2017vf.pdf
149. Légifrance. Décret n° 2016-1871 du 26 décembre 2016 relatif au traitement de données à caractère personnel dénommé « système national des données de santé » [Internet]. Code de la santé publique déc 26, 2016. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033702840&categorieLien=id>
150. Légifrance. Décret n° 2018-1056 du 29 novembre 2018 complétant le décret n° 2016-1871 du 26 décembre 2016 relatif au traitement de données à caractère personnel dénommé « système national des données de santé ». Code de la santé publique nov 29, 2018.
151. Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (SOFECOT). Newsletters & BOF (Bulletin des Orthopédistes Francophones). Lettre n°18 [Internet]. 2018 [cité 26 févr 2019]. Disponible sur: <http://www.sofcot.fr/CNP-SOFECOT/Newsletters-BOF>
152. Colas S. Etude des déterminants de la survie prothétique des prothèses de hanche en France, à partir des données du SNIIRAM. Santé Publique Épidémiologie. 2017;
153. Colas S. Les facteurs associés aux révisions sur prothèses totales de hanche (PTH) : rôle du mode d'ancrage et du couple de frottement dans les révisions chirurgicales. Rev Épidémiologie Santé Publique. 1 avr 2015;63(2):142-3.
154. Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH). Classification commune des actes médicaux descriptive à usage PMSI (CCAM descriptive à usage PMSI) [Internet]. 2017 [cité 26 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.atih.sante.fr/ccam-descriptive-usage-pmsi-2017>
155. Ministère des Solidarités et de la Santé. Agnès Buzyn annonce la création d'un « Health Data Hub » [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2018 [cité 16 mars 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/agnes-buzyn-annonce-la-creation-d-un-health-data-hub>
156. Rist S, Mesnier T. Rapport sur le projet de loi, après engagement de la procédure accélérée, relatif à l'organisation et à la transformation du système de santé (n°1681). [Internet]. 2019 mars [cité 17 mars 2019]. Report No.: N° 1767 volume II. Disponible sur: <http://www.assemblee-nationale.fr/15/rapports/r1767-vii.asp>
157. Assemblée nationale. Deuxième séance du vendredi 22 mars 2019 [Internet]. mars 22, 2019. Disponible sur: <http://www.assemblee-nationale.fr/15/cr/2018-2019/20190193.asp>
158. Polton D, Cuggia M, Wainrib G. Health Data Hub, mission de préfiguration [Internet]. 2019 mars [cité 10 mars 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/documentation-et-publications-officielles/rapports/sante/article/rapport-health-data-hub-mission-de-prefiguration>

Annexes

Annexe 1. Arrêté du 12 juillet 2005. Descriptions génériques soumises à réexamen au titre de l'année 2006	138
Annexe 2. Avis de projet du 8 novembre 2016 de modification de la procédure d'inscription des cotyles à insert double mobilité et des tiges à col modulaire	139
Annexe 3. Avis du 14 avril 2017 annulant et remplaçant l'avis modifiant l'avis de projet de modification de la procédure d'inscription des cotyles à insert double mobilité et des tiges à col modulaire	140
Annexe 4. Avis de projet du 30 octobre 2018 portant modification des conditions d'inscription des cotyles à simple et double mobilité inscrits sur la liste prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale	141
Annexe 5. Tableau récapitulatif des cotyles à double mobilités évalués par la CNEDiMTS jusqu'au premier trimestre 2019.....	143
Annexe 6. Gradation des recommandations et niveaux de preuves scientifiques fournis par la littérature selon la HAS en 2013.....	146

Annexe 1. Arrêté du 12 juillet 2005. Descriptions génériques soumises à réexamen au titre de l'année 2006 (117)

28 juillet 2005

JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Texte 28 sur 62

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SOLIDARITÉS

Arrêté du 12 juillet 2005 fixant pour l'année 2006, par catégorie homogène de produits et prestations, les descriptions génériques devant faire l'objet d'un examen en vue du renouvellement de leur inscription conformément à l'article 27 du décret n° 2004-1419 du 23 décembre 2004 relatif à la prise en charge des produits et prestations mentionnés à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale

NOR : SANS0522590A

Le ministre de la santé et des solidarités,

Vu le code de la sécurité sociale ;

Vu le décret n° 2004-1419 du 23 décembre 2004 relatif à la prise en charge des produits et prestations mentionnés à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, et notamment l'article 27 ;

Vu l'avis du 4 mai 2005 de la commission d'évaluation des produits et prestations,

Arrête :

Art. 1^{er}. – Au titre de l'année 2006, les descriptions génériques devant faire l'objet d'un examen en vue du renouvellement de leur inscription sur la liste prévue à l'article L. 165-1 en application de l'article 27 du décret du 23 décembre 2004 susvisé sont les suivantes :

Descriptions génériques soumises à réexamen au titre de l'année 2006

CATÉGORIE DE LA LPP	LIBELLÉ DE LA CATÉGORIE
Titre I ^{er} , chapitre 1, section 3 (tous codes).	Dispositifs médicaux pour autotraitement et autocontrôle.
Titre I ^{er} , chapitre 3, section 1 (tous codes).	Articles pour pansements.
Titre I ^{er} , chapitre 1, section 6. Titre I ^{er} , chapitre 3, section 2 (tous codes). Titre II, chapitre 1, D (tous codes).	Produits de contention : – gilet de contention (code : 1156684) ; – matériels de contention et de compression vasculaire ; – orthèses élastiques de contention des membres.
Titre II, chapitre 3 (tous codes).	Appareils électroniques correcteurs de surdité.
Titre II, chapitre 5, section 1.	Prothèses oculaires (codes : 2503780, 2585460, 2591583, 2538229, 2540338, 2542219, 2545459, 2596439, 2593607).
Titre III, chapitre 1, section 5, sous-section 1, paragraphe 4 (tous codes).	Implants articulaires de hanche.
Titre III, chapitre 1, section 8. Titre III, chapitre 1, section 9.	Implants de renfort : – implants pour colpo-suspension (code : 3106064) ; – implants pouvant intéresser plusieurs appareils anatomiques : implants de réfection de paroi, de suspension ou d'enveloppement, résorbable ou non (codes : 3151627, 3130648, 3148192, 3140026, 3164972, 3133902, 3123000, 3181841, 3112604) ; – implants pour chirurgie endoscopique ou mini-invasive (code : 3122376).

Art. 2. – Le directeur général de la santé et le directeur de la sécurité sociale sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 12 juillet 2005.

XAVIER BERTRAND

Annexe 2. Avis de projet du 8 novembre 2016 de modification de la procédure d'inscription des cotyles à insert double mobilité et des tiges à col modulaire (121)

Avis et communications

AVIS DIVERS

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

Avis de projet de modification de la procédure d'inscription des cotyles à insert double mobilité et des tiges à col modulaire inscrits au titre III de la liste prévue à l'article L. 165-1 (LPP) du code de la sécurité sociale

NOR : AFSS1631794V

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles, L. 162-38, L. 165-1 à L. 165-5 et R. 165.1 à R. 165.30 ;

Vu l'avis de la Commission d'évaluation des produits et prestations devenue Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) ;

Vu l'avis de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) ;

Vu l'avis de projet relatif à la modification de la procédure d'inscription des prothèses de hanche inscrites sur la liste prévue à l'article L. 165-1 (LPP) du code de la sécurité sociale (NOR : AFSS1302577V) publié au *Journal officiel* le 21 mars 2013,

Le ministre de l'économie et des finances et le ministre des affaires sociales et de la santé font connaître leur intention de modifier :

1. Les conditions de prise en charge des cotyles à insert double mobilité en substituant l'inscription sous description générique par une inscription sous nom de marque ou nom commercial.

Les fabricants et les distributeurs qui souhaitent le maintien de la prise en charge de ces produits devront déposer, dans un délai de 180 jours à compter de la date de publication du présent avis, des dossiers de demande d'inscription sous nom de marque auprès des ministres avec dépôt concomitant au secrétariat de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé à la HAS. Lors de cette première demande d'inscription, le dossier médico-technique devra contenir, à minima, les données techniques, les données cliniques ayant permis l'obtention du marquage CE, ainsi que les données issues de la matériovigilance. A l'issue de la procédure, la prise en charge sur les descriptions génériques sera remplacée par des inscriptions par marque pour les produits ayant satisfait aux critères d'inscription prévus à l'article R. 165-2 du code de la sécurité sociale.

2. Les conditions de prise en charge des tiges à col modulaire en substituant l'inscription sous description générique par une inscription sous nom de marque ou nom commercial.

Les fabricants et les distributeurs qui souhaitent le maintien de la prise en charge de ces produits devront déposer, dans un délai de 180 jours à compter de la date de publication du présent avis, des dossiers de demande d'inscription sous nom de marque auprès des ministres avec dépôt concomitant au secrétariat de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé à la HAS. A l'issue de la procédure, la prise en charge sur les descriptions génériques sera remplacée par des inscriptions par marque pour les produits ayant satisfait aux critères d'inscription prévus à l'article R. 165-2 du code de la sécurité sociale.

Conformément à l'article R. 165-9 du code de la sécurité sociale, les fabricants et les distributeurs peuvent présenter des observations écrites ou demander à être entendus par la Commission nationale des dispositifs médicaux et des technologies de santé prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, concernant les modifications du présent avis de projet, dans un délai de trente jours à compter de la publication du présent avis.

Une copie des observations écrites doit être transmise au secrétariat général du comité économique des produits de santé.

Annexe 3. Avis du 14 avril 2017 annulant et remplaçant l'avis modifiant l'avis de projet de modification de la procédure d'inscription des cotyles à insert double mobilité et des tiges à col modulaire (7)

14 avril 2017

JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Texte 162 sur 182

Avis et communications

AVIS DIVERS

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

Avis annulant et remplaçant l'avis de projet de modification de la procédure d'inscription des cotyles à insert double mobilité et des tiges à col modulaire inscrits au titre III de la liste prévue à l'article L. 165-1 (LPP) du code de la sécurité sociale

NOR : AFSS1711468V

L'avis (NOR : AFSS1710130V), publié au *Journal officiel* le 4 avril 2017 modifiant l'avis de projet de modification de la procédure d'inscription des cotyles à insert double mobilité et des tiges à col modulaire inscrits au titre III de la liste prévue à l'article L. 165-1 (NOR : AFSS1631794V) publié au *Journal officiel* le 8 novembre 2016 du code de la sécurité sociale, est annulé et remplacé comme suit :

L'avis de projet de modification de la procédure d'inscription des cotyles à insert double mobilité et des tiges à col modulaire inscrits au titre III de la liste prévue à l'article L. 165-1 (LPP) du code de la sécurité sociale (NOR : AFSS1631794V) publié au *Journal officiel* le 8 novembre 2016 est modifié comme suit :

Au « 1. Les conditions de prise en charge des cotyles à insert double mobilité en substituant l'inscription sous description générique par une inscription sous nom de marque ou nom commercial » :

Au lieu de :

« Les fabricants et les distributeurs qui souhaitent le maintien de la prise en charge de ces produits devront déposer, dans un délai de 180 jours à compter de la date de publication du présent avis, des dossiers de demande d'inscription sous nom de marque auprès des ministres avec dépôt concomitant au secrétariat de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé à la HAS. Lors de cette première demande d'inscription, le dossier médico-technique devra contenir, à minima, les données techniques, les données cliniques ayant permis l'obtention du marquage CE, ainsi que les données issues de la matériovigilance. A l'issue de la procédure, la prise en charge sur les descriptions génériques sera remplacée par des inscriptions par marque pour les produits ayant satisfait aux critères d'inscription prévus à l'article R. 165-2 du code de la sécurité sociale. »

Lire :

« Les fabricants et les distributeurs qui souhaitent le maintien de la prise en charge de ces produits devront déposer, avant le 30 novembre 2017 des dossiers de demande d'inscription sous nom de marque auprès des ministres avec dépôt concomitant au secrétariat de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé à la HAS. Lors de cette première demande d'inscription, le dossier médico-technique devra contenir, à minima, les données techniques, les données cliniques ayant permis l'obtention du marquage CE, ainsi que les données issues de la matériovigilance. A l'issue de la procédure, la prise en charge sur les descriptions génériques sera remplacée par des inscriptions par marque pour les produits ayant satisfait aux critères d'inscription prévus à l'article R. 165-2 du code de la sécurité sociale. »

Au « 2. Les conditions de prise en charge des tiges à col modulaire en substituant l'inscription sous description générique par une inscription sous nom de marque ou nom commercial » :

Au lieu de :

« Les fabricants et les distributeurs qui souhaitent le maintien de la prise en charge de ces produits devront déposer, dans un délai de 180 jours à compter de la date de publication du présent avis, des dossiers de demande d'inscription sous nom de marque auprès des ministres avec dépôt concomitant au secrétariat de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé à la HAS. A l'issue de la procédure, la prise en charge sur les descriptions génériques sera remplacée par des inscriptions par marque pour les produits ayant satisfait aux critères d'inscription prévus à l'article R. 165-2 du code de la sécurité sociale. »

Lire :

« Les fabricants et les distributeurs qui souhaitent le maintien de la prise en charge de ces produits devront déposer, avant le 30 novembre 2017, des dossiers de demande d'inscription sous nom de marque auprès des ministres avec dépôt concomitant au secrétariat de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé à la HAS. A l'issue de la procédure, la prise en charge sur les descriptions génériques

sera remplacée par des inscriptions par marque pour les produits ayant satisfait aux critères d'inscription prévus à l'article R. 165-2 du code de la sécurité sociale. »

Annexe 4. Avis de projet du 30 octobre 2018 portant modification des conditions d'inscription des cotyles à simple et double mobilité inscrits sur la liste prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale (123)

Avis et communications

AVIS DIVERS

MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

Avis de projet portant modification des conditions d'inscription des cotyles à simple et double mobilité inscrits sur la liste prévue à l'article L. 165-1 (LPP) du code de la sécurité sociale

NOR : SSAS1829345V

Vu le code de la sécurité sociale et notamment ses articles, L. 162-38, L. 165-1 à L. 165- 5 et R. 165-1 à R. 165-28 ;

Vu l'avis de projet de modification de la procédure d'inscription des cotyles à insert double mobilité et des tiges à col modulaire inscrits au titre III de la liste prévue à l'article L. 165-1 (LPP) du code de la sécurité sociale publié au *Journal officiel* le 8 novembre 2016 (NOR AFSS1631794V) et ses rectificatifs publiés au *Journal officiel* les 4 et 14 avril 2017 (NOR AFSS1710130V et AFSS1711468V) ;

Vu l'avis de la CNEDIMTS du 24 janvier 2017 relatif aux cotyles à insert double mobilité et tiges à col modulaire,

La ministre des solidarités et de la santé et le ministre de l'action et des comptes publics, font connaître leur intention :

Au titre III de la liste des produits et prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, chapitre 1^{er}, section 3 « implants orthopédiques », de modifier le paragraphe 4 « implants articulaire de hanche » comme suit :

a) Le chapeau du paragraphe 4 est remplacé par :

« Une prothèse totale de hanche (PTH) est composée :

- d'une tige avec col ;
- d'une tête indépendante de la tige (en cas de tige modulaire) ou non, en cas de tige monobloc ou de prothèse fémorale unipolaire monobloc ;
- d'un cotyle monobloc ou modulaire avec insert amovible.

Les cotyles simple mobilité ont un insert fixe par rapport au métal-back.

Les inserts simple mobilité sont fixes par rapport au métal-back associé.

Une prothèse de hanche dite « intermédiaire » est composée :

- d'une tige avec col ;
- d'une tête ;
- d'une cupule mobile qui exclut la pose d'un implant cotyloïdien.

La prise en charge est assurée pour une seule unité de chacun de ces éléments.

La prise en charge d'une tige ou d'un cotyle non cimenté exclut la prise en charge d'une des références de ciment (réf. : 3133262 ou 3163659).

b) Dans la rubrique « Cotyles standards modulaires », les nouveaux codes LPPR suivants sont créés :

CODE	NOMENCLATURE
3122590	Hanche, cotyle standard, simple mob, modulaire, metal-back, sans insert, cimenté. Cotyle standard pour hanche, simple mobilité, modulaire, métal-back sans insert, cimenté. Date de fin de prise en charge : 31 juillet 2027.
3148631	Hanche, cotyle standard, simple mob, modul, metal-back, sans insert, non cimenté. Cotyle standard pour hanche, simple mobilité, modulaire, métal-back sans insert, non cimenté. Les implants cotyloïdiens avec cotyle métal back sans ciment et insert polyéthylène massif ou céramique pré assemblés en usine par le fabricant sont pris en charge par addition des codes de l'insert et du cotyle métal back. Date de fin de prise en charge : 31 juillet 2027.

c) Dans la rubrique « Cotyles de reconstruction » les nouveaux codes suivants sont créés :

CODE	NOMENCLATURE
3139135	Hanche, cotyle reconstr, simple mob, modul, métal-back sans insert, ciment. Cotyle de reconstruction pour hanche, simple mobilité, modulaire, métal-back sans insert, cimenté. Date de fin de prise en charge : 31 juillet 2027.
3130200	Hanche, cotyle reconstr, simple mob, modul, métal-back sans insert, non cimenté. Cotyle de reconstruction pour hanche, simple mobilité, modulaire, métal-back sans insert, non cimenté. Date de fin de prise en charge : 31 juillet 2027.

d) A la rubrique « inserts seuls », dans la sous-rubrique « Insert en polymère massif », le nouveau code suivant est créé :

CODE	NOMENCLATURE
3105455	Hanche, insert en polymère massif, simple mobilité. les implants cotyloïdiens avec cotyle métal back sans ciment et insert en polyéthylène massif pré assemblés en usine par le fabricant sont pris en charge par addition des codes de l'insert et du cotyle métal back. Date de fin de prise en charge : 31 juillet 2027.

e) A la rubrique « inserts seuls », dans la sous-rubrique « Insert en céramique », le nouveau code suivant est créé :

CODE	NOMENCLATURE
3146780	Hanche, insert en céramique, simple mobilité. les implants cotyloïdiens avec cotyle métal back sans ciment et insert céramique pré assemblés en usine par le fabricant sont pris en charge par addition des codes de l'insert et du cotyle métal back. Date de fin de prise en charge : 31 juillet 2027.

f) Dans le paragraphe 4, les codes 3150450 ; 3120041 ; 3167309 ; 3168042 ; 3161130 et 3140150 sont radiés à compter du 31 mai 2019.

Conformément à l'article R. 165-9 du code de la sécurité sociale, les fabricants et les distributeurs peuvent présenter des observations écrites ou demander à être entendus par la Commission nationale des dispositifs médicaux et des technologies de santé prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, concernant les modifications du présent avis de projet, dans un délai de trente jours à compter de la publication du présent avis.

Une copie des observations écrites doit être transmise au secrétariat général du comité économique des produits de santé.

Annexe 5. Tableau récapitulatif des cotyles à double mobilités évalués par la CNEDiMTS jusqu'au premier trimestre 2019

Fabricant (titulaire marquage CE)	Mandataire (demandeur)	Nom des cotyles à double mobilité	Unités vendues (monde)	Date marquage CE	Date d'adoption des avis	Date d'adoption du 2ème avis	Date d'adoption du 3ème avis	Nombre de dossiers évalués	Nombre d'avis rendus	Explications
ADLER ORTHO SRL	ADLER ORTHO SRL	BIS DUAL MOBILITY (sans ciment)	0	NC*	06/03/2018	-	-	1	1	-
		FIXA 3P DUPLEX (à cimenter)	<5	2017	23/01/2018	-	-	1	1	-
		FIXA DUPLEX (à cimenter)	100	2016	23/01/2018	-	-	1	1	-
		FIXA DUPLEX (sans ciment)	1 000	2015	19/12/2017	-	-	1	1	-
AMPLITUDE SAS	AMPLITUDE SAS	SATURNE cupule à cimenter	NA	2002	20/12/2016	-	-	1	1	-
		SATURNE cupule sans ciment	NA	1999	20/12/2016	-	-	1	1	-
		SATURNE II (sans ciment)	NA	2017	07/11/2017	-	-	1	1	-
ASTON MEDICAL	ASTON MEDICAL	TREGOR - TREGOR + (sans ciment)	27 000	1999	23/01/2018	-	-	1	1	-
		TREGOR MEDIAL CUP (à cimenter)	7 000	2002	23/01/2018	-	-	1	1	-
ATF	ATF	LIBERTY AC (à cimenter)	>4 000	2006	23/01/2018	-	-	1	1	-
		LIBERTY SC (sans ciment)	>10 000	2005	23/01/2018	-	-	1	1	1 seul dossier pour LIBERTY SC et LIBERTY T
		LIBERTY T (sans ciment)	>4 000	2007		-	-	1	1	
BIOMET FRANCE SARL	BIOMET SAS	cotyle AVANTAGE 3P (sans ciment)	>31 085	1998	18/11/2014	-	-	1	1	-
		cotyle AVANTAGE (à cimenter)	>26 628	1998	18/11/2014	-	-	1	1	-
		cotyle AVANTAGE RELOAD (sans ciment)	>26 922	1998	18/11/2014	-	-	1	1	-
C2F IMPLANTS	C2F IMPLANTS	MERCURY (à cimenter)	2 000	2009	19/12/2017	-	-	1	1	-
		MERCURY Pressfit/MERCURY PLUS Pressfit (sans ciment)	5 000	2009	19/12/2017	-	-	1	1	-
CERAVER	CERAVER	COTYLE DOUBLE MOBILITE (à cimenter)	550	2015	29/01/2019	-	-	1	1	-
		COTYLE DOUBLE MOBILITE HAC (sans ciment)	>3 000	2009	29/01/2019	-	-	1	1	-
DEDIENNE SANTE	DEDIENNE SANTE	ADES - ADES PLUS (sans ciment)	>10 000	2003	06/02/2018	-	-	1	1	-
		ADES (à cimenter)	>3 000	2003	06/02/2018	-	-	1	1	-
DEDIENNE SANTE	B. BRAUN MEDICAL	GYRACUP E - GYRACUP E ULTIMATE (sans ciment)	400	2015	20/03/2018	20/03/2018	-	1	1	3 cotyles sans ciment et 3 cotyles à

Fabricant (titulaire marquage CE)	Mandataire (demandeur)	Nom des cotyles à double mobilité	Unités vendues (monde)	Date marquage CE	Date d'adoption des avis	Date d'adoption du 2ème avis	Date d'adoption du 3ème avis	Nombre de dossiers évalués	Nombre d'avis rendus	Explications
DEDIENNE SANTE	DEDIENNE SANTE	GYRACUP E CEM (à cimenter)	40	2015	20/03/2018	20/03/2018	-	1	1	cimenter identiques entre eux, distribués sous 3 noms commerciaux différents. * 2 passages en CNEDiMITS (1 seul dossier)
		SYMBOL CUP DM CEM (à cimenter)	2 500	2014	20/03/2018		-	2	2	
		SYMBOL CUP DM HA + DMR HA (sans ciment)	1 000	2014	20/03/2018		-	2	2	
		DS EVOLUTION (à cimenter)	3 000	2015	20/03/2018		-	1	1	
	MATHYS S.A. BETTLACH	DS EVOLUTION (sans ciment)	3 000	2015	20/03/2018		-	1	1	
EUROS SAS	EUROS SAS	ATHELIA (sans ciment)	1 500	2013	12/06/2018	-	-	1	1	-
		ATHELIA II (à cimenter)	500	2013	12/06/2018	-	-	1	1	-
FH INDUSTRIE	FH ORTHOPEDI CS SAS	HIP'N GO - version PRESS FIT et TRIPODE (sans ciment)	6 000	2013	12/06/2018	-	-	1	1	-
		HIP'N GO (à cimenter)	670	2013	12/06/2018	-	-	1	1	-
GREATBATCH MEDICAL ORTHOPAEDICS	JOHNSON & JOHNSON MEDICAL SAS	GYROS (sans ciment)	22 000 (France)	2000	23/01/2018	-	-	1	1	-
Gruppo BIOIMPIANTI SRL	Gruppo BIOIMPIANTI SRL	DUALIS (à cimenter)	966	2015	26/03/2019	-	-	1	1	-
		DUALIS (sans ciment)	2 695	2011	26/03/2019	-	-	1	1	-
I.CERAM	I.CERAM	ISIS II (sans ciment)	>200 (France)	2011	17/04/2018	-	-	1	1	-
Implantcast GmbH	IMPLANTCAST France	ECOFIT 2M (à cimenter)	NA	2016	11/09/2018	-	-	1	1	-
		ECOFIT 2M (sans ciment)	NA	2016	11/09/2018	-	-	1	1	-
LIMA Corporate	LIMA France	2M (sans ciment)	NA	2005	20/02/2018	-	-	1	1	-
MEDACTA INTERNATIONAL	MEDACTA FRANCE SAS	MPACT (sans ciment)	3 000	2011	29/01/2019	-	-	1	1	-
		VERSACEM (à cimenter)	4 000	2007	29/01/2019	-	-	1	1	-
		VERSAFITCUP (sans ciment)	30 000	2003	29/01/2019	-	-	1	1	-
NORTHOMED Sarl	NORTHOMED Sarl	TWIN CUP (à cimenter)	NA	2009	10/10/2017	-	-	1	1	-
		TWIN CUP (sans ciment)	NA	2009	10/10/2017	-	-	1	1	-
PROTHEOS INDUSTRIE	PROTHEOS INDUSTRIE	XLMOB (à cimenter)	200	2017	12/09/2017	20/03/2018	-	2	2	2 passages en CNEDiMITS

Fabricant (titulaire marquage CE)	Mandataire (demandeur)	Nom des cotyles à double mobilité	Unités vendues (monde)	Date marquage CE	Date d'adoption des avis	Date d'adoption du 2ème avis	Date d'adoption du 3ème avis	Nombre de dossiers évalués	Nombre d'avis rendus	Explications
		XLMOB (sans ciment)	500	2017	12/09/2017	20/03/2018	26/03/2019	3	3	3 passages en CNEDiMTS
SCIENCE ET MEDECINE S.A.S	SCIENCE ET MEDECINE S.A.S	EVORA (sans ciment)	>4 000	1998	03/04/2018	-	-	2	1	Séparation en 2 avis
		EVORA SP (sans ciment)	>5 000	2006	03/04/2018	-	-			
		EVORA LIS (sans ciment)	>700	2003	03/04/2018	26/03/2019	-	2	2	2 passages en CNEDiMTS
		EVORA GRIP (sans ciment)	171	2017	03/04/2018	26/03/2019	-			
		EVORA GRIP 3P (sans ciment)	0	2017	03/04/2018	26/03/2019	-			
SCIENCE ET MEDECINE S.A.S	SCIENCE ET MEDECINE S.A.S	GALILEA (à cimenter)	>2 000	2006	29/05/2018	-	-	1	1	-
		STRATOS (sans ciment)	>500	2013	03/04/2018	12/02/2019	-	2	2	2 passages en CNEDiMTS
SERF	SERF	Gamme NOVAE (sans ciment)	>92 000	2000	23/01/2018	-	-	1	2	Séparation en 2 avis
		NOVAE STICK (à cimenter)	>20 000	2002	23/01/2018	-	-	1	2	Séparation en 2 avis
SMITH & NEPHEW Inc.	SMITH & NEPHEW S.A.S.	POLARCUP (à cimenter)	NA	2006	08/11/2016	-	-	1	1	-
		POLARCUP (sans ciment)	NA	2006	08/11/2016	-	-	1	1	-
STRYKER CORP	STRYKER France SAS	RESTORATION ADM X3 (sans ciment)	27 200	2010	16/12/2014	-	-	1	1	-
SYMBIOS ORTHOPEDI E S.A.	SYMBIOS ORTHOPEDI E S.A.	SERENITY (sans ciment)	500	2016	06/03/2018	25/06/2018	-	2	2	2 passages en CNEDiMTS
TORNIER SAS	CORIN FRANCE SAS	COTYLE DOUBLE MOBILITE SANS CIMENT (CORIN)	>13 000	2009	06/03/2018	-	-	1	1	-
		COTYLE DOUBLE MOBILITE A CIMENTER (CORIN)	>3 000	2004	06/03/2018	-	-	1	1	-
WALDEMAR LINK GmbH	WALDEMAR LINK GmbH	LINK BI-MOBILE (à cimenter)	0	NC*	12/06/2018	-	-	1	1	-
		LINK BI-MOBILE (sans ciment)	0	NC*	12/06/2018	-	-	1	1	-
XNOV MEDICAL TECHNOLOGY SA	XNOV MEDICAL TECHNOLOGY SA	MOBILITY (à cimenter)	>1 500	2006	19/12/2017	-	-	1	1	-
		MOBILITY (sans ciment)	7 000	2006	19/12/2017	-	-	1	1	-
		XCUP MOB (sans ciment)	NA	2013	19/12/2017	-	-	1	1	-

Annexe 6. Gradation des recommandations et niveaux de preuves scientifiques fournis par la littérature selon la HAS en 2013 (128)

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B Présomption scientifique	Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 - études cas-témoins.
	Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Évolution de la réglementation européenne des dispositifs médicaux en matière d'évaluation clinique : mise en perspective avec l'évaluation des cotyles à double mobilité par la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies

Introduction : Le Règlement européen 2017/745 autorisant la commercialisation des dispositifs médicaux (DM) dans l'Union Européenne, entré en vigueur en 2017 et d'application obligatoire en mai 2020, promet de nombreuses évolutions concernant l'évaluation clinique des DM implantables (DMI). Depuis des années, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé (CNEDiMETS) réalise une évaluation clinique de chaque cotyle à double mobilité (CDM) pour permettre leur remboursement sous dénomination commerciale. L'objectif de cette étude est de montrer comment l'évaluation des CDM par la CNEDiMETS permet d'anticiper les exigences cliniques demandées par le nouveau règlement. **Méthode :** Une analyse rétrospective des données décrites dans les avis émis par la CNEDiMETS a été réalisée depuis le début de l'évaluation individuelle des CDM en 2014 jusqu'à mars 2019. Ces données ont été comparées avec les exigences cliniques requises par le règlement. **Résultats :** La CNEDiMETS était favorable au remboursement de 42/71 CDM, dont 38 reposaient sur des données cliniques spécifiques et 4 n'en décrivaient pas. Parmi les 4 CDM, 2 comportaient un argumentaire d'équivalence technique les comparant à d'autres CDM. La CNEDiMETS a demandé la mise en place d'une étude de suivi post-inscription pour tous les CDM éligibles au remboursement. **Discussion :** Cette évaluation peut permettre de préfigurer les exigences cliniques requises par le règlement demandant des études cliniques pour les DMI, une diminution du recours à l'équivalence et un suivi clinique post-commercialisation. Des études de suivi en vie réelle communes entre les deux « remparts » à la libre circulation et au remboursement des DMI pourraient être envisageables.

Mots-clés : évaluation clinique, cotyles à double mobilité, Règlement européen 2017/745

Evolution of European medical device regulation in terms of clinical evaluation: perspective with the evaluation of dual mobility acetabular cups by the National Commission for the Evaluation of Medical Devices and Health Technologies

Introduction: The European Regulation 2017/745 authorising the marketing of medical devices (MDs) in the European Union, which came into force in 2017 and is mandatory in May 2020, promises many developments in the clinical evaluation of implantable MDs (IMDs). For years, the National Commission for the Evaluation of Medical Devices and Health Technologies (CNEDiMETS) has been conducting a clinical evaluation of each dual mobility cup (DMC) to allow their reimbursement under a commercial name. The objective of this study is to show how the evaluation of DMCs by the CNEDiMETS makes it possible to anticipate the clinical requirements required by the new regulations. **Method:** A retrospective analysis of the data described in the opinions issued by the CNEDiMETS was carried out from the beginning of the individual evaluation of DMCs in 2014 to March 2019. These data were compared with the clinical requirements required by the regulation. **Results:** The CNEDiMETS supported the reimbursement of 42/71 DMCs, 38 of which were based on specific clinical data and 4 did not describe any. Of the 4 DMCs, 2 had a technical equivalence argument comparing them to other DMCs. The CNEDiMETS has requested the implementation of a post-registration follow-up study for all DMCs eligible for reimbursement. **Discussion:** This assessment may prefigure the clinical requirements required by the regulation requiring clinical studies for IMDs, a reduction in the use of equivalence and post-market clinical follow-up. Joint real-life monitoring studies between the two "ramparts" to the free movement and reimbursement of IMDs could be considered.

Keywords: clinical evaluation, dual mobility cups, European Regulation 2017/745

