



**JOURNEES DE PERFECTIONNEMENT EN APPAREILLAGE**

**PARIS**

**20 ET 21 JUIN 2019**

**HOPITAL DE LA PITIE SALPETRIERE**

**Etudes post-inscription (EPI)  
demande des autorités (HAS/CEPS) envers les industriels  
concernant le suivi des patients en vie réelle**

**Benoît Ponsan**

**Consultant Remboursement & Etudes cliniques**

## SOMMAIRE

1. Produits pouvant être concernés par une EPI
2. Processus d'inscription en nom de marque
3. Les études post-inscription
4. Dispositifs concernés en appareillage
5. Difficultés à surmonter
6. Nouvelles perspectives pour les études de suivi en vie réelle
7. Conclusion

# 1. Produits pouvant être concernés par une EPI

## LPPR

### Produits génériques

- Spécifications techniques décrites dans la LPPR.  
=> Auto-inscription - déclaration ANSM  
=> **Nouveauté** : Déclaration DSS\* (JORF 12/06/19)  
Code d'identification des produits génériques.

### Produits inscrits en nom de marque<sup>1</sup>

- Caractère innovant
- Produit unique et/ou ne permettant pas la rédaction d'une description générique
- Suivi particulier (impact sur les dépenses, impératifs de santé publique, contrôle des spécifications techniques)

=> Processus d'inscription spécifique



Produits pouvant être  
concernés par une  
Etudes post-inscription  
EPI

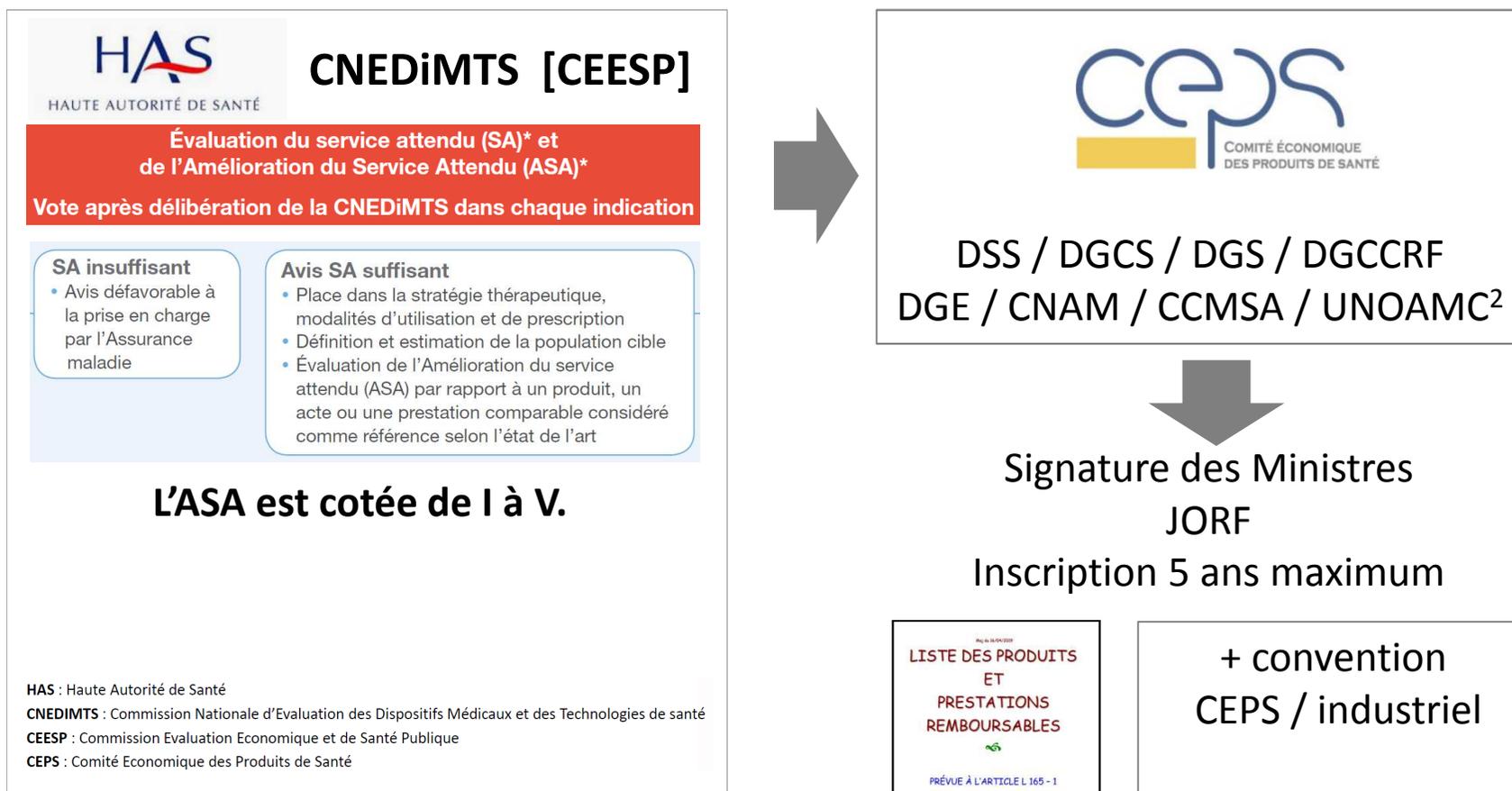
Sources

[1] HAS - [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/guide\\_pratique\\_dm.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/guide_pratique_dm.pdf)

\* DSS: Direction de la Sécurité Sociale

## 2. Processus d'inscription en nom de marque

### Produits en nom de marque



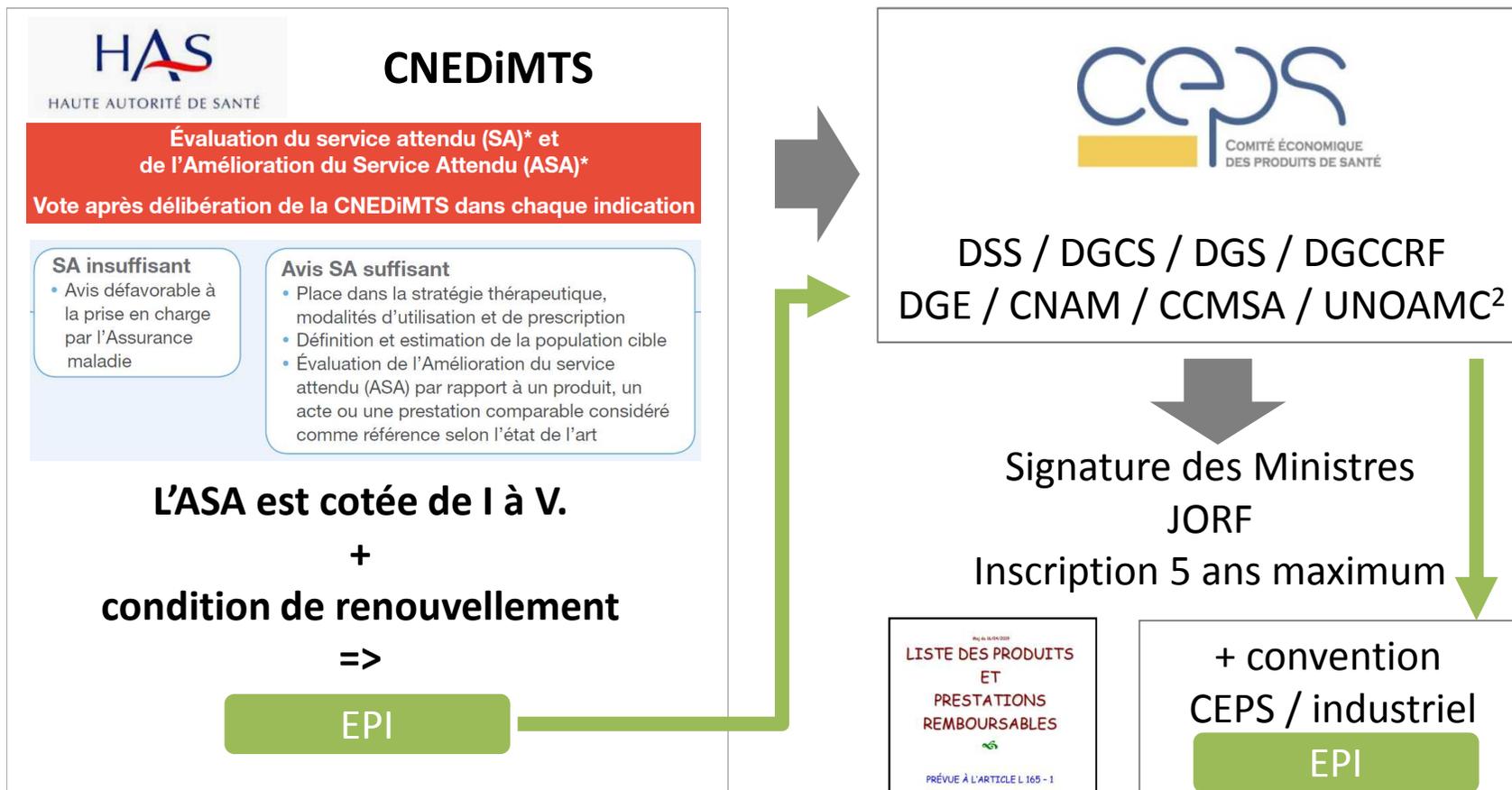
#### Sources

[1] HAS - [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_928541/fr/les-criteres-d-evaluation-de-la-cnedimts](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_928541/fr/les-criteres-d-evaluation-de-la-cnedimts)

[2] Direction de la Sécurité Sociale – Direction Générale de la Cohésion Sociale – Direction Générale de la Santé – Direction Générale de la Concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes – Direction Générale des Entreprises – Caisse Nationale de l'Assurance Maladie – Caisse Centrale de la Mutualité Sociale Agricole – Union Nationale des organismes d'assurance maladie Complémentaire

### 3. Les études post-inscription (EPI)

#### Demande de la CNEDiMTS / CEPS + convention avec le CEPS



Sources

[1] HAS - [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_928541/fr/les-criteres-d-evaluation-de-la-cnedimts](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_928541/fr/les-criteres-d-evaluation-de-la-cnedimts)

[2] Direction de la Sécurité Sociale – Direction Générale de la Cohésion Sociale – Direction Générale de la Santé – Direction Générale de la Concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes – Direction Générale des Entreprises – Caisse Nationale de l'Assurance Maladie – Caisse Centrale de la Mutualité Sociale Agricole – Union Nationale des organismes d'assurance maladie Complémentaire

### 3. Les études post-inscription (EPI)

#### Attentes de la HAS [rapport d'activité CNEDiMTS 2017]<sup>1</sup>

« Les demandes d'EPI visent à apporter des réponses à des interrogations soulevées lors de la première évaluation faite par la CNEDiMTS. Selon le contexte et les données disponibles au moment de la première évaluation, ces questions concernent le plus souvent :

- la vérification du **rapport bénéfice/risque** à moyen et long terme
- la **confirmation des performances** cliniques des dispositifs dans leurs **conditions réelles** d'utilisation
- la vérification du respect des **indications** et de **l'encadrement préconisés** par la CNEDiMTS
- la détection d'un **risque particulier** dans tout ou partie de la population cible
- l'amélioration de la **qualité de vie** des patients, le cas échéant.

Les résultats de l'EPI conditionnent l'avis de la CNEDiMTS lors du renouvellement de l'inscription au remboursement. »

Sources

[1] HAS - [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-07/rapport\\_activite\\_cnedimts\\_2017.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-07/rapport_activite_cnedimts_2017.pdf)

## 4. Les EPI en appareillage

⇒ 7 EPI / 6 dispositifs

<u>Avis HAS</u> <sup>1</sup>	<u>JORF</u>	<u>DM</u>	<u>Industriel</u>
• 2004 (7 jan.)	2005 (3 fév.)	C-LEG	Ottobock
• 2007 (2 mai)	2008 (9 jan.)	HYBRID	Proteor
• 2009 (24 nov.)	2010 (11 oct.)	C-LEG	Ottobock
• 2011 (22 mars)	2011 (3 nov.)	RHEO KNEE	Ossür
• 2011 (25 oct.)	2012 (8 nov.)	ODRA	Proteor
• 2014 (8 avril)	2015 (11 mars)	i-Limb ULTRA	Touch Bionics
• 2015 (1 <sup>er</sup> décembre)	2017 (15 août)	HELIX	Ottobock

Note: Pas d'EPI requise pour les dispositifs Kenevo et Michelangelo compte tenu des études fournies.

Sources

[1] HAS - <https://www.has-sante.fr/>

## 4. Les EPI en appareillage

⇒ Les EPI conditionnement l'ASR et la négociation tarifaire avec le CEPS

<u>DM</u>	<u>ASA HAS<sup>1</sup></u>	<u>ASR</u>	<u>ASR</u>	<u>EPI en cours</u>
• C-LEG	ASA III (2004)	ASA IV (2009)	ASR III (2017)	-
• HYBRID	ASA V (2007)	ASA V (2013)		-
• RHEO KNEE	ASA V (2011)	ASA V (2018)		<b>x</b>
• ODRA	ASA III (2011)	ASA V (2018)		-
• i-Limb ULTRA	ASA III (2015)			<b>x</b>
• HELIX	ASA IV (2015)			<b>x</b>

Sources

[1] HAS - <https://www.has-sante.fr/>

## 4. Les EPI en appareillage

### Exemple : C-LEG Ottobock

- **Avis HAS - Demande EPI - 2004**

C-LEG Ottobock

*« Un suivi de cohorte des sujets appareillés par 3C100 C-LEG devra être mis en place. Les données recueillies devront être présentées lors de la demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables.*

*Le suivi portera, notamment, sur les paramètres suivants :*

- *la mesure indirecte la consommation énergétique,*
- *la fréquence cardiaque et la tension artérielle au repos et après effort,*
- *le périmètre et la vitesse de marche,*
- *l'évaluation de la qualité de vie. »*

- **Etude fournie en 2009 : Enquête de satisfaction + analyse du nb. de pas**

- Questionnaire de satisfaction ESAT (n=225) : moy. 3,85/5 et 4,48/5.
- Analyse du nb. de pas enregistrés par le C-LEG. moy. 2 278 pas/jour [250 - 8 911]. Périmètre de marche estimé à 1,503 km/jour [0,165-5,881].

**Avis HAS 2009 => Nouvelle demande d'EPI + ASR IV [ASA III lors de l'inscription]**

Sources

[1] HAS - <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-11/cnedimts-2212-3c100c-leg.pdf>

## 4. Les EPI en appareillage

### Exemple : C-LEG Ottobock

- **Avis HAS - Demande EPI - 2009**                      C-LEG Ottobock

*« Un suivi de cohorte des sujets appareillés par 3C100 C-LEG devra être mis en place. Il portera, notamment, sur la mesure des paramètres suivants :*

- *la **capacité locomotrice** (périmètre et vitesse de marche, par exemple) ;*
- *l'**activité locomotrice** au travers du fonctionnement du genou prothétique (nombre de pas ou de cycles effectués par année, par exemple) ;*
- *la **satisfaction** de l'utilisateur et l'évaluation de sa **qualité de vie**.*

*Les données recueillies devront être fournies lors de la demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables. »*

Sources

[1] HAS - [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-5394\\_C-LEG%203C100\\_19\\_décembre\\_2017\\_\(5394\)\\_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-5394_C-LEG%203C100_19_décembre_2017_(5394)_avis.pdf)

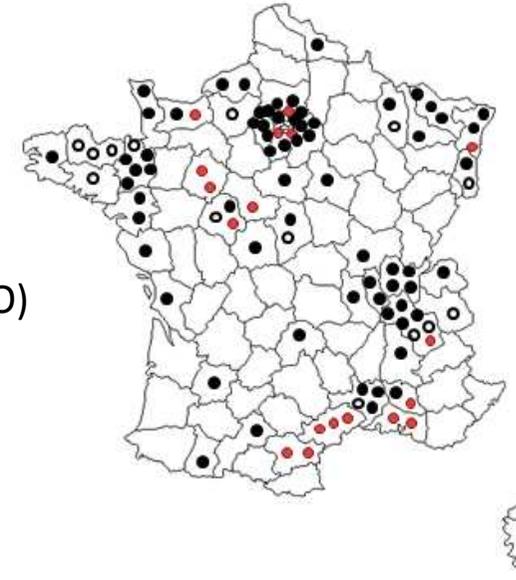
## 4. Les EPI en appareillage

### Exemple : C-LEG Ottobock

- **EPI fournie en 2017 de qualité méthodologique élevée**
  - Comité scientifique indépendant
  - Collecte et traitement des données par une société externe (CRO)
  - Etude multicentrique (25 centres / 28 MPR)

#### **Résultats**

- Description représentative de la population (n=100)
- Amélioration **significative** du LCI, ESAT, SF-36 score physique.
- Diminution significative des chutes et des soutiens.



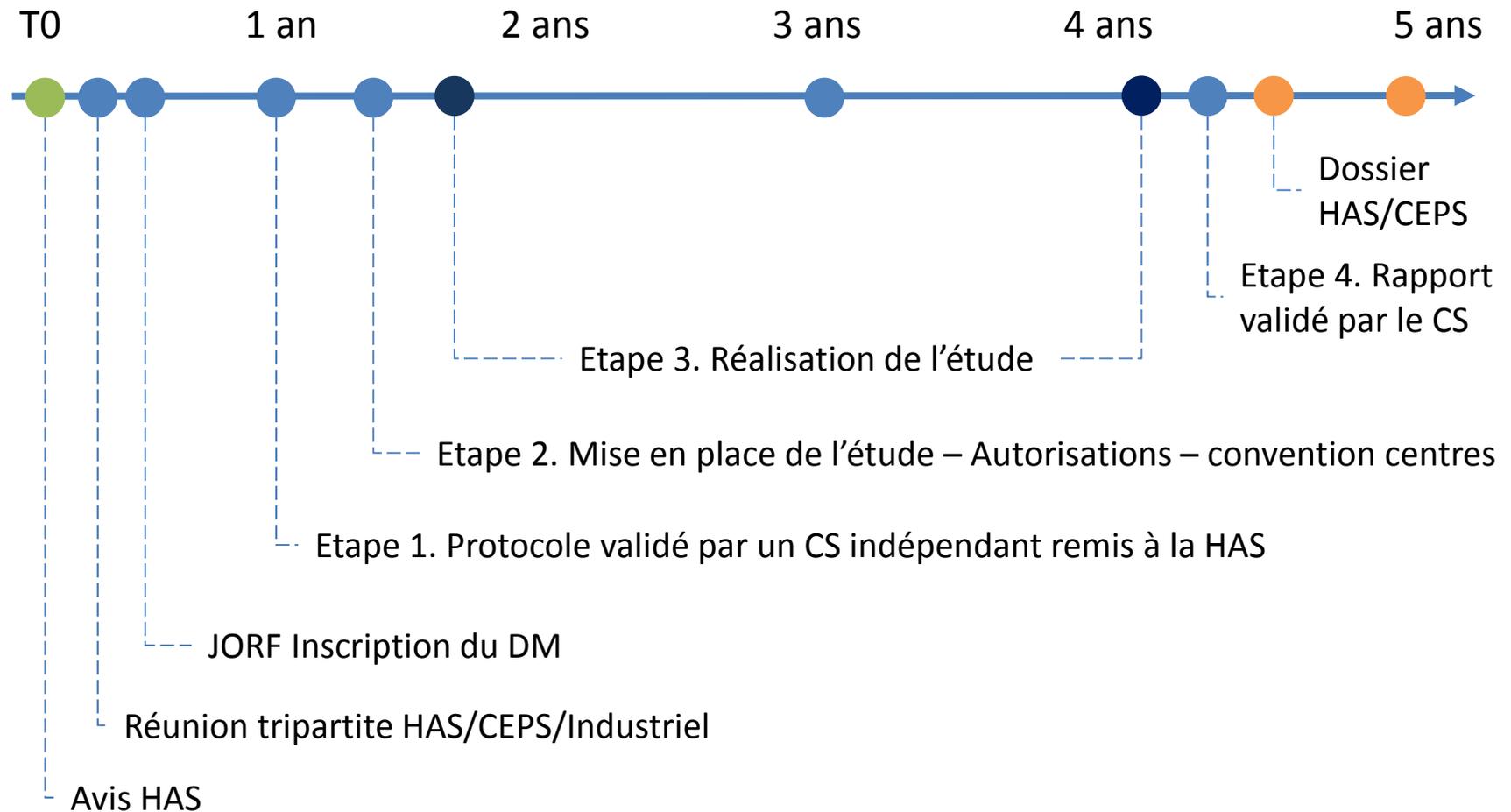
**La qualité et les résultats de l'EPI ont permis à la HAS de révisé leur avis.  
=> Avis HAS 2017 : niveau d'ASR modifié de IV à III**

Sources

[1] HAS - [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-5394\\_C-LEG%20C100\\_19\\_décembre\\_2017\\_\(5394\)\\_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-5394_C-LEG%20C100_19_décembre_2017_(5394)_avis.pdf)

## 5. Difficultés à surmonter

=> Coordination complexe et respect du calendrier



## 5. Difficultés à surmonter

### Etape 1. Protocole (défini avec un comité scientifique)

- **Objectif(s) de l'étude**

Hiérarchiser les objectifs (principal et secondaires).

Parfois difficile d'intégrer à la fois un objectif de confirmation de l'ASR (étude comparative avec documentation avant-après) et un objectif de suivi en vie réelle (observationnel)

- **Critères de jugement**

- Hiérarchie des critères (La QDV peut être un critère principal selon la CNEDiMTS).

- Peu d'échelles cliniques spécifiquement validées et il y a peu ou pas de valeurs disponibles dans la littérature pour les DM concernés qui ont souvent des indications bien ciblées dans la LPPR.

- **Nombre de sujets nécessaires**

Le calcul basé sur la différence attendue sur le critère principal est rendu difficile par le manque de valeurs de référence dans la littérature.

L'exhaustivité est souvent demandée par la HAS.

## 5. Difficultés à surmonter

### Etape 2. Mise en place de l'étude

- **Centres investigateurs**

Population de faible incidence et très dispersée.

Peu de patients par centre.

⇒ Lourdeurs administratives avant l'étude (convention centre/promoteur à signer avant l'inclusion des patients)

⇒ Formation de l'investigateur/équipes à l'étude

- **Demandes d'autorisation CPP**

Nécessaire pour les études interventionnelles et observationnelles depuis 2017.

La liste des investigateurs est à définir avant le début de l'étude.

=> Difficulté d'obtenir l'exhaustivité : inclusion de tous les patients

## 5. Difficultés à surmonter

### Etape 3. Réalisation de l'étude et suivi

- **Centres investigateurs**

- ⇒ Centres SSR, peu sont universitaires, peu ou pas d'ARC
- ⇒ Charge principalement endossée par l'investigateur
- ⇒ Difficulté de mise en place de procédures internes de suivi du protocole d'étude pour moins de 2 patients / an

- **Gestion des données manquantes**

- ⇒ Type de cahier d'observation le mieux adapté: CRF papier / e-CRF
- ⇒ Questionnaires patients: papier / électronique
- ⇒ Causes de données manquantes
  - Mobilité des patients
  - Patients perdus de vue
  - Mobilité / départ en retraite des investigateurs durant l'étude (ex. EPI C-LEG : 30% de PDV au total)

## 6. Nouvelles perspectives pour les études de suivi en vie réelle

### **Nouvelles sources de données**

- Enregistrement de l'activité par les prothèses et les Smartphones
- Auto-questionnaires patients via les Smartphones (PROM)

### **Données existantes en pratique courante**

- Dossier patient en centre - (satisfaction, qualité de vie, autonomie...)
- Dossier patient chez l'orthoprothésiste (données de suivi, incidents, SAV..)
- Bases de données publiques (PMSI, SNIRAM...)<sup>1</sup>

### **Aspects réglementaires à considérer**

- Règlementation EU 2017/745<sup>2,3</sup> : Obligation de l'industriel de mettre en place des mesures de surveillance après commercialisation (SAC) et un plan de suivi clinique après commercialisation (SCAC)
- Respect de la législation pour la collecte et le traitement de données de santé dans le cadre d'une recherche impliquant la personne humaine<sup>4</sup>.

#### Sources

[1] [https://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/Presentation\\_du\\_Sniiram.pdf](https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Presentation_du_Sniiram.pdf)

[2] <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32017R0745&from=EN>

[3] <https://www.qualitiso.com/reglement-ue-2017-745-guide/>

[4] <https://www.cnil.fr/cnil-direct/question/recherches-en-sante-impliquant-la-personne-humaine-quelles-formalites?visiteur=part>

## 7. Conclusion

- L'inscription des produits en **nom de marque à la LPPR** est soumise à une évaluation et un suivi très rigoureux par nos institutions au niveau national, tant au niveau médico-technique (HAS) qu'au niveau économique (CEPS).
- Les EPI sont demandées aux industriels, cependant, leur réalisation ne peut se faire qu'avec la participation des **professionnels de santé et des patients**.
- L'harmonisation nationale des **échelles d'évaluation en pratique courante**, par indication, (satisfaction, qualité de vie, autonomie, activité physique..) faciliterait la collecte (prospective ou rétrospective) de données sur l'ASR des dispositifs innovants.
- A titre d'information, Ottobock innove dans l'implémentation de **registres de suivi des dispositifs innovants**, même si aucune EPI n'est explicitement demandé (ex. Kenevo, Michelangelo..), pour répondre aux obligations réglementaires de suivi des dispositifs, et compte tenu de la nécessité d'évaluer en continu le service rendu aux patients.