



Évaluation de la procédure de mise à disposition des dispositifs médicaux stériles innovants à l'AP-HP : bilan de trois ans de fonctionnement

Innovative medical devices assessment procedure set up at the Assistance Publique-Paris Hospitals : evaluation of three years activity

BARD Cécile¹,
BROUARD Agnès¹,
LEVERT Hélène¹,
FAURE Pierre²,
DOREAU Christian¹

Résumé

Ce travail propose d'établir, après trois ans d'activité, l'impact des trois étapes de la procédure de mise à disposition des dispositifs médicaux stériles (DMS) innovants instaurée (expertise interne et externe – synthèse menée en Comité des dispositifs médicaux stériles (CODIMS)) par rapport au type d'avis final rendu, ainsi que la satisfaction des praticiens demandeurs. Pour chaque dossier de DMS innovant, ont été relevés : la qualité des études cliniques publiées, de la note d'intérêt thérapeutique hospitalier (NITH) rédigée par le fournisseur, l'avis rendu par la Commission d'Évaluation des Produits et Prestations (CEPP), la nature des avis d'experts sollicités et l'avis final rendu par le CODIMS en réunion plénière.

Sur 19 dossiers expertisés par le CODIMS, neuf ont reçu un avis défavorable. Ces avis sont majoritairement corrélés à la faiblesse des études cliniques fournies, à une NITH de mauvaise qualité ou à l'absence d'avis favorable de la CEPP. Les avis rendus par le CODIMS sont concordants avec l'expertise externe pour deux tiers des dossiers. Le dossier d'expertise interne doit permettre de donner un avis tranché en cas de désaccord. Afin de faciliter les missions d'évaluation des COMEDIMS, l'évolution des exigences européennes en matière de qualité de dossier de marquage CE d'une part, ainsi que celle des formations des différents acteurs – hospitaliers et industriels – est attendue.

Mots-clés : Innovation, Évaluation, Dispositif médical, Comité, Hôpital.

Summary

The aim of the study is to evaluate, after three years of activity, the procedure set up to assess innovative and expansive medical devices (MD) submitted to the Medical Devices Assessment Committee (CODIMS) ; in particular, to discern which step of the medical device assessment procedure is more preponderant (internal and external assessments or the synthesis presented in CODIMS). For each medical device, the following items are noted : quality

1. Département GIEAP, AGEPS, AP-HP, Paris.
2. Pharmacie, hôpital Saint-Louis, AP-HP, Paris.

Auteur correspondant :
BARD Cécile,
Département GIEAP – AGEPS,
7 rue du Fer à Moulin,
Paris 75005.

cecile.bard@eps.aphp.fr

Article reçu le 23/11/2005
Accepté le 22/06/2006

of available clinical studies based on evidence-based-medicine standards, quality of the information transmitted by the company to assess the hospital medical advantage of the product, approval of the French medical devices assessment commission (CEPP) for reimbursement, quality of assessment reports from physicians considered as referents and final CODIMS decision. Nine of the 19 MD have been rejected by CODIMS. This is often correlated to poor quality of clinical studies, insufficient information transmitted by the company and the lack of CEPP approval. Results of final CODIMS opinion (MD accepted or rejected) are concordant with those of the specialists asked for advice for two thirds of the MD. Internal expertise must offer a clear-cut opinion in the event of a disagreement between CODIMS's members and the experts. In order to help the evaluation of MD in the hospital setting, future developments should be highly desirable : additional clinical investigational regulations asked for european MD approval and continuing education different actors involved in the process.

Key-words: Innovation, Medical device, Assessment, Committee, Hospital.

INTRODUCTION

Dans les établissements de soins, les pharmacies à usage intérieur ont la responsabilité de la gestion, de l'approvisionnement, du contrôle, de la détention et de la dispensation des médicaments et des dispositifs médicaux stériles (DMS), qu'ils soient livrés stériles ou préparés (stérilisés) sur l'établissement de santé [1-3].

En Europe, sont dénombrés plus de 80 000 DM actuellement commercialisées [4]. Trois éléments rendent impossible la mise à disposition de tous ces produits dans tous les établissements de soins et imposent une standardisation des besoins des équipes médicales et la recherche de substitution des produits entre eux :

- la difficulté à assurer une gestion de stock d'un nombre pléthorique de produits de santé ;
- les grands principes du Code des Marchés Publics [5], fondés sur les notions de concurrence, transparence et égalité de traitement des fournisseurs (pour les établissements publics de soins) ;
- les restrictions budgétaires.

Dans ce contexte, une évaluation et un choix, sont donc nécessaires, afin de mettre à disposition des malades et des équipes médicales de l'AP-HP des produits de qualité, au meilleur coût. Ce sont les missions qui sont confiées à la COMEDIMS de l'AP-HP, ainsi qu'aux COMEDIMS locales des établissements de soins [1-3].

OBJECTIFS

La Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles de l'AP-HP (COMEDIMS) a été créée en mars 2002 et installée par le Secrétaire général. Son organisation relève d'une délibération du Conseil d'administration de l'AP-HP du 19 octobre 2001 [6]. En

pratique, il a été créé deux comités d'évaluation distincts : un Comité du médicament (COMED) et un Comité des DMS (CODIMS). Plus précisément, les missions confiées au CODIMS consistent en l'élaboration de :

- la liste des DMS, dont l'utilisation est recommandée à l'AP-HP ;
- recommandations de prescription et de bon usage des DMS ;
- recommandations de lutte contre l'iatrogénie.

Enfin, au niveau de chacun des hôpitaux de l'AP-HP, a été créée une COMEDIMS locale (figure 1).

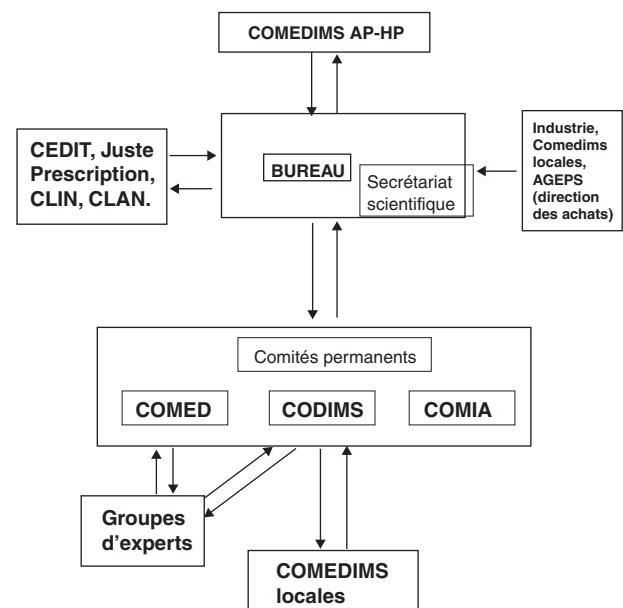


Figure 1. Organisation de la COMEDIMS.
Figure 1. Pharmacy and Therapeutic Committee organization.



Ce travail propose d'établir, après trois ans d'activité, l'impact des trois étapes de la procédure de mise à disposition des DMS innovants instaurée : 1) l'expertise interne, 2) l'expertise externe, 3) la synthèse menée en CODIMS, par rapport au type d'avis final rendu, ainsi que la satisfaction des praticiens demandeurs.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Pour être expertisés par le CODIMS, ces DMS innovants et coûteux doivent répondre à des critères pré-établis « d'innovation ».

En absence de définition officielle retrouvée dans la littérature médicale ou pharmaceutique, le CODIMS a jugé qu'un DMS serait dit « innovant » si sa commercialisation sur le marché français date de moins de 3 ans et s'il constitue un progrès thérapeutique potentiellement important dans la prise en charge du patient à l'hôpital ou encore s'il améliore l'acte chirurgical ou le confort du patient. Généralement, ces DMS présentent un prix unitaire élevé.

Procédure d'expertise mise en place par le CODIMS

Lors de sa mise en place, le CODIMS a proposé une procédure d'examen d'un DMS innovant, incluant les étapes suivantes :

- la saisine du Bureau de la COMEDIMS ;
- la constitution d'un « dossier type » de demande d'admission d'un « DMS innovant » par les industriels ;
- la procédure d'expertise interne réalisée par le Secrétariat scientifique du CODIMS ;
- la procédure d'expertise externe réalisée par des experts de l'AP-HP ou si nécessaire, par des experts hors AP-HP ;
- la réunion plénière du CODIMS.

Saisine du Bureau de la COMEDIMS

Face au nombre important de DM régulièrement mis sur le marché, le CODIMS a souhaité limiter le nombre de dossiers devant être évalués à ceux ayant fait l'objet d'une saisine de la part d'un médecin dit « demandeur », qui souhaite utiliser le produit à l'AP-HP ; excluant ainsi toute saisine provenant des industriels du dispositif médical. La procédure suivante a donc été mise en place :

- saisine au niveau de l'unité fonctionnelle « Évaluation et Achats de Dispositifs Médicaux » (EADM) de l'Agence Générale des Equipements et Produits de Santé (AGEPS) par une ou plusieurs équipes médicales de l'AP-HP. Un argumentaire relatif au DMS doit décrire son caractère innovant en comparaison aux produits déjà disponibles à l'AP-HP, son intérêt hospitalier et mentionner les quantités prévisionnelles d'achat ;

- saisine écrite du Bureau de la COMEDIMS par l'UF EADM, qui aura préalablement évalué les demandes hospitalières sur la base des critères d'innovation et de critères économiques et de marché (impact de l'arrivée de ce nouveau produit sur les marchés existants) ;

- décision lors du Bureau de la COMEDIMS du circuit d'expertise : transfert, soit vers le CODIMS (et désignation d'experts non demandeurs), soit vers un groupe d'experts CODIMS *ad hoc* programmé dans les 6 mois à venir, soit vers le Comité d'Évaluation Des Innovations Technologiques (CEDIT) de l'AP-HP si l'évaluation doit porter majoritairement sur la technique plutôt que sur le DMS.

Constitution d'un « dossier type » de demande d'admission d'un DMS « innovant » par les industriels

Une fois saisi, le Secrétariat scientifique du CODIMS est chargé de contacter officiellement le fournisseur et de lui transmettre la composition du dossier qu'il devra fournir. Ce dossier comporte :

- un **dossier d'information médicale** relatif au dispositif médical – renseignements administratifs, informations techniques sur le dispositif, indication(s) revendiquée(s), rapports et tirés à part d'essais cliniques, stérilisation, conservation, stockage, sécurité technique et microbiologique, conseils d'utilisation, marquage CE, avis de la Commission d'Évaluation des Produits et Prestations (CEPP) faisant à présent partie de la Haute autorité de santé (HAS). Le dossier d'information s'est inspiré du modèle mis en place par EUROPHARMAT [7] ;
- une **note d'intérêt thérapeutique hospitalier**, élaborée par le fournisseur, apportant des informations similaires à celles demandées par la CEPP [8] dans le cadre de la demande de remboursement « hors ligne générique », mais recentrées sur l'intérêt hospitalier : caractérisation des populations, intérêt thérapeutique **hospitalier** (performance, gravité de la pathologie ou du handicap), produits de comparaison, évaluation médico-économique. Dans ce cadre, la firme prend la totale responsabilité des renseignements transmis aux experts.

Procédure d'expertise interne

Celle-ci est réalisée par le Secrétariat scientifique du CODIMS. Il s'agit d'une mise à jour et d'une validation des données cliniques sur la base des documents envoyés par les fournisseurs. Le CODIMS élabore un dossier complet à destination des experts spécifiquement sollicités pour l'évaluation et de ses membres. Il s'agit :

- de compléter le dossier d'information médicale envoyé par le fournisseur, en particulier les données de la littérature en matière d'évaluation comparative du service médical rendu (SMR) ou d'étude médico-économique par rapport aux traitements de références, ainsi que de transmettre l'avis de la CEPP ;

– de recueillir la note d'intérêt thérapeutique hospitalier (NITH) transmise par l'industriel dans sa version intégrale.

Procédure d'expertise externe

Les dossiers sont adressés à tous les experts demandeurs du DMS innovant afin d'obtenir les motivations de cette demande et sa confirmation, ainsi qu'à 2 à 4 experts non-demandeurs. Dans la majorité des cas, les experts non-demandeurs sont des experts de l'AP-HP, sauf cas exceptionnel d'absence d'expert compétent dans la discipline concernée autre que le(s) expert(s) demandeurs, ceux-ci sont alors désignés hors AP-HP. Un avis tranché sur le DMS, ainsi que des réponses précises concernant la pertinence de certaines données fournies par le laboratoire sont demandés aux experts. Un formulaire de déclaration de conflits d'intérêts est également adressé conjointement à la demande de rapport écrit ; il comporte des questions concernant les participations financières éventuelles de l'expert dans le capital de l'entreprise commercialisant le produit, les éventuelles activités rémunérées ou non de l'expert au sein de la firme et leur nature.

Réunion plénière du CODIMS

Le CODIMS se réunit trois fois par an et est composé de médecins, pharmaciens, cadres de santé et personnels administratifs, ainsi que des pharmaciens assurant le Secrétariat scientifique du CODIMS. Pour chacun des DMS, une synthèse des documents adressés aux experts, un résumé des études cliniques, ainsi qu'une synthèse de l'ensemble des avis d'experts reçus est présentée en séance par un pharmacien du Secrétariat scientifique du CODIMS.

Les avis rendus par le CODIMS, compte tenu des exigences du Code des marchés publics, sont de plusieurs types :

- avis favorable sans mise en concurrence, si l'utilisation du produit revêt un caractère exclusif que le CODIMS doit dûment argumenter ; le produit sera alors, soit inscrit sur un marché centralisé négocié sans publicité et sans mise en concurrence (Art 35-III-4 du Code des Marchés Public [5]), soit acheté localement en cas de prévision de consommations faibles, émanant d'un petit nombre d'hôpitaux ;
- avis favorable avec mise en concurrence car le produit est considéré comme substituable. Une procédure d'appel d'offres sera mise en place ;
- avis défavorable, en absence d'intérêt thérapeutique hospitalier ;
- Les décisions prises sont ensuite transmises aux pharmacies à usage intérieur de l'AP-HP et aux COMEDIMS locales.

Paramètres suivis

Une analyse des avis rendus a été réalisée, notamment la recherche d'une corrélation entre le type d'avis rendu par le CODIMS et :

– la qualité du dossier produit lors de l'expertise interne (nature des études cliniques, existence d'un dossier CEPP et qualité de la NITH) ;

– le type d'avis rendu par les experts sollicités (avis favorable ou défavorable et nombre d'avis disponibles).

Qualité du dossier

Pour chacun des produits, ont été relevés :

– la cotation attribuée à chaque dossier sur les items suivants :

– **les études cliniques publiées** ; celles-ci ont été classées en 5 catégories de 1 à 5 par ordre décroissant de niveau de preuve, conformément au niveau de preuve de la classification adaptée de Sackett et al.¹ [9].

– **La NITH**, classée en trois niveaux de qualité :

• Cotation 3 : bonne qualité, les rubriques « épidémiologie », « sécurité et performance du DM » et « place dans la stratégie thérapeutique » sont correctement remplies,

• Cotation 2 : qualité moyenne, seules deux des rubriques précédemment citées sont correctement remplies,

• Cotation 1 : qualité médiocre, moins de deux des rubriques précédemment citées sont correctement remplies.

– la disponibilité de l'avis de la « CEPP » et l'avis rendu ;

– le nombre d'experts non-demandeurs (Il faut noter que l'avis des experts demandeurs n'a pas été exploité car considéré comme favorable, dans 100 % des cas, exception faite d'un dossier pour lequel le demandeur a retiré sa demande à la lumière d'éléments récents concernant la sécurité du DMS, – Sigma-*visc*®) ;

– le type d'avis rendu par les experts (favorable ou défavorable) ;

– le type d'avis final rendu par le CODIMS (favorable ou défavorable).

Le type d'avis rendu par les experts sollicités (non-demandeurs)

Les avis des experts sollicités sont analysés en fonction :

– de la concordance ou non entre les différents les avis d'experts non demandeurs ;

– du nombre d'experts non-demandeurs ayant répondu à la demande.

1. Niveau de preuve scientifiquement apporté par une étude selon la force de protocole :

– Niveau 1 : Essais contrôlés randomisés avec résultats indiscutables (méthodologiquement)

– Niveau 2 : Essais contrôlés non randomisés bien conduits

– Niveau 3 : Essais prospectifs non contrôlés bien menés (suivi de cohorte par exemple)

– Niveau 4 : Étude cas témoins ; essais contrôlés présentant des biais

– Niveau 5 : Études rétrospectives et cas cliniques (série de malades).

Toute étude fortement biaisée.



RÉSULTATS

Le Bureau de la COMEDIMS a été saisi pour l'évaluation de 31 dossiers de DMS. Parmi eux, 2 ont été jugés non innovants et ont été transmis à un groupe d'experts *ad hoc* programmé dans les mois qui suivaient par la COMEDIMS et 10 ont fait l'objet d'une évaluation par le CEDIT de l'AP-HP car ces DM relevaient d'une technologie innovante.

Au total, 19 dossiers de DMS innovants ont été évalués par le CODIMS, sur la période allant de novembre 2002 à juin 2005.

Le *tableau I* présente les caractéristiques générales des 19 DMS expertisés : nature, discipline(s) concernée(s), indication(s), classe de niveau de risque (marquage CE). Les produits sont majoritairement des DMS implantables (15 sur 19), parmi lesquels ceux du domaine cardiovasculaire sont prépondérants.

Le *tableau II* fait la synthèse, pour chaque DMS, de la qualité des renseignements fournis dans le cadre de la préparation du dossier dit « expertise interne » :

- nombre d'études transmises par le fournisseur et/ou répertoriées le cas échéant, par le Secrétariat scientifique de la COMEDIMS ;
- niveau de preuve le plus élevé des études présentées ;
- qualité de la note d'intérêt thérapeutique hospitalier fournie par l'industriel ;
- existence ou non d'un avis CEPP.

Le *tableau III* fait la synthèse pour chaque DMS du nombre d'experts sollicités, du nombre de réponses d'experts reçues, du type d'avis rendu par les experts, du type d'avis rendu par le CODIMS, de la relation entre l'avis des experts et l'avis final rendu par le CODIMS.

Avis rendus par le CODIMS

Les avis rendus par le CODIMS sont les suivants : 53 % d'avis favorables sans mise en concurrence (10 dossiers), dont un achat local selon une procédure adaptée ; 47 % d'avis défavorables (9 dossiers) et aucun avis favorable pour une mise en concurrence.

Experts sollicités

Le nombre d'experts sollicités (et non demandeurs du DMS) pour l'examen de ces 19 dossiers est de 41 (une moyenne de deux experts par dossier) ; le nombre d'experts ayant répondu est de 73 % (30 réponses). S'y ajoutent les rapports d'experts demandeurs du DM innovant, non pris en compte dans le *tableau III*, car favorable dans la majorité des cas, mais dont l'argumentaire est confronté à celui des experts sollicités et vient dans certains cas conforter une prise de position.

Relation entre avis rendus par le CODIMS et nombre et qualité des études cliniques

La relation entre les avis rendus et le nombre et la qualité des études cliniques disponibles lors de l'examen du dossier peut être résumée ainsi :

Avis favorables

Une tendance au rendu d'avis favorable lorsque le dossier comporte des études de niveau de preuve 1 ou 2 avec des résultats significatifs en faveur du DMS expertisé (5 dossiers sur 7 : New Fill[®], Helex[®], Deflux[®], Coseal[®] et Vasoview[®]) ;

L'absence d'étude de niveau 1 n'est pas rédhibitoire au rendu d'un avis favorable. Deux dossiers (Djumbodis[®], filtre ALN[®]) ont fait l'objet d'un avis favorable alors que les études à l'appui du dossier étaient majoritairement de niveau 5 ;

Un niveau de preuve intermédiaire (3 ou 4) permet de marquer une légère tendance au rendu d'avis favorable : 3 dossiers sur 5 (Port Access[®], Essure[®] et Flowatch[®]).

Avis défavorables

Une tendance au rendu d'avis défavorable lorsque le dossier comporte des études de niveau de preuve 5 (4 dossiers sur 6 : Tandem Heart[®], Licox[®], Neurotrend[®] et Sigma-*visc*[®]) ;

De la même manière, l'existence d'études de fort niveau de preuve est un critère insuffisant pour rendre un avis favorable. Deux dossiers (Promogran[®] et Kyphx[®]) ont reçu un avis défavorable, alors que les études disponibles étaient en majorité de niveau 1,

Concernant les études à niveaux de preuve intermédiaire : 2 dossiers sur 5 disposant de telles études ont reçu un avis défavorable (Biocompound Graft[®] et Zuidex[®]).

Relation entre avis rendus par le CODIMS et cotation attribuée à la NITH

La relation entre la cotation attribuée à la NITH et le type d'avis rendu est la suivante :

- huit dossiers ayant reçu un avis favorable disposaient d'une NITH cotée niveau 3 ;
- six dossiers ayant reçu un avis défavorable disposaient d'une NITH cotée niveau 1 ou 2.

Relation entre avis rendu par le CODIMS et nature de l'avis CEPP

Enfin, il est à noter que, pour les 4 dossiers ayant fait l'objet d'une expertise CEPP, les avis rendus par le CODIMS sont concordants avec ceux de la CEPP.

Nom commercial	Nature du DMS	Indication	Distributeur	Fabricant	Classe de DM	Discipline	Implantable
DJUMBODIS	Endoprothèse aortique	Prévention des complications d'une dissection aortique de type A de Stanford	Saint Come	Saint Come	IIB	Chirurgie cardiaque	Oui
TANDEM HEART	Système percutané mini invasif d'assistance ventriculaire gauche	Assistance ventriculaire gauche de courte durée en cardiologie interventionnelle (choc cardiogénique à haut risque) ou en chirurgie cardiaque	Medi Service	Cardiac Assist	III (canules) IIB (pompe)	Chirurgie cardiaque et cardiologie interventionnelle	Oui (pompe)
PORT ACCESS	Dispositif pour circulation extra-corporelle mini invasive	Réalisation de CEC percutanée lors de chirurgie de valves, pontages coronaires ou communications inter-auriculaires	Ethicon	Heartport	IIA	Chirurgie cardiaque	Non
NEW FILL	Implant d'acide polylactique synthétique	Traitement des lipodystrophies faciales chez les sujets séropositifs au VIH et traités par polythérapie	Aventis	Biopharmex	III	Dermatologie	Oui
PROMOGRAN	Pansement à base d'antiprotéase	Traitement des plaies nécessitant une cicatrisation dirigée, exemptes de tissus nécrosés	Johnson & Johnson division Ethicon	Johnson & Johnson division Ethicon	III	Dermatologie	Non
HELEX	Implant en polytétrafluoroéthylène expansé de fermeture inter-auriculaire	Prise en charge des communications inter-auriculaires et foramen ovale persistants	WL Gore	WL Gore	III	Cardiologie interventionnelle	Oui
ESSURE	Micro-ressort d'expansion dynamique pour implantation dans les trompes de Fallope	Contraception permanente par occlusion tubaire	Conceptus SAS	Conceptus Incorporated	IIB	Gynécologie	Oui
BIOCOMPOUND GRAFT	Prothèse métallique vasculaire	Renfort des greffons veineux autologues	IHS	Alpha Research	III	Chirurgie cardio-vasculaire	Oui
DEFLUX	Implant en dextranomère et acide hyaluronique	Traitement du reflux vésico-urétéral de l'enfant de grade II à IV	Q-Med	Q-Med	IIB + aiguille IIA	Urologie	Oui
FLOWATCH	Dispositif de cerclage de l'artère pulmonaire ajustable par téléométrie	Cardiopathies congénitales avec élévation du débit et de la pression pulmonaire ne permettant pas une reconstruction cardiaque immédiate	Endo Art	Endo Art	NR	Chirurgie cardiaque	Oui (dispositif de cerclage)
FILTRE CAVE	Filtre veine cave définitif avec possibilité d'extraction	Protection vasculaire contre la migration des embols en prévention de l'embolie pulmonaire	ALN Medical	ALN Medical	III	Radiologie interventionnelle	Oui

Tableau I. Caractéristiques des DMS expertisés.

Table I. Characteristics of assessed medical devices.



Nom commercial	Nature du DMS	Indication	Distributeur	Fabricant	Classe de DM	Discipline	Implantable
LICOX	Dispositifs de monitoring de la pression partielle en oxygène du tissu cérébral	Monitoring au cours d'interventions cérébrovasculaires : évaluation du temps maximal de clampage	Integra Neurosciences	Integra Neurosciences	III	Neurochirurgie	Oui
NEUROTREND	Dispositifs de monitoring de la pression partielle en oxygène et en CO ₂ , de la T° et du pH du tissu cérébral	Monitoring au cours d'interventions cérébrovasculaires : évaluation du temps maximal de clampage	Codman (division d'Ethicon, groupe J&J)	Diametrics Medical Limited	III	Neurochirurgie	Oui
ZUIDEX	Implant en dextranomère et acide hyaluronique	Traitement de l'incontinence urinaire d'effort féminine	Q-Med	Q-Med	IIB	Urologie – gynécologie	Oui
G-VIR	Gant chirurgical contenant un désinfectant entre les deux couches d'élastomère	Prévention de la transmission du VIH et du VHC	Hutchinson	Hutchinson	IIA	/	Non
COSEAL	Gel chirurgical d'étanchéité	Sutures vasculaires des greffons autologues ou synthétiques réalisés lors de reconstructions artérielles et/ou veineuses	Baxter	Baxter	III	Chirurgie cardiaque	Oui
KYPHX	Dispositifs de cyphoplastie par ballonnet	Réduction des fractures vertébrales compressives	Kyphon	Kyphon	IIB (ciment) IIA (accessoires de pose)	Radiologie interventionnelle	Oui (ciment)
VASOVIEW	Pince de prélèvement par voie endoscopique de la veine saphène ou de l'artère radiale	Prélèvement avec effraction minimale de ces vaisseaux pour une chirurgie de pontage	Edwards	Guidant	IIA	Chirurgie cardiaque	Non
SIGMAVISC	Gel de hyaluronate de sodium	Faciliter les mucosectomies par surélévation de la muqueuse	Life Partner Europe	Hyaltech	IIB	Chirurgie digestive	Oui

Tableau I. Caractéristiques des DMS expertisés (suite).

Table I. Characteristics of assessed medical devices.

Relation entre avis rendu par le CODIMS et avis d'experts

S'agissant de la concordance entre l'avis final rendu par le CODIMS et les avis d'experts sollicités, les résultats sont les suivants :

- 68 % des dossiers ont reçu un avis concordant avec ceux des experts (13 dossiers) ;
- 16 % des dossiers ont reçu un avis concordant partiellement avec celui des experts (3 dossiers) et 16 % (3 dossiers) ont reçu un avis discordant.

Parmi les raisons identifiées et justifiant ces désaccords total ou partiel, on peut noter :

- pour les dossiers ayant reçu un avis final positif :

- le dossier Helix[®] (implant en polytétrafluoroéthylène expansé de fermeture inter-auriculaire), qui a fait l'objet d'un avis favorable par le CODIMS, malgré le rapport d'un expert motivant son désaccord sur la base d'informations cliniques insuffisantes. En effet, le CODIMS a reconnu des qualités intrinsèques de la prothèse, ainsi qu'une faible thrombogénicité renseignée par les études cliniques ; il a émis un avis favorable en raison d'une utilisation de ce DMS dans une indication pour laquelle le recrutement est faible (chirurgie pédiatrique). L'avis favorable a été rendu sous réserve d'un suivi des poses demandé au seul service utilisateur de l'AP-HP,
- le filtre ALN[®] (filtre veine cave définitif avec possibilité d'extraction), pour lequel l'expert sollicité ne correspondait

Nom commercial	Nature du DMS	Indication	Etudes cliniques		quotation de la NITH	Avis CEPP
			Nombre	Niveau de preuve le plus élevé		
DJUMBODIS	Endoprothèse aortique	Prévention des complications d'une dissection aortique de type A de Stanford	2	Niveau 5	3	NR
TANDEM HEART	Système percutané mini-invasif d'assistance ventriculaire gauche	Assistance ventriculaire gauche de courte durée en cardiologie interventionnelle (choc cardiogénique à haut risque) ou en chirurgie cardiaque	12	Niveau 5	2	NR
PORT ACCESS	Dispositif pour circulation extra-corporelle mini invasive	Réalisation de CEC percutanée lors de chirurgie de valves, pontages coronaires ou communications inter-auriculaires	2 études, 1 registre	Niveau 3	3	NR
NEW FILL	Implant d'acide polylactique synthétique	Traitement des lipodystrophies faciales chez les sujets séropositifs au VIH et traités par polythérapie	5	Niveau 2	3	Oui : positif
PROMOGRAN	Pansement à base d'antiprotéase	Traitement des plaies nécessitant une cicatrisation dirigée, exemptes de tissus nécrosés	3	Niveau 1 : résultats non significatifs	2	NR
HELEX	Implant en PTFE expansé de fermeture inter-auriculaire	Prise en charge des communications inter-auriculaires et foramen ovale persistants	5	Niveau 2	3	NR
ESSURE	Micro-ressort d'expansion dynamique pour implantation dans les trompes de Fallope	Contraception permanente par occlusion tubaire	3	Niveau 3	3	Oui : positif
BIOCOMPOUND GRAFT	Prothèse métallique vasculaire	Renfort des greffons veineux autologues	1	Niveau 3 : résultats peu concluants	2	Oui : négatif
DEFLUX	Implant en dextranomère et acide hyaluronique	Traitement du reflux vésico-urétral de l'enfant de grade II à IV	3	Niveau 1	3	NR
FLOWATCH	Dispositif de cerclage de l'artère pulmonaire ajustable par téléométrie	Cardiopathies congénitales avec élévation du débit et de la pression pulmonaire ne permettant pas une reconstruction cardiaque immédiate	1	Niveau 3	3	NR
FILTRE CAVE	Filtre veine cave définitif avec possibilité d'extraction	Protection vasculaire contre la migration des embois en prévention de l'embolie pulmonaire	3	Niveau 5	3	NR
LICOX	Dispositifs de monitoring de la pression partielle en oxygène du tissu cérébral	Monitoring au cours d'interventions cérébrovasculaires : évaluation du temps maximal de clampage	6	Niveau 4	2	NR

Tableau II. Caractéristiques expertise interne des DMS. NR : Non renseigné.

Table II. Characteristics of internal assessment of medical devices.



Nom commercial	Nature du DMS	Indication	Etudes cliniques		quotation de la NITH	Avis CEPP
			Nombre	Niveau de preuve le plus élevé		
NEUROTREND	Dispositifs de monitoring de la pression partielle en oxygène et en CO ₂ , de la T° et du pH du tissu cérébral	Monitoring au cours d'interventions cérébrovasculaires : évaluation du temps maximal de clampage	4	Niveau 4	1	NR
ZUIDEX	Implant en dextranome et acide hyaluronique	Traitement de l'incontinence urinaire d'effort féminine	4	Niveau 3	3	Oui : négatif
G-VIR	Gant chirurgical contenant un désinfectant entre les deux couches d'élastomère	Prévention de la transmission du VIH et du VHC	2	Hors champ	3	NR
COSEAL	Gel chirurgical d'étanchéité	Sutures vasculaires des greffons autologues ou synthétiques réalisés lors de reconstructions artérielles et/ou veineuses	3	Niveau 1 : produit de comparaison non commercialisé en France	2	NR
KYPHX	Dispositifs de cyphoplastie par ballonnet	Réduction des fractures vertébrales compressives	1 pertinente vs vertébroplastie + études vs tt antalgique + cas rapportés	Niveau 1	3	NR
VASOVIEW	Pince de prélèvement par voie endoscopique de la veine saphène ou de l'artère radiale	Prélèvement avec effraction minimale de ces vaisseaux pour une chirurgie de pontage	3	Niveau 1	1	NR
SIGMAVISC	Gel de hyaluronate de sodium	Faciliter les mucosectomies par surélévation de la muqueuse	3	Niveau 5	1	NR

Tableau II. Caractéristiques expertise interne des DMS (*suite*). NR : Non renseigné.

Table II. Characteristics of internal assessment of medical devices.

pas à la cible type des utilisateurs potentiels. Le CODIMS a rendu un avis final après identification des besoins et enquête auprès des utilisateurs cible (radiologues interventionnels),

- le dossier Deflux® (implant en dextranome et acide hyaluronique), pour lequel le CODIMS a accordé un plus large crédit aux données de sécurité publiées (produit biodégradable) comparativement à certains experts se satisfaisant des produits déjà commercialisés et non biodégradables.

– pour les dossiers ayant reçu un avis final négatif :

- le dossier Sigmavisc® (gel de hyaluronate de sodium), en raison d'études en cours de publication signalées par l'un des experts, remettant en cause la sécurité du produit,

- le dossier Licox® (dispositif de monitoring de la pression partielle en oxygène du tissu cérébral), en raison d'un avis d'expert remettant en cause de manière formelle les données de reproductibilité de mesure de la technique,

- le dossier Zuidex® (gel biodégradable de traitement de l'incontinence urinaire d'effort féminine), en raison d'un avis défavorable à l'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables rendu par l'HAS « compte tenu du faible niveau de preuve des données fournies et de l'existence d'alternatives ».

La contestation par voie de recours écrit d'un avis défavorable rendu par le CODIMS a également été relevée. Les avis défavorables n'ont jamais fait l'objet de recours de la part des demandeurs à l'exception d'un seul cas où l'avis rendu et dûment argumenté a finalement été accepté (G Vir®) par les demandeurs.

DISCUSSION

Les résultats présentés dans ce travail reposent sur des calculs quantitatifs à discuter avec prudence du fait du nombre peu élevé de dossiers exploités durant seulement

Nom commercial	Nature du DMS	Indication	Experts sollicités			Avis final rendu	Accord avec avis d'experts sollicités
			Nombre d'experts sollicités	Nombre de réponses	Avis		
DJUMBODIS	Endoprothèse aortique	Prévention des complications d'une dissection aortique de type A de Stanford	2	1	Avis favorable	F	Oui
TANDEM HEART	Système percutané mini-invasif d'assistance ventriculaire gauche	Assistance ventriculaire gauche de courte durée en cardiologie interventionnelle (choc cardiogénique à haut risque) ou en chirurgie cardiaque	1	1	Avis défavorable	D	Oui
PORT ACCESS	Dispositif pour circulation extra-corporelle mini invasive	Réalisation de CEC percutanée lors de chirurgie de valves, pontages coronaires ou communications inter-auriculaires	2	1	Avis favorable	F	Oui
NEW FILL	Implant d'acide polylactique synthétique	Traitement des lipodystrophies faciales chez les sujets séropositifs au VIH et traités par polythérapie	1	1	Avis favorable sous réserve de rédaction d'une fiche spécifique destinées aux patients souffrant de lipodystrophie	F	Oui
PROMOGRAN	Pansement à base d'antiprotéase	Traitement des plaies nécessitant une cicatrisation dirigée, exemptes de tissus nécrosés	3	0	Pas de réponse	D	Oui
HELEX	Implant en PTFE expansé de fermeture inter-auriculaire	Prise en charge des communications inter-auriculaires et foramen ovale persistants	2	2	Un avis favorable, 1 avis défavorable	F	Partiel
ESSURE	Micro-ressort d'expansion dynamique pour implantation dans les trompes de Fallope	Contraception permanente par occlusion tubaire	2	2	Avis favorables sous réserve d'une information claire sur l'irréversibilité du geste, que l'expérience pratique confirme les résultats préliminaires et de la rédaction de fiches d'information en français	F	Oui
BIOCOMPOUND GRAFT	Prothèse métallique vasculaire	Renfort des greffons veineux autologues	3	1	Avis défavorable	D	Oui
DEFLUX	Implant en dextranomère et acide hyaluronique	Traitement du reflux vésico-urétéral de l'enfant de grade II à IV	1	1	Avis défavorable	F	Non
FLOWATCH	Dispositif de cerclage de l'artère pulmonaire ajustable par téléométrie	Cardiopathies congénitales avec élévation du débit et de la pression pulmonaire ne permettant pas une reconstruction cardiaque immédiate	1	1	Avis favorable	F	Oui

Tableau III. Caractéristiques de l'expertise externe des DMS. F : favorable ; D : défavorable.

Table III. Characteristics of external assessment of medical devices.



Nom commercial	Nature du DMS	Indication	Experts sollicités			Avis final rendu	Accord avec avis d'experts sollicités
			Nombre d'experts sollicités	Nombre de réponses	Avis		
FILTRE CAVE	Filtre veine cave définitif avec possibilité d'extraction	Protection vasculaire contre la migration des embois en prévention de l'embolie pulmonaire	3	2	Avis non tranchés	F	Partiel
LICOX	Dispositifs de monitoring de la pression partielle en oxygène du tissu cérébral	Monitoring au cours d'interventions cérébrovasculaires : évaluation du temps maximal de clampage	3	3	Deux avis favorables, 1 avis défavorable (continuer les essais)	D	Partiel
NEUROTREND	Dispositifs de monitoring de la pression partielle en oxygène et en CO ₂ , de la T° et du pH du tissu cérébral	Monitoring au cours d'interventions cérébrovasculaires : évaluation du temps maximal de clampage	3	3	Trois avis défavorables (1 pour continuer les essais)	D	Oui
ZUIDEX	Implant en dextranomère et acide hyaluronique	Traitement de l'incontinence urinaire d'effort féminine	3	2	Un avis favorable, 1 avis non tranché	D	Non
G-VIR	Gant chirurgical contenant un désinfectant entre les deux couches d'élastomère	Prévention de la transmission du VIH et du VHC	2	2	Un avis défavorable, 1 non tranché	D	Oui
COSEAL	Gel chirurgical d'étanchéité	Sutures vasculaires des greffons autologues ou synthétiques réalisés lors de reconstructions artérielles et/ou veineuses	2	1	Avis favorable sous réserve de diminution de prix	F	Oui
KYPHX	Dispositifs de cyphoplastie par ballonnet	Réduction des fractures vertébrales compressives	2	2	Un avis défavorable, 1 avis non tranché	D	Oui
VASOVIEW	Pince de prélèvement par voie endoscopique de la veine saphène ou de l'artère radiale	Prélèvement avec effraction minimale de ces vaisseaux pour une chirurgie de pontage	3	3	Deux avis favorables, 1 avis défavorable	F	Oui
SIGMAVISC	Gel de hyaluronate de sodium	Faciliter les mucosectomies par surélévation de la muqueuse	2	1	Avis favorable dans le cadre d'un essai	D	Non

Tableau III. Caractéristiques de l'expertise externe des DMS (suite). F : favorable ; D : défavorable.

Table III. Characteristics of external assessment of medical devices.

trois années de fonctionnement du CODIMS. Il s'agit ici de dégager des tendances afin de mettre en évidence si les paramètres utilisés au niveau de l'expertise (1, 2 ou 3) ont un impact dans le processus d'évaluation.

Ces résultats sont discutés au regard du contexte réglementaire particulier du DM (marquage CE, accès au remboursement...) et tentent d'expliquer la difficulté du processus d'évaluation du DM à l'hôpital.

Ce travail de synthèse objective un nombre d'avis favorables et défavorables rendus par le CODIMS globalement

similaires. Le nombre d'avis défavorables relativement important (47 %) est corrélé soit à des études cliniques de niveau de preuve faible, soit à un manque de renseignements fournis par la NITH. Nos résultats mettent en évidence la précarité des données cliniques disponibles dans le dossier de marquage CE ; ceci est décrit à plusieurs reprises dans la littérature [4, 10].

En effet, la mise sur le marché de nouveaux dispositifs médicaux (DM) impose depuis le 13 juin 1998, date d'expiration de la période transitoire, l'obtention du

marquage CE, conformément à la directive 93/42 CEE [11]. Cependant, les méthodes d'évaluation clinique des DM ne sont pas aussi contraignantes que celles imposées au médicament par la procédure d'autorisation de mise sur le marché. La présentation d'un recueil de la littérature scientifique pertinente dans le cadre de l'indication revendiquée, peut suffire à la constitution d'un dossier de marquage CE auprès de l'organisme notifié.

Ceci explique en partie, la pauvreté des études cliniques disponibles ou leur manque de niveau de preuve.

Une enquête réalisée en 1999 auprès des industriels avait permis, face à l'imprécision des directives européennes en matière d'évaluation clinique, de recueillir les avis, les pratiques et les expériences des industriels vis-à-vis des réglementations européennes et françaises. Il s'était dégagé un franc consensus sur le manque de consignes décrivant les modalités d'évaluation clinique des DM (lesquelles, quand, comment...) [12]. En 2005, des évolutions ont été observées dans ce domaine, que ce soit au niveau national avec les recommandations dans le cadre du remboursement des DM ou encore l'existence d'une norme sur l'investigation clinique (NF EN ISO 14155) [13].

Enfin, d'autres évolutions sur les exigences en matière d'évaluation clinique de la directive 93/42 CEE sont actuellement en cours pour une mise en œuvre dans un avenir proche. L'annexe X de la directive sur les investigations cliniques devrait être sensiblement plus exigeante en la matière.

S'agissant de la corrélation entre le niveau de preuve des études cliniques disponibles et l'avis rendu, la plupart des dossiers sont en concordance.

Le motif essentiel expliquant le rendu d'un avis positif en absence d'études de fort niveau de preuve est l'incidence rare de la pathologie considérée, expliquant l'impossibilité de recruter un nombre suffisant de patients pour mettre en place de grandes études :

– Djumbodis[®], endoprothèse aortique utilisée dans la prévention des complications d'une dissection aortique de type A de Stanford ; l'incidence de la maladie est rare (10 à 20 individus/million d'habitants/an) [14], ce qui a conduit à la mise en place de registres de suivi de pose ;

– filtre ALN[®], filtre veine cave définitif avec possibilité d'extraction utilisé pour la protection vasculaire contre la migration des embols en prévention de l'embolie pulmonaire : l'incidence de pose est faible aux USA (40.000/an) [15].

De la même manière, l'existence d'études conçues avec un fort niveau de preuve est un critère insuffisant pour rendre un avis favorable. Les raisons évoquées sont soit des résultats non significatifs (Promogran[®]), soit le choix d'un comparateur jugé comme non pertinent car ne correspondant pas à l'état de l'art reconnu par les experts de la discipline (Promogran[®] et Kyphx[®]).

Le dossier d'information médicale, très largement inspiré de celui mis en place par Europharmat en 2003 [16] est un outil indispensable au descriptif technique du DM.

Pour la totalité des dossiers, il a dû être en général complété par le secrétariat scientifique du CODIMS qui n'a pu se satisfaire des renseignements adressés lors du premier envoi. Les renseignements ont été plus difficiles à obtenir lorsque les produits étaient distribués par des petites et moyennes entreprises ou des sociétés étrangères. Ce point a également été mis en évidence par des collègues hospitaliers [17].

En revanche, au sein du dossier d'information médicale, il faut constater un grand professionnalisme des interlocuteurs industriels pour expliquer et remplir la partie relative au fonctionnement et aux modalités d'utilisation de leur DM.

La qualité de la NITH n'est pas indispensable à l'obtention d'un avis favorable mais les renseignements y figurant y contribuent pour une grande part. Il faut noter le délai d'obtention parfois très long et difficile de cette NITH nécessitant de nombreux entretiens *de visu* ou téléphoniques. Ceci s'explique probablement par une culture naissante en matière de méthodologie aux essais cliniques de la part des industriels du DM ou encore par des interlocuteurs industriels distributeurs ou prestataires du fabricant et non initiés à l'analyse et à la synthèse de ces données.

Les pharmaciens hospitaliers et industriels impliqués dans l'évaluation des DMS ont une culture à partager. Si les premiers doivent être formés aux critères techniques distinctifs entre les produits d'une classe et à leur bonne utilisation, les seconds doivent être rompus à la méthodologie des essais cliniques, aux critères « type » pré-requis au dépôt de dossier à la CEPP, à l'instar de ce qui a pu être observé pour le médicament en matière d'évaluation clinique. À l'échelle hospitalière, les processus d'examen de dossiers par les COMEDIMS n'en seront que raccourcis.

Les avis rendus par la CEPP sont un outil appréciable à l'évaluation du CODIMS ; ils ont été suivis par le CODIMS dans les trois cas répertoriés : avis défavorable pour Biocompound Graft[®] et Zuidex[®] et favorables pour Newfill[®] et Essure[®].

Cette commission, rattachée en 2004 à la HAS [18], a mis en place une méthode rigoureuse, évaluant un service rendu, critère jugé en beaucoup de points comme similaire à l'intérêt thérapeutique hospitalier évalué par le CODIMS au sein de son expertise interne et externe. Cette expertise est menée sur la base :

- de l'appréciation du caractère habituel de gravité de la pathologie ;
- du handicap ou de la dégradation de la qualité de vie ;
- de l'effet thérapeutique ou de l'efficacité technique ;
- des effets indésirables ou des risques liés à l'utilisation ;



– de la place au regard des autres thérapies ou moyens disponibles ;

– de l'intérêt pour la santé publique [19].

Le CODIMS est attentif à ne pas juger trop sévèrement les dossiers ayant reçu un avis défavorable de la part de la CEPP, signifiant une amélioration du service attendu (ASA) insuffisante pour un accès au remboursement sous nom de marque et donc à un prix supérieur au comparateur.

À l'hôpital, le prix est apprécié au cours d'une deuxième phase, après les données d'évaluation scientifique.

Les experts sollicités ont dû être contactés plusieurs fois, dans la grande majorité des cas, pour l'envoi de leur rapport d'expertise. Malgré cela, seuls les trois quarts des experts ont répondu.

Leurs avis représentent un poids important au niveau de l'avis final rendu (deux tiers des dossiers, que l'avis soit favorable ou défavorable). En cas de désaccord entre les membres du CODIMS et les rapports d'experts, plusieurs points ont été revus et plus fréquemment discutés : retour sur les études cliniques, analyse des stratégies comparatives et bénéfique pour le patient. Cette donnée renforce le fait qu'un dossier d'expertise interne précis est indispensable à l'évaluation rigoureuse des dossiers.

Il faut noter que les cas de désaccord sont très fréquemment le fait d'une ambiguïté dans l'interprétation des résultats : comparateur non pertinent (Kyphx®), suivi de l'essai clinique non satisfaisant malgré une méthodologie *a priori* de fort niveau de preuve (Promogran®)...

Concernant la « réaction » à un avis rendu défavorable des médecins à l'initiative de la demande du DMS, il est utile de préciser que l'argumentaire adressé au médecin à l'appui d'une réponse défavorable a suffi à annuler le recours. Ce résultat est extrêmement favorable au maintien de la procédure d'expertise mise en place par le CODIMS, car témoin du niveau de satisfaction des utilisateurs face à une expertise fiable menée en plusieurs étapes.

Enfin, il faut souligner qu'aucun avis favorable avec mise en concurrence n'a été rendu -prouvant globalement que le produit ne dispose pas de concurrence directe (technique ou DM) au moment de la saisine- ; ceci illustre la bonne adéquation entre la définition donnée par le CODIMS au DMS innovant et les produits étudiés pour une demande d'admission.

Ce processus d'évaluation est long (3 à 4 mois). Beaucoup de professionnels sont unanimes pour dire qu'il doit être partagé, tout comme dans le domaine des innovations technologiques où les agences nationales d'évaluation des technologies ont déjà décidé de mettre en commun leurs évaluations par le réseau INATHA (*International network for health technology assessment agencies*) [20]. Une enquête récemment menée par la Fédération Hospitalière de France (FHF) auprès d'hospitaliers, objective le fait que ceux-ci sont prêts à partager une information fiable dans

un domaine où ils reconnaissent que l'objectivité n'est pas toujours de rigueur [21].

Les étapes d'expertise interne et externe d'évaluation des DMS innovants ont toutes deux leur importance. Les avis d'experts non-demandeurs du DMS sont prépondérants et doivent être complétés par l'expertise des données de la littérature, ainsi que les données techniques centralisées par le Secrétariat scientifique du CODIMS.

Ceci est d'autant plus important qu'à l'heure des changements dans les modalités de financement de nos hôpitaux – tarification à l'activité – [22], le DMS innovant constitue une préoccupation majeure pour les équipes hospitalières. Le nombre croissant de publications sur le sujet rend compte du surcoût engendré par ces nouvelles thérapeutiques et de la recherche de sources de financement [23-25].

CONCLUSION

La mise en place de la COMEDIMS à l'AP-HP et de ses comités, dont le CODIMS, constitue une étape stratégique dans la politique du DMS au sein de l'institution.

L'expertise contribue à la définition des besoins des équipes médicales en DMS de l'AP-HP. Le caractère réglementaire – car prévu par la loi – de ce dispositif d'évaluation pluridisciplinaire – médico-pharmaceutico-administratif – rend opposable ses décisions, qui apportent un soutien aux acteurs hospitaliers – administratifs ou pharmaciens – impliqués dans l'acte d'achat.

Ce processus d'évaluation est long ; il doit être fiable, rigoureux et mené en toute indépendance. Une organisation des professionnels hospitaliers est nécessaire, afin que soient partagées ces informations.

Les nouvelles modalités de tarification de nos hôpitaux ne dispenseront pas de ces procédures d'évaluation, bien au contraire. L'évolution technologique a un coût et la question se pose continuellement de la prise en charge de ces nouveaux produits. Contrairement aux idées reçues, l'inscription de ces DMS innovants sur la liste des produits payables en sus ou non et leur prise en charge ne seront pas systématiques. L'utilisation du DMS au sein des hôpitaux sera conditionnée à une demande d'admission à l'AP-HP, à une évaluation et en cas d'avis favorable, à la constitution de référentiels définissant les indications recommandées et validées ou pertinentes.

Plusieurs évolutions seraient souhaitables à l'avenir pour faciliter les missions d'évaluation des COMEDIMS : l'évolution des exigences européennes en matière de qualité de dossier ainsi que l'évolution des formations que ce soit celles des pharmaciens hospitaliers aux techniques utilisant les DMS ou celles des industriels à la méthodologie des essais cliniques.

Que ce soit dans l'un ou l'autre des secteurs, des formations initiale et continue de qualité sont indispensables à l'acquisition et au maintien des compétences dans ce domaine.

REFERENCES

- Loi n° 92-1279 modifiant le livre V du Code de la Santé Publique et relative à la pharmacie et au médicament du 8 décembre 1992 parue au Journal Officiel de la République Française du 11 décembre 1992.
- Décret n° 2000-1316 du 26 décembre 2000 relatif aux pharmacies à usage intérieur et modifiant le code de la santé publique paru au Journal Officiel de la République Française du 30 décembre 2000.
- Décret n° 2004-451 du 21 mai 2004 relatif aux pharmacies à usage intérieur et modifiant le code de la santé publique paru au Journal Officiel de la République Française du 28 mai 2004.
- Recommandations pour améliorer l'évaluation et le contrôle des dispositifs médicaux. Rapport Académie nationale de médecine ; 2002.
- Décret n° 2004-15 du 7 janvier 2004 portant code des marchés publics paru au Journal Officiel de la République Française du 8 janvier 2004.
- Délibération du Conseil d'Administration de l'AP-HP du 19 octobre 2001 portant création de la COMEDIMS.
- Bernard P, Roca F. Outil de partage de l'information : dossier dispositif médical Europharmat. Rev ADPHSO 2003 ; 28 (4) : 33-8.
- Article R.165-2 du Code de la Sécurité sociale. Site internet <http://www.legifrance.gouv.fr> consulté le 21 juin 2005.
- ANAES/Service Recommandations Professionnelles/Janvier 2000 : Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations.
- Vermeersch P. Évaluation du dispositif médical : vue des industriels. Rev ADPHSO 2002 ; 27 (4) : 35-6.
- Directive européenne 93/42/CEE du Conseil du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux parue au Journal Officiel de la Communauté Européenne du 12 juillet 1993.
- Josseran-Germain A, Provensol C, Gicquel V, Lurton Y, Basle B. Enquête auprès des industriels sur l'évaluation clinique des dispositifs médicaux stériles. Rev ADPHSO 1999 ; 24 (4) : 135-7.
- Norme NF EN ISO 14155. Investigations cliniques des dispositifs médicaux pour sujets humains, Partie I, Partie II. 2003.
- Ehrlich M, Fang WC, Grabenwoger M, Certes Zumelzu F, Wolner E, Hevel M. Perioperative risk factors for mortality in patients with acute type A aortic dissection. Circulation 1998 ; 98 (Suppl II) : II 294-8.
- Magnant JG, Walsch DB, Juravsky LI, Cronenwett JL. Current use of inferior vena cava filters. J Vasc Surg 1992 ; 16 : 701-6.
- Morin MC. EUROPHARMAT : information et formation sur les dispositifs médicaux. Rev ADPHSO 2003 ; 28 (2) : 39-42.
- Airiau C, Sinègre M, Astier L, Benoît B, Leclère F, Leverge R. Évaluation de l'information technique concernant les dispositifs médicaux invasifs fournie par les fabricants aux hôpitaux de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP). Rev ADPHSO 2001 ; 26 (4) : 75-81.
- Décret n° 2004-1139 du 26 octobre 2004 relatif à la Haute Autorité de santé et modifiant le code de la sécurité sociale paru au Journal Officiel de la République Française du 27 octobre 2004.
- Fleurette F. Évaluation des dispositifs médicaux en vue du remboursement par l'Assurance Maladie. Rev ADPHSO 2001 ; 26 (1) : 51-4.
- International network for health technology assessment agencies (INATHA). Site consulté le 15 septembre 2005 : <http://www.inahta.org>
- Bourbon V. Acquérir les dispositifs médicaux en toute connaissance de cause. Techniques hospitalières 2004 (687) : 12-5.
- Décret n° 2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale.
- Mogenet I, Hurlupe C, Dauvel M, Lafont J. Dispositifs médicaux nouveaux et/ou innovants. Évaluation de leur prise en charge au CHU de Toulouse. Gestions hospitalières 2004 ; 434 : 195-9.
- Anonyme. Évaluation d'un DM innovant à l'aune de la T2A. Décision hôpital 2005 ; supplément au 216 : 28.
- Casier P. Innovation et économie : c'est possible ! Gestions hospitalières 2002 ; 421 : 813-4.