

MISE AU POINT ET RECOMMANDATIONS relatives à l'évaluation clinique des dispositifs médicaux (DM) et à la certification des logiciels d'aide à la prescription (LAP) ou à la dispensation (LAD)

Ces recommandations s'adressent avant tout aux autorités de santé nationales, mais elles peuvent aussi concerner les responsables politiques de notre pays. Elles ont pour objectif principal de faire état de réflexions tenant compte d'une expérience scientifique et pratique. Il en résulte donc deux séries de recommandations volontairement synthétiques, mais pouvant conduire à un débat plus large.

On entend par DM "tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels nécessaires au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé **chez l'homme à des fins médicales** et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. Constitue également un dispositif médical le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostiques ou thérapeutiques." [Article L5211-1 CSP]

Si les LAP et LAD sont devenus des DM, la nouveauté de ce statut pour de tels logiciels et leurs caractéristiques propres nécessite une réflexion et des recommandations particulières.

PARTIE 1 : Évaluation clinique des DM

Considérant que

- Les DM étaient jusqu'ici réglementés par des directives européennes transposées en droit français (90/385 pour les DM implantables actifs et 93/42 pour les DM, modifiées par la directive 2007/47), abrogées par le nouveau règlement 2017/745 du 5 avril 2017, publié le 26 mai 2017 pour une entrée en application le 26 mai 2021.
- Le principe de la mise sur le marché des DM repose principalement sur une évaluation du risque des produits.
- Il en résulte :
 - une évaluation rapide d'un champ très vaste de produits ;
 - une convergence internationale avec la plupart des grands pays : Forum international des régulateurs des dispositifs médicaux (IMDRF : International Medical Device Regulators Forum), anciennement groupe de travail sur l'harmonisation mondiale (GHTF : Global Harmonization Task Force) des dispositifs médicaux ;
 - une mise en jeu de ressources limitées pour les autorités compétentes ;
 - une situation favorable à l'innovation ;

mais aussi :

- des évaluations cliniques souvent insuffisantes, voire inexistantes (soulignées par la presse grand public - cf. « *implant files* ») ;
- des études cliniques majoritairement de faible niveau de preuve (Huot et al. *BMC Public Health* 2012, 12 :585).
Le nouveau règlement prend toutefois en compte ces questions d'évaluations et d'études cliniques, ce qui devrait améliorer ces carences.

L'Académie nationale de Pharmacie recommande les mesures suivantes :

1 - Les analyses de type marquage CE doivent être maintenues pour une analyse technique du risque (*Académie de Pharmacie 15.08.2013 : LES DISPOSITIFS MÉDICAUX IMPLANTABLES (DMI) « Comment concilier sécurité et innovation ? »*)

2 - L'évaluation clinique des dispositifs médicaux à risque élevé pour le patient (DM de Classe IIb et III) **ne doit pas différer sur le principe de celui d'un autre produit de santé (médicament...).**

Certaines de ces caractéristiques (cf. infra) nécessitent néanmoins certaines adaptations : il y a donc lieu de graduer cette doctrine.

3 - Les études cliniques doivent être comparatives en matière de sécurité, d'efficacité et de risques/bénéfices et peuvent éventuellement avoir recours à des registres seuls ou complétés par un recours aux données du Système national d'information interrégimes de l'Assurance maladie (SNIIRAM), du Programme de médicalisation des systèmes d'information des établissements de santé (PMSI) ou d'autres sources de données massives (dites « big data »).

4 - La mise en place du système d'identification unique des DM (IUD) doit être accélérée pour faciliter les études comparatives.

5 - Les études médico-économiques ne doivent pas se substituer aux études cliniques. Il ne peut y avoir d'études médico-économiques sans études cliniques de qualité.

6 - Les évaluations doivent prendre également en compte l'impact pratique, organisationnel ou sur la qualité de vie des innovations en matière de DM, et ce au-delà de l'apport clinique.

Ainsi, il est important de choisir de façon pertinente les comparateurs qu'ils soient des DM, des médicaments ou toute autre technique à visée thérapeutique ; l'absence d'alternative doit parfois être considérée.

L'Académie nationale de Pharmacie attire l'attention sur les points suivants :

1 - Les études cliniques pour les DM peuvent présenter des difficultés méthodologiques particulières (Double aveugle rarement possible, critères de substitution complexes, randomisation par patient difficile, cohorte de petite taille...). Il convient toutefois de rappeler que de telles difficultés existent également pour les médicaments (bien que moins fréquemment) et que des solutions adaptées ont été trouvées pour ces cas.

2 - Pour résoudre ces difficultés méthodologiques, il est nécessaire de faire appel à des experts spécialisés. Le nombre restreint d'experts et la gestion des liens d'intérêt éventuels peuvent poser problème. Il devrait être possible de résoudre ce point par un travail en réseau notamment à travers les commissions spécialisées des établissements de santé (COMEDIMS).

La mise en place de plateformes spécialisées devrait permettre de :

- ❖ regrouper les méthodologistes spécialisés dans le domaine du DM et de profiter de leur expérience ;
- ❖ créer un guichet simple d'accès pour les cliniciens et les industriels (souvent peu au fait de la problématique de l'évaluation clinique).

3 - L'évaluation clinique est également confrontée à des difficultés liées à la nature du DM et à son utilisation :

- taille de la population cible : cette question a déjà reçu dans le cadre du médicament des réponses pertinentes comme dans les **maladies orphelines** ;
- cycle de renouvellement rapide des gammes de DM : des experts spécialisés dans le domaine des DM peuvent parfaitement évaluer l'impact d'évolutions incrémentales au cours d'un essai clinique de différentes versions successives d'un DM ;
- coût comparatif de l'essai par rapport au chiffre d'affaires anticipé : la qualité des essais (fixés par les autorités compétentes) doit rester la norme, le **parcours de financement** doit être réfléchi au niveau national en se posant la question suivante : comment la collectivité peut-elle accompagner l'évaluation ?

4 - Le marché des DM est majoritairement celui de **PME** (petites et moyennes entreprises) **qui connaissent très mal l'environnement de la Santé** et qui ont besoin de **formation** dans ce domaine (besoin d'évaluation, réglementation, accès au marché, etc.).

5 - Dans certains cas (informatisation et robotisation de l'acte chirurgical par exemple), il convient de considérer la distinction entre une **phase précoce de mise au point** et une **phase plus tardive d'évaluation**.

6 - **DM connectés et intelligence artificielle (IA) : un cadre normatif est nécessaire ainsi que des méthodes d'évaluation adaptées.**

Ces nouveaux DM posent de nombreuses questions dont certaines sont encore à découvrir.

Ceux dotés d'IA présentent des risques tout particuliers :

- ❖ *le fonctionnement peut varier de façon parfois imprévisible, que ce soit pour des raisons internes ou externes (défaillance de réseau informatique par exemple) ;*
- ❖ *il ne doit en aucun cas y avoir régression ;*
- ❖ *la qualité des données acquises et traitées est fondamentale, ainsi que la question de leur propriété ;*
- ❖ *comment assurer un contrôle continu ?*

Des travaux tels que ceux de la Haute Autorité en Santé (HAS) (« Spécificités méthodologiques d'évaluation clinique des Dispositifs Médicaux Connectés ») doivent être encouragés.

PARTIE 2 : Certification des LAP et LAD

Du fait d'une évolution réglementaire récente et de la particularité de ces logiciels, il a paru nécessaire de proposer un chapitre spécifique pour ces DM.

Considérant que

- L'obligation de certification du logiciel d'aide à la prescription (LAP) sous l'égide de la HAS, instituée par le décret du 14 novembre 2014, a été annulée le 12 juillet 2018 par le Conseil d'État.
- Le Conseil d'État tire ainsi les conséquences de l'arrêt du 17 décembre 2017 de la Cour de Justice de l'Union européenne (CJUE) et a jugé que les LAP constituaient des dispositifs médicaux au sens du droit de l'Union européenne et que donc seul le marquage CE est imposable.
- La CJUE avait été saisie en juin 2016 pour une question préjudicielle par le Conseil d'État dans le cadre d'un recours du Syndicat national de l'industrie et des technologies médicales (SNITEM) et de la Société Philips France.
- Dans sa décision, le Conseil d'État (suivant en cela la CJUE) considère qu'un logiciel « dont l'une des fonctionnalités permet l'exploitation de données propres à un patient aux fins notamment de détecter les contre-indications, les interactions médicamenteuses et les posologies excessives, constitue, pour ce qui est de cette fonctionnalité, un dispositif médical au sens de ses dispositions, et ce, même si un tel logiciel n'agit pas directement dans ou sur le corps humain ».
- Ces LAP, mais aussi les LAD, constituent donc des dispositifs médicaux et doivent de ce fait comporter un marquage CE de conformité lors de leur mise sur le marché : pour leur évaluation, la HAS s'est donc trouvée sans support juridique pour assurer cette certification.
- Suite à cette décision, le Gouvernement a publié le décret 2019-856 du 20 août 2019 relatif à la certification des logiciels d'aide à la prescription et à la dispensation qui modifie le Code de la sécurité sociale (CSS).
- Les LAP et les LAD sont ainsi définis :
 - article R161-76-1 du CSS : un **logiciel d'aide à la prescription médicale certifié** est un logiciel capable de répondre à un ensemble d'exigences minimales fonctionnelles en matière de sécurité, de qualité et d'efficience dans l'aide à la prescription de médicaments et dont la démonstration est attestée selon une procédure établie par la Haute Autorité de Santé.

- article R161-76-3 du CSS : un **logiciel d'aide à la dispensation certifié** est un logiciel capable de répondre à un ensemble d'exigences minimales fonctionnelles en matière de sécurité, de qualité et d'efficacité dans l'aide à la dispensation de médicaments conformément aux dispositions de l'article R4235-48 du code de la santé publique, et dont la démonstration est attestée selon une procédure établie par la Haute Autorité de Santé.
- Les articles R161-76-2 et R161-76-4 du CSS précisent les fonctionnalités minimales en matière de sécurité, de qualité et d'efficacité de ces logiciels et énumèrent 21 (pour les LAP) ou 22 critères (pour les LAD).
- Le décret précise ensuite que la HAS « établit la procédure de certification des logiciels d'aide à la prescription médicale et des logiciels d'aide à la dispensation. ... La procédure comporte notamment les référentiels spécifiques aux logiciels d'aide à la prescription médicale et ceux d'aide à la dispensation au regard desquels les logiciels d'aide à la prescription médicale et ceux d'aide à la dispensation sont respectivement certifiés. Ces référentiels précisent notamment les critères et fonctionnalités répondant au moins aux exigences minimales fonctionnelles définies ». (Voir en annexe).

L'Académie nationale de Pharmacie recommande les mesures suivantes :

1 - Mettre en place une **matériorivigilance** adaptée à ces logiciels, mais aussi aux logiciels embarqués sur des dispositifs médicaux connectés.

Outre les aspects médicaux traités correctement dans la matériovigilance actuelle, elle devra être capable de prendre en charge les aspects informatiques des événements indésirables constatés. En effet, une fois la notification réalisée, la correction du problème et la supervision par les autorités de matériovigilance devront être rapides, le décret du 20 août 2020 précisant d'autre part la nécessité d'un signalement direct à la HAS qui devra, de son côté, revoir la certification.

2 - Promouvoir les recommandations numériques par un référentiel de compétences, de formation et de bonnes pratiques.

3 - Reconnaître et promouvoir le principe de co-construction (entre informaticiens et personnels de santé) dans l'élaboration de logiciels *via* un support normatif dédié.

4 - Connaître et promouvoir un principe d'**échanges entre utilisateurs et promoteurs de logiciels**.

5 - Intégrer des fonctionnalités d'**évaluation des parcours** intégrant le point de vue des **usagers** avec restitution aux utilisateurs.

6 - Garantir l'**intégrité** des logiciels dans le secteur sanitaire afin d'optimiser la prise en charge des usagers.

7 - Préserver les garanties d'**anonymat** en leur donnant une base normative.

8 - Protéger le **secret médical**

Dans les nombreux points évoqués dans le décret du 20 août 2020 qui font l'objet du référentiel de la HAS, la question du secret médical est peu évoquée. Or on sait que les données de santé constituent un marché attractif et lucratif autour duquel de nombreuses multinationales se positionnent. Les débats sur le «privacy shield» (bouclier privé) montrent bien, d'une part l'intérêt de ces données et d'autre part la nécessité de les protéger au mieux.

Il nous paraît fondamental de faire apparaître dans les recommandations ou les référentiels de certification de ces logiciels la **nécessité de protéger les données de santé**. Elles peuvent contenir au titre le plus strict des éléments couverts par le secret médical, même si nous avons bien conscience que l'utilisation de ces données massives (dites « big data ») peut constituer un apport important pour élaborer des recommandations en matière de prise en charge des patients.

9 - Renforcer la codification de la prescription en dénomination commune internationale (DCI) par l'intégration dans ces logiciels de médicaments virtuels proposés par les éditeurs de base.

10 - Faciliter l'articulation avec la téléconsultation.

11 - Permettre l'intégration de la prescription et de la dispensation en format structuré dans le DMP et dans le DP.

12 - Codifier les posologies.

13 - Accélérer la généralisation des **messageries sécurisées**.

CONCLUSION

Le nouveau règlement européen relatif aux dispositifs médicaux représente une avancée notable. Il convient toutefois d'être vigilant sur les points évoqués dans ces recommandations, tout particulièrement l'évaluation des dispositifs médicaux, l'identification et la traçabilité ou l'accompagnement des entreprises dont une bonne part sont des PME. Enfin, les questions d'intelligence artificielle et de logiciels représentent un enjeu très important pour l'avenir, en termes d'évaluation là aussi, et également de sécurité et d'efficacité.

Annexe : Exigences minimales fonctionnelles pour les LAP et les LAD

A- Fonctionnalités et critères communs aux LAP et aux LAD :

Ces critères précisent l'absence de liens d'intérêt, la nécessité de transparence, l'identification précise de logiciels, des bases de données et des auteurs, la présence des alertes sanitaires ministérielles, les plans de soins, les prix au moins faciaux si possible réels et les possibilités de substitution génériques et biosimilaires.

1. L'absence de toute information étrangère à la prescription et de publicité de toute nature.
2. La mise à disposition d'informations sur le médicament issues d'une base de données agréée par la HAS.
3. L'affichage, à chaque ouverture du logiciel, du numéro de version certifiée installée sur le poste de l'utilisateur, du numéro de la décision du collège de la HAS portant agrément de la base de données avec laquelle le logiciel est utilisé et du référentiel de certification utilisé et l'affichage systématique d'un message d'information en cas de certification d'une nouvelle version du logiciel à télécharger.
4. Des informations relatives au concepteur du logiciel et au financement de l'élaboration de ce logiciel.
5. La diffusion systématique et en temps réel de messages d'alerte sanitaire émis par les autorités sanitaires dont les catégories sont définies par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale.
6. L'intégration systématique des référentiels de prescription, des modèles d'ordonnances types ou tout autre document ou aide relatifs à la prescription dont la liste figure dans un arrêté des ministres chargés de la santé, ainsi que la proposition de transformation automatique des lignes de prescription concernées ; l'arrêté peut notamment préciser les conditions d'appel de ces éléments lors de l'utilisation du logiciel.
7. L'information sur l'appartenance d'une spécialité au répertoire des groupes biologiques similaires et la proposition de transformation automatique des lignes de prescription concernées.
8. L'information sur l'appartenance d'une spécialité au répertoire des groupes hybrides et la proposition de transformation automatique des lignes de prescription concernées.
9. L'information sur les durées de traitement et posologies recommandées.
10. L'affichage des prix des médicaments ainsi que le montant total de la prescription, ainsi que les informations permettant une prescription conforme à *la plus stricte économie* du coût du traitement compatible avec la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits prescrits.
11. L'information sur les conditions de prise en charge par l'assurance maladie obligatoire des médicaments.

B- Fonctionnalités et critères spécifiques aux LAP :

Ces critères permettent la mise en place des bonnes pratiques de prescription, l'identification, les éléments de suivi des prescriptions et les éléments spécifiques de remboursement :

12. La conformité de la prescription aux dispositions législatives et réglementaires et aux règles de bonne pratique en vigueur en matière de prescription de médicaments.
13. La prescription en dénomination commune.
14. L'information sur l'appartenance d'une spécialité au répertoire des groupes génériques, et l'affichage des motifs de non-substitution le cas échéant.
15. L'information sur l'appartenance d'une spécialité au répertoire des groupes biologiques similaires et la proposition de transformation automatique des lignes de prescription concernées.
16. L'information sur l'appartenance d'une spécialité au répertoire des groupes hybrides et la proposition de transformation automatique des lignes de prescription concernées.
17. L'information sur les durées de traitement et posologies recommandées.
18. L'affichage des prix des médicaments ainsi que le montant total de la prescription, ainsi que les informations permettant une prescription conforme à *la plus stricte économie* du coût du traitement compatible avec la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits prescrits.
19. L'information sur les conditions de prise en charge par l'assurance maladie.
20. L'intégration systématique des systèmes d'aide à la décision indexée par médicament et une proposition de transformation automatique des lignes de prescription concernées.

21. L'information sur l'existence d'engagements individualisés, mentionnés au 22° de l'article L. 162-5, portant sur la prescription de spécialités pharmaceutiques ainsi que sur le suivi de l'atteinte des objectifs correspondants et sur leur contrepartie financière.
22. L'interface avec le dossier pharmaceutique (DP) en établissement de santé.
23. L'interface avec le dossier médical partagé (DMP).
24. L'interopérabilité avec les LAD.
25. L'affichage automatique sur la prescription du numéro personnel correspondant à l'identification du prescripteur.
26. L'accès aux services dématérialisés déployés par l'assurance maladie.

C- Fonctionnalités et critères spécifiques aux LAD :

27. La conformité de la dispensation aux dispositions législatives et réglementaires et aux règles de bonne pratique en vigueur en matière de dispensation de médicaments.
28. La gestion d'une dispensation en dénomination commune.
29. L'affichage des prix des médicaments ainsi que le montant total de la dispensation permettant une délivrance du médicament et de son conditionnement compatible avec *la plus stricte économie* du coût du traitement compatible avec la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits prescrits.
30. L'intégration systématique des systèmes d'aide à la décision indexée par médicament.
31. L'information sur l'existence d'engagements individualisés, mentionnés au 8° de l'article L. 162-16-1, portant sur la dispensation de spécialités pharmaceutiques ainsi que sur le suivi de l'atteinte des objectifs correspondants et sur leur contrepartie financière.
32. L'interface avec le DP et le DMP.
33. La gestion, pour la pharmacie à usage intérieur, de la liste des médicaments dont l'utilisation est préconisée par l'établissement de santé, mentionnée à l'article R. 6111-10 du code de la santé publique.
34. La gestion, pour la pharmacie à usage intérieur, de messages internes à visée de bon usage des médicaments et de pharmacovigilance établis par l'établissement de santé.
35. L'interopérabilité avec le logiciel d'aide à la prescription de l'établissement de santé le cas échéant selon des modalités définies par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale.
36. L'accès aux services dématérialisés déployés par l'Assurance maladie.

* *

*