



Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes

Direction générale de l'offre de soins
Sous-direction du pilotage de la performance
des acteurs de l'offre de soins
Bureau Innovation et Recherche clinique (PF4)
Personne chargée du dossier : Cédric CARBONNEIL
Tél. : 01 40 56 64 18
mél. : cedric.carbonneil@sante.gouv.fr

Direction de la sécurité sociale
Sous-direction financement du système de soins
Bureau produits de santé (1C)
Personne chargée du dossier : Sandrine FARE
Tél. 01 40 56 54 89
mél. : sandrine.fare@sante.gouv.fr

Direction générale de la santé
Sous-direction politique des produits de santé et
qualité des pratiques et des soins
Bureau dispositifs médicaux et autres produits de
santé (PP3)
Personne chargée du dossier : Stéphane LUCAS
Tél. 01 40 56 52 36
mél. : stephane.lucas@sante.gouv.fr

La ministre des affaires sociales, de la santé et
des droits des femmes

à

Mesdames et Messieurs les directeurs généraux
des agences régionales de santé (pour diffusion)

Mesdames et Messieurs les directeurs des
établissements de santé (pour attribution)

INSTRUCTION N°DGOS/PF4/DSS/1C/DGS/PP3/2015/279 du 04 septembre 2015 relative
aux procédures applicables au titre de la prise en charge forfaitaire prévue à l'article L.165-1-1
du code de la sécurité sociale

Date d'application : immédiate

NOR : AFSH1521167J

Classement thématique : Etablissements de santé

Validée par le CNP le 31/07 2015 - Visa CNP 2015-138.

Catégorie : Directives adressées par la ministre aux services chargés de leur application, sous réserve, le cas échéant, de l'examen particulier des situations individuelles.

Résumé : Le décret fixant les modalités d'accès à la prise en charge forfaitaire prévue à l'article L.165-1-1 du code de la sécurité sociale (ou « forfait innovation ») fixe le processus de sélection,

en précisant les critères d'éligibilité, les délais et les rôles des différents acteurs. Pour faciliter l'application de ces normes, la présente instruction apporte des précisions sur la procédure de sélection. La possibilité de recourir à un soutien méthodologique précoce ainsi que la synchronisation du processus de sélection avec l'obtention d'autorisation et d'avis réglementaires sont également explicitées. Enfin, la présente circulaire précise également les modalités de suivi et de contrôle par l'Etat du déroulement des études conditionnant la prise en charge forfaitaire précitée.

Mots clés : – forfait innovation – recherche - financement – suivi – facturation

Textes de référence :

- Article L.165-1-1 du code de la sécurité sociale.
- Décret n°2015-179 du 16 février 2015 fixant les procédures applicables au titre de la prise en charge prévue à l'article L. 165-1-1 du code de la sécurité sociale.
- Arrêté du 12 juin 2015 relatif aux modèles de documents à fournir lors du dépôt d'une demande de prise en charge au titre de l'article L. 165-1-1 du code de la sécurité sociale.
- Arrêté du 12 juin 2015 relatif au référentiel précisant les éléments justificatifs requis pour l'évaluation d'un produit de santé ou d'un acte faisant l'objet d'une demande de prise en charge au titre de l'article L. 165-1-1 du code de la sécurité sociale.

Textes abrogés :

Annexes :

Diffusion : Les établissements de santé doivent être destinataires de cette instruction, par l'intermédiaire des agences régionales de santé.

1. Contacts précoces et soutien méthodologique préalable au dépôt de la demande de prise en charge dérogatoire au titre de l'article L.165-1-1 du Code de la sécurité sociale (« forfait innovation »)

Préalablement au dépôt de la demande définie à l'article R.165-65 du Code de la sécurité sociale (CSS), des contacts précoces entre le(s) demandeur(s) défini(s) à l'article R.165-65 et les services compétents de la Haute Autorité de santé (secrétariat de la DEMESP – forfait innovation) et/ou du ministère chargé de la santé (DGOS, bureau PF4) peuvent être entrepris afin d'échanger sur des questions relatives à la méthodologie de l'étude envisagée ou d'obtenir des clarifications complémentaires concernant le déroulement de la procédure. Ces contacts précoces, réalisés selon des procédures définies par les institutions consultées¹, n'engagent pas ces dernières quant aux résultats des évaluations et décisions ultérieures.

Par ailleurs, le demandeur peut également solliciter préalablement au dépôt de la demande les structures d'appui à l'innovation et à la recherche appliquée en soins et offre de soins missionnées par le ministre chargé de la santé afin de bénéficier d'un soutien méthodologique dans l'élaboration du projet de protocole de l'étude mentionnée à l'article R.165-64 du CSS et/ou de son budget prévisionnel. Cette activité d'appui méthodologique est facturée comme prestation de service par les structures susmentionnées au demandeur.

2. Précision concernant les critères d'éligibilité au forfait innovation

Les critères d'éligibilité au forfait innovation sont définis au sein de l'article L.165-1-1 du CSS. Ces critères, cumulatifs, sont de trois ordres :

- les catégories de technologies de santé éligibles au forfait innovation ;

¹ cf. guides de demande de rencontre précoce avec la HAS : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1625763/fr/deposer-une-demande-de-rencontre-precoce

- le caractère innovant des technologies de santé éligibles ;
- la pertinence de l'étude clinique ou médico-économique proposée par le demandeur et conditionnant la prise en charge dérogatoire au titre du forfait innovation.

2.1 Catégories de technologies de santé éligibles au forfait innovation

L'article L.165-1-1 du CSS stipule que les technologies de santé éligibles au forfait innovation sont :

-les **dispositifs médicaux (DM** : produits de santé mentionnés à l'article L.5211-1 du Code de la santé publique (CSP)) dont notamment les DM implantables, de compensation du handicap, les DM d'équipement (imagerie, radiothérapie, robots etc.), les accessoires, les logiciels utilisés dans le domaine médical, etc. ;

-les **dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV** : produits de santé mentionnés à l'article L.5221-1 du CSP), incluant notamment certains logiciels dédiés au diagnostic/pronostic ;

-les **actes professionnels**, impliquant notamment les actes médicaux, interventionnels, chirurgicaux, radiothérapeutiques, diagnostiques, pronostiques etc.

En cas de doute sur la qualification adéquate de la technologie de santé, notamment pour les DM, DMDIV et les logiciels, il est recommandé de consulter les recommandations du MEDDEV² ou de contacter l'ANSM³ ou la HAS. Ceci est particulièrement critique en présence de solutions multi-technologiques (« produits frontières ») ou de logiciels, pour lesquelles la classification peut être difficile.

Ces trois catégories ne sont pas mutuellement exclusives. Ainsi, une technologie de santé peut fréquemment concerner plusieurs catégories (par exemple : DM + actes de poses et de retrait). Ceci présente d'ailleurs un impact sur le choix du demandeur (cf.3).

Il est rappelé que les médicaments ne sont pas éligibles au forfait innovation. Ils bénéficient d'une autre modalité de prise en charge transitoire et anticipée de l'innovation : les Autorisation Temporaires d'Utilisation (ATU)⁴. Toutefois, une solution multi-technologique associant l'une des technologies de santé susmentionnées à un médicament innovant peut faire l'objet d'une demande de forfait innovation (mais les coûts relatifs au médicament associé ne sont pas couverts par le forfait innovation). Ceci est notamment d'intérêt dans le cadre des médicaments associés à des tests compagnons, des médicaments de thérapies innovantes préparés ponctuellement (MTI-PP)⁵ susceptibles d'être financés via un acte de préparation/administration ou des radiopharmaceutiques et produits de contraste susceptibles d'être financés via l'acte d'imagerie.

Enfin, il est précisé que seuls les produits ou les actes innovants expressément mentionnés au sein de la demande de prise en charge au titre de l'article L.165-1-1 du CSS peuvent être pris en charge au titre du forfait innovation (pas d'intégration de nouveau(x) produit(s) ou acte(s) une fois que la demande a été déposée ou en cours de prise en charge).

Par exemple, un forfait innovation accordé pour un DM donné ne pourra prendre en charge un produit concurrent sauf si la demande initiale portait sur les deux DM.

² Accessibles en ligne à l'URL suivante : http://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/documents/guidelines/index_en.htm

³ <http://ansm.sante.fr/Produits-de-sante/Dispositifs-medicaux>

⁴ Cf. <http://www.sante.gouv.fr/autorisation-temporaire-d-utilisation-atu.html> et <http://www.sante.gouv.fr/medicaments-sous-atu.html>

⁵ Cf. [http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Medicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Les-medicaments-de-therapie-innovante-prepare-ponctuellement-MTI-PP-Exemption-hospitaliere/\(offset\)/5](http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Medicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Les-medicaments-de-therapie-innovante-prepare-ponctuellement-MTI-PP-Exemption-hospitaliere/(offset)/5)

2.2 Caractère innovant

Comme le stipule l'article L.165-1-1 du CSS, « *Le caractère innovant est notamment apprécié par son degré de nouveauté, son niveau de diffusion et de caractérisation des risques pour le patient et sa capacité potentielle à répondre significativement à un besoin médical pertinent ou à réduire significativement les dépenses de santé* ». Le caractère innovant repose donc sur l'ensemble de ces quatre critères que précise par ailleurs l'article R.165-63 du CSS.

2.2.1 Critère « nouveauté »

L'article R.165-63 du CSS précise que sont éligibles au forfait innovation les produits de santé (DM ou DM-DIV) et actes présentant un « *caractère de nouveauté autre qu'une simple évolution technique* ». Le forfait innovation cible donc prioritairement l'innovation de rupture.

Ainsi, un produit ou un acte satisfait le critère de nouveauté susmentionné s'il permet alternativement :

- un nouveau mode d'action transformant radicalement la prise en charge diagnostique, pronostique ou thérapeutique d'une pathologie ou la compensation d'un handicap ;
- une transformation radicale d'un acte professionnel par l'usage d'un produit (DM ou DMDIV) existant
- une transformation radicale d'un acte professionnel afin de permettre l'usage d'un produit (DM ou DMDIV) existant ;
- une transformation radicale de l'organisation des soins associée à une pathologie ou à un handicap ;
- l'introduction d'une nouvelle technologie au sein d'une classe de produits (DM ou DMDIV) existants ;
- le cas échéant, une autre nouvelle modalité induisant une transformation radicale pertinente dans le champ du forfait innovation. Cette nouvelle modalité ainsi que la transformation radicale induite doivent alors être clairement présentées et explicitées afin de permettre l'appréciation du caractère de nouveauté par la HAS.

Quant au caractère récent du critère de nouveauté (dimension temporelle implicite), il est apprécié via le niveau de diffusion du produit ou de l'acte (cf. 2.2.2).

2.2.2 Critère « diffusion précoce »

Conformément au 2° de l'article R.165-63 du CSS, afin d'être éligible, le produit ou l'acte candidat doit « *se situer en phase précoce de diffusion* » et « *ne pas faire ou n'avoir jamais fait l'objet d'une prise en charge publique dans les indications revendiquées* ». Le critère de diffusion précoce mentionné est apprécié par deux dimensions complémentaires :

- d'une part, la vérification de l'absence d'une prise en charge présente ou passée par la collectivité du produit ou de l'acte concerné au sein des indications revendiquées ;
- d'autre part, la vérification de la disponibilité du produit ou de l'acte aux niveaux national et international, toutes indications confondues.

2.2.2.1 Absence de prise en charge par la collectivité

La prise en charge par la collectivité comprend :

- les **prestations hospitalières** (Groupes Homogènes de Séjours (GHS), forfaits etc.) mentionnées aux articles L.162-22-6 et L.162-22-1 du CSS ;

- les **nomenclatures** : Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM), Nomenclature Générale des Actes Professionnels (NGAP) mentionnées à l'article L.162-1-7 ;
- la **Liste des Produits et Prestations Remboursables** (LPPR) mentionnée à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale (CSS) ;
- la **liste dite « en sus »** mentionnée à l'article L.162-22-7 du CSS ;
- les financements au titre des **Mission d'Intérêt Général et d'Aide à la Contractualisation** (MIGAC) définis par l'article L.162-22-13 du CSS, à l'exception des financements accordés au titre du Programme de Recherche Translationnelle (PRT) et du Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) ;
- les **expérimentations** prévues à l'article L.162-31-1 du CSS ;
- les financements au titre du **Fonds d'Intervention Régional** (FIR) défini par l'article L.1435-8 du CSP.

Le financement du forfait innovation est exclusif de tout autre financement, conformément au III de l'article R.165-72 du Code de la sécurité sociale.

De même, pour les examens innovants de biologie et d'anatomocytopathologie, lorsqu'un examen est inscrit au Référentiel des actes Innovants Hors Nomenclature (RIHN)⁶, il ne peut être éligible au forfait innovation, et réciproquement.

2.2.2.2 Disponibilité du produit ou de l'acte

En complément de la vérification de l'absence de prise en charge par la collectivité, il convient d'apprécier le niveau de disponibilité du produit ou de l'acte dans les indications revendiquées que ce soit en France ou à l'international. A cette fin sont notamment renseignés :

- Les dates d'obtention d'autorisation de mise sur le marché en Europe et en Amérique du Nord (marquage CE, autorisation FDA PMA/510k, etc.) pour les produits ;
- Les modalités de prises en charge du produit ou de l'acte en Europe et en Amérique du Nord (France y compris) ;
- Les volumes de produits vendus et/ou distribués à titre gracieux et/ou les volumes d'actes réalisés au cours des cinq dernières années, y compris au sein de projets de recherche, en France et au niveau international.

Par ailleurs, afin d'identifier une éventuelle diffusion par assimilation sur le territoire français, devront également être renseignés :

- Les autres indications du produit ou de l'acte ainsi que leurs modalités de prise en charge par la collectivité dans ces indications (recherche y compris) ;
- Le(s) produit(s) ou acte(s) impliqué(s) dans la prise en charge de référence ainsi que leurs modalités de prise en charge par la collectivité.

2.2.3 Critère « risques caractérisés pour le patient et l'opérateur »

Afin de garantir que l'utilisation du produit ou de l'acte dans le cadre du forfait innovation ne fasse pas courir de risque inconsidéré pour le patient et/ou l'opérateur le cas échéant, il convient de vérifier si les risques liés à l'utilisation du produit ou de l'acte ont été préalablement caractérisés.

Deux types de risques peuvent être rapportés :

- ceux liés directement à la technologie y compris les risques liés à la mauvaise observance du patient ou au mésusage ;
- ceux inhérents à la technique opératoire (notamment l'expérience de l'équipe, le plateau technique et la formation nécessaire...).

⁶ Et financé par dotation au titre des Missions d'Enseignement, Référence, Recherche et Innovation (MERRI)

Il est donc nécessaire de disposer au préalable et au minimum d'études cliniques pilotes de phase II (ou études de faisabilité équivalentes). En effet, ces études ont classiquement pour objectif de caractériser la modalité optimale d'utilisation de la technologie de santé⁷, de caractériser les éventuels effets indésirables et de donner une première estimation non comparative de l'efficacité de la technologie innovante (cf. 2.2.4.1).

Il est essentiel que ces études de phase II (ou études de faisabilité équivalentes) soient bien conçues et bien conduites afin d'être crédibles. En effet, compte tenu du caractère de nouveauté précédemment évoqué, peu de données cliniques sont généralement disponibles, même au niveau international. Ces études de phase II risquent donc d'être les seules études cliniques disponibles sur lesquelles reposera la décision de financement dérogatoire.

Garantir qu'une étude clinique est bien conçue et bien conduite implique d'évaluer notamment :

- que l'étude soit bien spécifique du produit ou de l'acte innovant considéré pour le forfait innovation ;
- que la méthodologie utilisée soit adéquate⁸, c'est-à-dire qu'elle réponde aux standards méthodologiques définis par la Haute Autorité de Santé⁹ ou à défaut, aux standards internationaux ;
- que le nombre et/ou la qualité des données manquantes ainsi que l'incertitude statistique de la mesure du critère de jugement ne menacent pas la crédibilité de l'étude considérée. En effet, la limitation des données manquantes (dont celles liées aux perdus de vue) est un témoin objectif de la bonne conduite d'une étude.

Par ailleurs, compte tenu du caractère opérateur dépendant associé à la plupart des DM et des actes, une attention toute particulière est apportée à la caractérisation de la courbe d'apprentissage de la technique.

2.2.4 Critère « objectifs de l'utilisation du produit ou de l'acte »

Conformément au 4° de l'article R.165-63 du CSS, un produit ou acte peut être éligible au forfait innovation s'il est susceptible de remplir au moins l'un des objectifs suivants :

- apporter un bénéfice clinique important permettant de satisfaire un besoin couvert ou insuffisamment couvert ;
- réduire les dépenses de santé du fait d'un bénéfice médico-économique.

L'évaluation de la satisfaction potentielle de l'un de ces objectifs est fondée sur des études cliniques ou médico-économiques disponibles à la date de la demande. Afin de permettre une évaluation rapide et robuste, ces études cliniques ou médico-économiques doivent également satisfaire les trois critères mentionnés précédemment (cf. 2.2.3).

2.2.4.1 Caractérisation du bénéfice clinique

Afin de répondre correctement à cet objectif, il convient de répondre à deux questions :

1. Quelle est la pertinence du besoin médical revendiqué¹⁰ ?
2. Quelle est la significativité clinique de la réponse à ce besoin médical apportée par l'utilisation de la technologie de santé innovante ?

⁷ Par exemple, la dose optimale pour un médicament ou une radiothérapie

⁸ Implique notamment une gestion optimale des biais méthodologiques

⁹ Cf. publication des guides méthodologiques HAS

¹⁰ Cf. article L.165-1-1 du CSS

La pertinence du besoin médical revendiqué est estimée en fonction de son degré de couverture. En effet, un produit ou un acte est innovant et éligible au forfait innovation si le bénéfice clinique permet de satisfaire un besoin médical non couvert ou insuffisamment couvert.

2.2.4.2 Réduction des dépenses de santé

Le b) du 4° de l'article R.165-63 du CSS précise qu'un produit ou acte peut être éligible au forfait innovation s'il est susceptible de « réduire les dépenses de santé du fait d'un bénéfice médico-économique, apprécié en termes d'efficience ou d'impact budgétaire sur le coût de prise en charge ». La réduction des dépenses de santé est donc objectivée par une analyse médico-économique conforme aux standards méthodologiques (cf.2.3.1.2) intégrant donc systématiquement les dimensions économiques et cliniques.

Exigences cliniques pour l'estimation de la réduction potentielle des dépenses de santé

Le b) du 4° de l'article R.165-63 du CSS précise également que « le bénéfice médico-économique n'est pris en compte que lorsque le produit de santé ou l'acte considéré est estimé au moins aussi utile au plan clinique que les technologies de santé de référence. ».

Si des études cliniques comparatives sont disponibles, elles doivent démontrer la supériorité clinique du produit ou de l'acte innovant ou, au minimum, la non-infériorité clinique par rapport au(x) comparateur(s) si le seuil de non-infériorité proposé dans l'étude est suffisamment strict pour ne pas induire une perte d'utilité clinique trop importante (cf. 2.3.1.2).

Données économiques requises pour l'estimation de la réduction potentielle des dépenses de santé

Si des études médico-économiques sont disponibles, elles respectent les exigences méthodologiques définies par la HAS (cf. 2.3.1.2), notamment en termes de nature des coûts à prendre en compte.

2.3 Etude clinique ou médico-économique proposée conditionnant la prise en charge

2.3.1 Pertinence de l'étude clinique ou médico-économique proposée

2.3.1.1 Données manquantes et détermination de l'ASA

Le 1° de l'article R.165-64 du CSS précise que « l'étude clinique ou médico-économique proposée par le demandeur permet de colliger l'ensemble des données manquantes nécessaires pour établir une amélioration de service attendu ». Ces données sont alors qualifiées de « données critiques manquantes ». L'objectif du forfait innovation est d'accélérer l'accès à l'innovation tout en permettant *in fine* une prise en charge de droit commun plus rapide, plus robuste et une juste valorisation de ces innovations, si la réévaluation par la HAS est favorable. Cet objectif implique donc une détermination systématique de l'ASA au décours du forfait innovation compte tenu de l'impact des ASA de niveau I, II ou III sur la fixation des tarifs des DM¹¹, sur l'inscription sur la liste en sus¹² et sur la procédure de hiérarchisation/tarifification des actes¹³. La détermination de l'ASA étant un processus comparatif¹⁴, l'étude conditionnant la prise en charge au titre du forfait innovation est donc comparative, sauf en cas d'absence de comparateur pertinent¹⁵ ou d'impossibilité éthique¹⁶.

¹¹ Cf. articles L.165-2 et R.165-14 du CSS et article 24 de l'accord cadre du CEPS sur les dispositifs médicaux

¹² Cf. article L.162-22-7 du CSS et recommandation du Conseil de l'Hospitalisation (<http://www.sante.gouv.fr/le-conseil-de-l-hospitalisation.html>)

¹³ Cf. articles L162-1-7-1, L.162-1-8, R.162-52, R.162-52-1 et D.162-29 du CSS.

¹⁴ Cf. article R.165-11 du CSS.

¹⁵ Attention, absence de comparateur de référence ne signifie pas absence de comparateur pertinent. Les alternatives utilisées en routine peuvent également être considérées comme comparateurs (cf. 2.2.4.1).

Conformément à la doctrine de la CNEDiMTS¹⁷, « *Sauf impossibilité méthodologique argumentée [...] l'ASA est évaluée sur la base d'études cliniques, contrôlées, randomisées utilisant un critère de jugement principal cliniquement pertinent. Une comparaison directe est recommandée* ». L'essai contrôlé randomisé est donc la norme en termes d'étude clinique à proposer dans le cadre du forfait innovation, compte tenu de son niveau de preuve élevé. Mais d'autres plans expérimentaux d'études comparatives peuvent également être proposés dans le cadre du forfait innovation. Ces plans expérimentaux alternatifs sont décrits au sein du guide HAS « *Choix méthodologiques pour le développement clinique des dispositifs médicaux* »¹⁸. Le choix du plan expérimental est justifié au sein de la demande.

L'étude clinique ou médico-économique proposée permet de colliger l'ensemble des données critiques¹⁹ manquantes.

Lors de l'évaluation mentionnée à l'article R.165-67 du CSS, la HAS peut considérer que les données disponibles transmises par le demandeur sont finalement suffisantes pour prétendre à une évaluation de droit commun²⁰ en vue d'une prise en charge par la collectivité. La HAS pourra alors rendre un avis en défaveur du forfait innovation mais proposer une réorientation vers la procédure d'évaluation de droit commun.

2.3.1.2 Méthodologie médico-économique

Lorsqu'une étude médico-économique est proposée par le demandeur, elle respecte les exigences méthodologiques définies par la HAS au sein du guide méthodologique « *Choix méthodologiques pour l'évaluation économiques à la HAS* »²¹. Il est notamment rappelé que : « *l'évaluation économique est une démarche comparative. L'analyse de référence identifie toutes les interventions qui sont en concurrence avec l'intervention évaluée auprès d'une population donnée. Les arguments sur lesquels reposent l'inclusion ou l'exclusion d'une intervention dans l'analyse sont clairement développés.* »²²

Par ailleurs, lorsqu'une prise en charge au titre du forfait innovation est sollicitée au motif d'une réduction des dépenses de santé, l'étude médico-économique est au minimum une étude de minimisation de coût avec démonstration simultanée de l'équivalence clinique. Cette équivalence clinique peut être objectivée grâce à des essais comparatifs de supériorité mais également grâce à des essais comparatifs de non-infériorité, à la condition *sine qua none* que le seuil de non-infériorité proposé dans l'étude soit suffisamment strict pour ne pas induire une perte d'utilité clinique qui serait contraire au b) du 4° de l'article R.165-63 du CSS.

Enfin, lorsqu'une évaluation médico-économique d'un produit innovant est requise en application de l'article R.161-71-1 du CSS²³, il est recommandé au demandeur d'intégrer le recueil pertinent

¹⁶ Cf. 1° de l'article R.165-64 du CSS.

¹⁷ http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-09/rapport_activite_2012_cnedimts.pdf

¹⁸ http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-11/guide_methodologique_pour_le_developpement_clinique_des_dispositifs_medicaux.pdf

¹⁹ C'est-à-dire les données requises pour la détermination de l'ASA.

²⁰ Détermination possible du SA et de l'ASA car toutes les données critiques sont disponibles.

²¹ Cf. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf

²² Cf. Recommandation n°4 du guide susmentionné.

²³ Pour les produits de santé dont « la reconnaissance ou la confirmation d'une amélioration du service médical rendu ou du service attendu, majeure, importante ou modérée, au sens du 2° de l'article R. 163-18 et du 3° de l'article R. 165-11, est sollicitée par l'entreprise et lorsque le produit ou la technologie a ou est susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie compte tenu de son incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades et, le cas échéant, de son prix ».

de données économiques au sein du protocole de l'étude proposée, même si la prise en charge au titre du forfait innovation est sollicitée au motif d'un bénéfice clinique important.

2.3.1.3 Etudes cliniques et médico-économiques similaires

Le 2° de l'article R.165-64 du CSS précise que « *Les éventuelles autres études cliniques ou médico-économiques similaires en cours ou programmées sont produites afin d'évaluer la pertinence de réaliser l'étude susmentionnée dans le cadre défini par l'article L. 165-1-1* ». A cette fin, les bases de déclaration des études²⁴ doivent être consultées. La présence d'autres études similaires en cours ou programmées peut être en faveur ou en défaveur de la pertinence à réaliser l'étude clinique ou médico-économique conditionnant la prise en charge. En effet, si une étude similaire est déjà en cours, il peut être plus pertinent d'attendre la fin de celle-ci plutôt que d'initier une nouvelle étude dans le cadre du forfait innovation et ce, afin de ne pas retarder une prise en charge de droit commun. Par ailleurs, si cette étude similaire est réalisée en contexte français, elle pourrait potentiellement entrer en concurrence avec l'étude conditionnant le forfait innovation. Ainsi, seront plus spécifiquement examinés le degré de redondance entre les études identifiées, l'horizon temporel des études similaires et le risque d'interférence entre étude (notamment au niveau des inclusions).

2.3.1.4 Faisabilité de l'étude clinique ou médico-économique proposée

Le 3° de l'article R.165-64 du CSS précise que « *La faisabilité de l'étude clinique ou médico-économique proposée apparaît raisonnable compte tenu notamment du projet de protocole et du budget prévisionnel* ». Pour toute étude clinique ou médico-économique, l'adéquation du projet de protocole est critique pour statuer sur la pertinence et la faisabilité de l'étude proposée. Ainsi, le projet de protocole pose explicitement la question de recherche en relation avec les données critiques manquantes (cf. 2.3.1.1). De plus, le protocole présente une structuration adéquate (présence et rigueur de l'état de l'art, des hypothèses, des objectifs, des critères de jugement et des comparateurs) et une cohérence entre ces éléments de structure. En effet, en complément de l'adéquation individuelle de chacun de ces éléments de protocole, c'est la cohérence logique entre ces éléments qui est importante : à partir du contexte, des hypothèses sont formulées, qui se traduisent en objectif de recherches. Ces derniers permettent ensuite de définir les critères de jugement et comparateurs pertinents.

Il est rappelé que le critère de jugement principal est en adéquation avec les exigences méthodologiques de la CNEDiMITS pour déterminer l'ASA¹⁸ (cf. 2.3.1.1).

Enfin, si le budget prévisionnel fait l'objet d'une évaluation spécifique par la DGOS et la DSS²⁵ (cf.6), l'adéquation entre le projet de protocole et le budget prévisionnel est également prise en compte pour statuer sur la faisabilité de l'étude proposée.

2.3.2 Etudes *de novo*

L'étude clinique ou médico-économique mentionnée à l'article R.165-64 du CSS est une étude intégralement *de novo*, c'est-à-dire dédiée au forfait innovation et n'ayant pas préalablement débuté pour tout ou partie.

En effet, le forfait innovation n'a pas vocation à servir de financement-relais couvrant la finalisation d'une étude préexistante ou la période d'évaluation/tarifification à l'issue d'étude préalablement finalisée.

²⁴ <https://clinicaltrials.gov/>, <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>, www.who.int/ictrp/ (international Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)), etc.

²⁵ Cf. 2° de l'article R.165-68 du CSS

2.3.3 Etudes internationales

Des études internationales peuvent être proposées au forfait innovation. Toutefois, la prise en charge au titre du forfait innovation ne concerne que les patients pris en charge dans les centres français listés en annexe de l'arrêté mentionné à l'article R.165-70 du CSS. Par ailleurs, l'ensemble de l'étude internationale doit être conforme aux exigences du forfait innovation et non uniquement la partie française de l'étude. Par exemple, l'engagement du demandeur mentionné au 4° du II de l'article R.165-66 du CSS s'applique à l'ensemble de l'étude internationale.

3. Fonction et désignation du demandeur

Le demandeur, défini à l'article R.165-65 du CSS, **assure la promotion**²⁶ de l'étude clinique ou médico-économique mentionnée à l'article R.165-64 du CSS.

En cas de solution multi-technologiques impliquant plusieurs catégories de technologies de santé (cf. 2.1), plusieurs personnes morales (fabricants, conseils nationaux professionnels) peuvent prétendre à la fonction de demandeur. Etant donné que le demandeur est également le promoteur de l'étude, il ne peut y avoir qu'un seul demandeur, par corolaire à l'article L.1121-1 du CSP. Il peut néanmoins avoir plusieurs demandeurs associés.

Le choix du demandeur est guidé par trois règles séquentielles :

- en première intention, par la modalité de prise en charge par la collectivité de la solution multi-technologique ;
- en deuxième intention, par la catégorie de technologie de santé (produit ou acte) portant l'action diagnostique ou thérapeutique principale au sein de la solution multi-technologique ;
- en dernière intention, par consensus au sein des personnes morales susceptibles d'être demandeurs.

Par exemple, si une association acte + DM est totalement finançable via l'acte, alors le demandeur sera le Conseil national professionnel (CNP), le demandeur associé sera le fabricant du DM. En revanche, si une association acte + DM est finançable via l'acte et le DM (par exemple : acte via la CCAM et DM via la LPPR ou encore acte et DM via les GHS) et que l'action thérapeutique principale est portée par le DM (par exemple DM implantable et acte de pose), alors le demandeur sera le fabricant, le demandeur associé sera le CNP.

Dans le cas d'une demande de forfait innovation pour une solution multi-technologique, il est recommandé que le dossier soit préparé conjointement par le demandeur et l'ensemble des demandeurs associés. La présence d'un demandeur associé et son niveau d'implication dans la rédaction du dossier de demande sont attestés par un courrier officiel du demandeur associé, intégré dans le dossier de demande²⁷.

Il est également possible que la personne morale devant être demandeur compte tenu des deux règles susmentionnées refuse d'assurer la fonction de demandeur. Le refus du demandeur initial ainsi que le consensus désignant le demandeur sont attestés par un courrier officiel cosigné par le demandeur et l'ensemble des demandeurs associés et intégré dans le dossier de demande¹².

Enfin, il est rappelé que la demande de prise en charge au titre de l'article L.165-1-1 ne peut être déposée uniquement par les demandeurs associés définis à l'article R.165-65 du CSS.

²⁶ Cf. article L.1121-1 du CSP

²⁷ Au sein de la rubrique « Autres documents le cas échéant » de l'Annexe 3 du dossier de demande : cf. « Guide pour le dépôt de dossier en vue d'une demande de prise en charge dérogatoire prévue à l'article L.165-1-1 du CSS d'un produit ou d'un acte innovant à déposer auprès de la Haute Autorité de Santé »

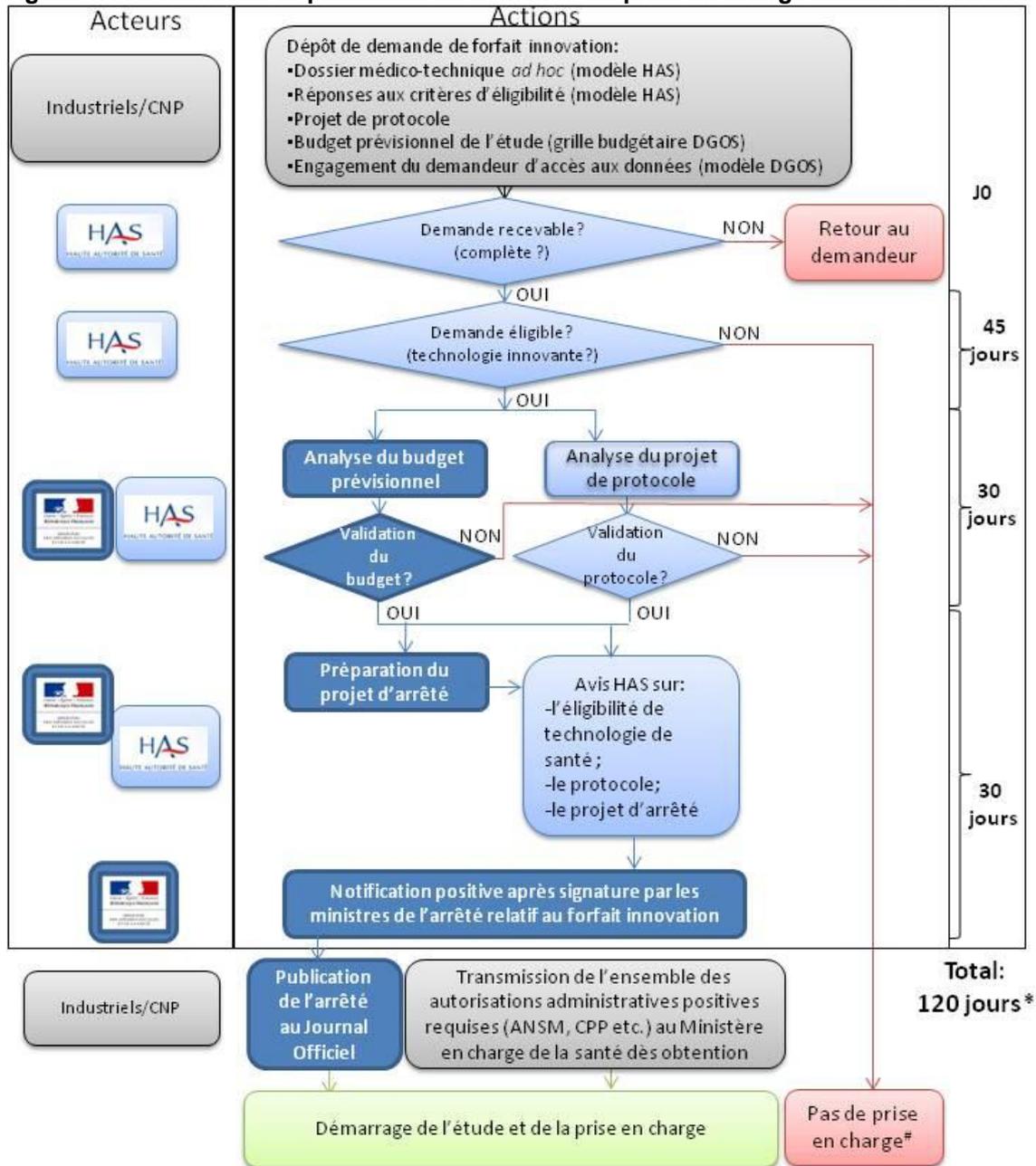
4. Synchronisation des processus de sélection du forfait innovation et d'obtention d'autorisation et d'avis réglementaires

Simultanément à l'envoi de la demande de prise en charge au titre de l'article L.165-1-1 du CSS mentionné à l'article R.165-65 du CSS, il est recommandé au demandeur/promoteur de soumettre le projet complet de protocole de l'étude clinique et/ou médico-économique mentionné à l'article R.165-64 du CSS à l'un des comités de protection des personnes ainsi qu'à l'autorité compétente, conformément aux articles L.1121-1, L.1123-6 et L.1123-8 du CSP. Cette étape de soumission réalisée par le demandeur en parallèle de la demande de prise en charge au titre du forfait innovation permet d'accélérer le processus de démarrage de l'étude conditionnant la prise en charge au titre du forfait innovation.

5. Procédure de demande de prise en charge de produits de santé ou d'actes innovants au titre du forfait innovation

La procédure de demande de prise en charge au titre du forfait innovation est fixée par les articles R.165-65 à R.165-71 du CSS. Les figures 1A et 1B schématisent cette procédure.

Figure 1A : Schéma de la procédure de demande de prise en charge au titre du forfait innovation

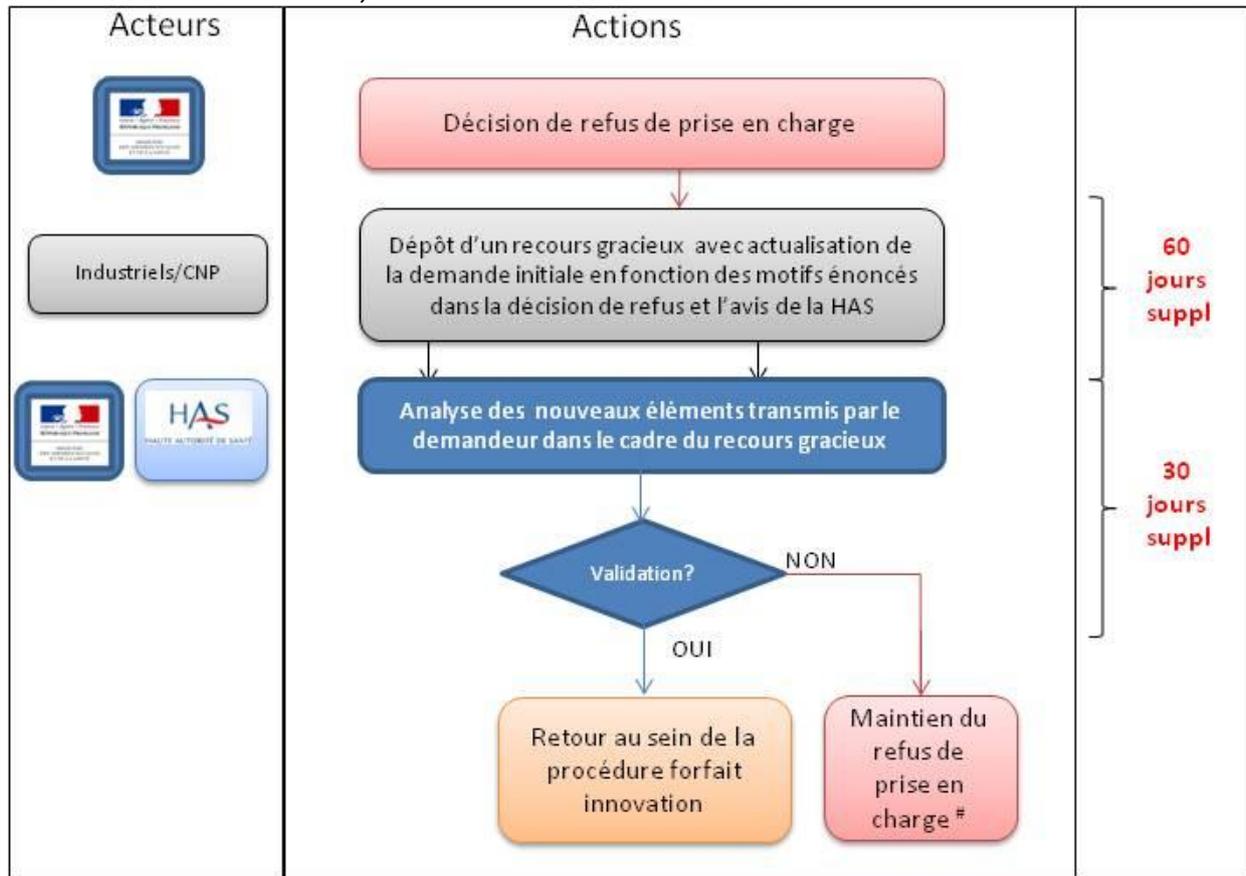


Procédure Forfait innovation

[#]: En cas de refus de prise en charge, notification systématique et motivée du Ministère de la santé (± avis HAS) au demandeur et possibilité de recours gracieux (cf. page suivante).

* Si au bout de 120 jours, aucune réponse n'est donnée, le demandeur est réputé rejeté.

Figure 1B : Schéma de la procédure de recours gracieux en cas de demande de prise en charge au titre du forfait innovation, conformément à l'article R.165-71 du code de la sécurité sociale



Procédure forfait innovation : recours gracieux

Total: + 90 jours*

* : En cas de refus de prise en charge, notification systématique et motivée du Ministère chargé de la santé au demandeur sans possibilité de recourir de nouveau au recours gracieux à cet étape de la procédure .
 * : A l'issue de ce délai, le recours gracieux est réputé rejeté

5.1 Dépôt de la demande et accusé de réception

L'article R.165-67 du CSS stipule que l'évaluation de l'éligibilité par la HAS démarre à compter de l'accusé de réception de la demande complète.

Les modalités de délivrance de cet accusé de réception sont précisées par :

- le chapitre II du titre II la loi n° 2000-321 du 12 avril 2000 relative aux droits des citoyens dans leurs relations avec les administrations, notamment l'article 19 ;
- l'article 2 du décret n°2001-492 du 6 juin 2001 pris pour l'application du chapitre II du titre II de la loi n° 2000-321 du 12 avril 2000 et relatif à l'accusé de réception des demandes présentées aux autorités administratives.

Ainsi, la HAS délivre au demandeur l'accusé de réception d'une demande complète, ou, à défaut, indique au demandeur les pièces manquantes dont la production est indispensable à l'instruction de sa demande.

6. Précisions concernant le budget prévisionnel à fournir lors du dépôt de la demande

Le budget prévisionnel complet transmis à la DGOS respecte le modèle de grille budgétaire fixé par arrêté, conformément à l'article R.165-66 du CSS.

La version électronique du modèle de grille budgétaire à utiliser est disponible sur le site internet du ministère chargé de la Santé²⁸ et distingue les coûts financés via la prise en charge forfaitaire prévue à l'article L.165-1-1 du CSS (bras innovation), de ceux financés via une prise en charge de droit commun (bras contrôle) et ceux financés par le demandeur (coût d'étude).

Il est rappelé que :

- la grille budgétaire rapportant l'ensemble des coûts est complétée par le promoteur académique ou industriel, en liaison avec l'établissement de santé de l'investigateur coordonnateur²⁹ de l'étude mentionnée à l'article R.165-64 du CSS ;
- les coûts liés à la survenue d'effets indésirables (ré-interventions, etc.) sont couverts par l'assurance contractée par le promoteur pour la réalisation de l'étude, conformément à l'article L.1121-10 du CSP, ils ne sont donc intégrés dans le budget prévisionnel ;
- Les coûts d'étude à la charge du demandeur sont précisés de manière détaillée afin de permettre l'évaluation de la faisabilité de l'étude (assurance que le demandeur mettra bien les moyens nécessaires au bon déroulement de l'étude) ;
- le calcul prévisionnel du montant par patient de cette prise en charge forfaitaire est également rapporté dans le budget prévisionnel complet.

7. Règles de fonctionnement de la prise en charge de produits ou actes innovants définie à l'article L.165-1-1 du code de la sécurité sociale

Conformément à l'article R.165-74 du CSS, le suivi de la prise en charge dérogatoire et de l'étude la conditionnant est assuré par la DGOS.

La prise en charge forfaitaire prévue à l'article L.165-1-1 du CSS est initiée dès l'inclusion du premier patient de l'étude à la condition que l'ensemble des autorisations et des avis positifs conditionnant la légalité de l'étude, notamment celles mentionnées aux articles L.1123-7 et L.1123-8 du CSP, ait été préalablement transmis à la DGOS, conformément au I de l'article R.165-72 du CSS.

²⁸ <http://www.sante.gouv.fr/prise-en-charge-derogatoire-de-l-innovation-au-titre-de-l-article-l165-1-1-du-code-de-la-securite-sociale-le-forfait-innovation.html>

²⁹ En cas d'étude internationale, la grille est complétée en liaison avec le centre coordonnateur français.

La prise en charge forfaitaire prévue à l'article L.165-1-1 du CSS est conditionnée au respect d'une version du protocole conservant le même niveau de preuve que la version du protocole ayant fait l'objet d'une validation par la HAS. Tout projet de modification du protocole de l'étude mentionnée à l'article R.165-64 du CSS susceptible de modifier le niveau de preuve des données de l'étude doit être préalablement soumis à un avis des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale. Si cet avis est favorable, le montant de la prise en charge forfaitaire mentionné par l'arrêté prévu à l'article L.165-1-1 du CSS peut être modifié par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale. En cas de silence gardé par l'administration, l'avis est réputé défavorable trois mois après sa soumission par le promoteur.

La prise en charge forfaitaire prévue à l'article L.165-1-1 du CSS est également conditionnée au respect du budget ayant fait l'objet d'une validation par les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale mentionnée au 2° de l'article R.165-68 du CSS.

L'arrêté mentionné à l'article R.165-70 du CSS, le protocole et le budget validés sont transmis par le promoteur à l'ensemble des établissements de santé, maisons de santé et/ou centres de santé participant à l'étude et listés au sein de l'arrêté susmentionné.

Par ailleurs, le promoteur informe la DGOS :

- 1° De l'inscription de l'étude sur le site www.clinicaltrials.gov ou sur un registre compatible dès le démarrage de l'étude ;
- 2° De la fin de la période d'inclusion des patients (date d'inclusion du dernier patient dans l'étude) ;
- 3° De la fin de la période de suivi des patients (date de la fin du suivi du dernier patient inclus dans l'étude) ;
- 4° De la fin de la période d'analyse des données ;
- 5° De la disqualification d'un établissement de santé, maison de santé et/ou centre de santé incluant des patients durant l'étude ;
- 6° De l'ensemble des avis du comité de surveillance indépendant de l'étude.

Pour les informations mentionnées aux 2° et 3°, le promoteur adresse également à la DGOS un état d'avancement des travaux intégrant le planning du projet de type Gantt ainsi que les actualisations du protocole en cours et de l'ensemble des autorisations réglementaires le cas échéant.

Pour les informations mentionnées au 4°, sont transmis à la DGOS par voie électronique les rapports scientifiques, techniques et réglementaires ainsi que le manuscrit de l'article princeps de l'étude soumis à une revue à comité de lecture, accompagné de l'accusé de réception de la soumission. Ces documents sont transmis par la DGOS à la HAS en vue de la réévaluation du produit ou de l'acte innovant faisant l'objet de la prise en charge définie à l'article L.165-1-1 du CSS.

Pour les informations mentionnées au 5°, le promoteur informe la DGOS:

- de la date et du motif de la disqualification de l'établissement de santé, maison de santé et/ou centre de santé ;
- Le cas échéant, le nom du nouvel établissement de santé, maison de santé, et/ou centre de santé listé dans l'arrêté de prise en charge et remplaçant l'établissement de santé, maison de santé et/ou centre de santé disqualifié.

La DGOS transmet ensuite ces informations actualisées à l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH) et aux Caisses d'assurance maladie afin d'actualiser le système de facturation du forfait innovation (cf.8.2).

Tout manquement par le promoteur aux obligations de suivi de l'étude mentionnées au sein de la présente instruction interrompt la prise en charge définie à l'article L.165-1-1 du CSS, sans préjudice des procédures de recours de droit commun. La décision d'arrêt de prise en charge au titre de l'article L.165-1-1 du CSS est notifiée au demandeur par les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale. Le demandeur a ensuite la charge d'informer l'ensemble des centres de l'arrêt de la prise en charge.

8. Modalités de facturation au titre du forfait innovation

8.1 Périmètre de prise en charge

L'article L.165-1-1 du CSS dispose que « *Tout produit de santé...ou acte innovant susceptible de présenter un bénéfice clinique ou médico-économique peut faire l'objet...d'une prise en charge partielle ou totale... Cette prise en charge relève de l'assurance maladie.* ». Le montant de la prise en charge du produit ou de l'acte innovant proposé par le demandeur au sein du budget prévisionnel (et qui ne représente donc qu'une fraction du forfait) peut donc être accepté en totalité ou partiellement par les ministres en charge de la santé et de la sécurité sociale. En cas de prise en charge partielle, le différentiel reste à la charge du demandeur.

A titre d'exemple, si un demandeur industriel propose dans le budget prévisionnel un tarif de 1000 € pour son DM, les ministres peuvent accepter ce montant de 1000 € ou décider de ne le prendre que partiellement en charge, par exemple à hauteur de 800 €. Le demandeur devra donc vendre son DM à hauteur de 800 € aux établissements éligibles au forfait innovation, les 200 € de différentiel restant à sa charge.

De plus, le IV de l'article R.165-72 du CSS dispose que le forfait innovation « *est pris en charge en totalité par l'assurance maladie* ». Le montant de la prise en charge du produit ou de l'acte innovant accepté par les ministres en charge de la santé et de la sécurité sociale est ensuite pris en compte dans le calcul du montant du forfait par patient, renseigné au sein du budget prévisionnel. Ce montant, publié dans chacun des arrêtés pris au titre de l'article L. 165-1-1 du CSS, est donc pris en charge en totalité par l'assurance maladie.

Dans l'exemple précédent, le DM pris en charge à hauteur de 800 € s'insère dans une prise en charge innovante (acte de pose, hospitalisation etc.) estimée par le budget prévisionnel à 4 000€ par patient (au lieu de 4200 € par patient initialement). L'assurance maladie versera donc aux établissements impliqués dans le forfait innovation 4 000 € pour chaque patient ayant bénéficié d'une pose du DM susmentionné dans cet exemple.

Enfin, le III de l'article R.165-72 du CSS précise que « *ce mode de prise en charge est exclusif et ne peut se cumuler avec d'autres prestations et modes de financement* ».

Il n'est donc pas possible de coupler le financement du forfait innovation à des financements de programmes de recherche pour couvrir les coûts d'étude.

Ceci explique également l'absence d'application dans le cadre du forfait innovation :

- des suppléments tarifaires (EXH, EXB, suppléments journaliers, GHS en sus, liste en sus etc.) ;
- du ticket modérateur ;
- du forfait journalier hospitalier.

Ce mode de prise en charge permet d'ailleurs de faciliter le circuit de facturation du forfait innovation en établissement de santé (cf. 8.2).

Il n'y a donc aucun reste à charge pour le patient en cas de prise en charge au titre du forfait innovation.

8.2 Circuit de facturation en établissement de santé

Un circuit de facturation *ad hoc* a été mis en place pour le forfait innovation afin de permettre aux établissements de santé publics et privés de percevoir rapidement le montant du forfait innovation.

8.2.1 Prestation « forfait innovation » (FI)

Une nouvelle prestation a été créée par l'article 18 de l'arrêté relatif aux forfaits alloués aux établissements de santé mentionnés à l'article L.162-22-6 du code de la sécurité sociale ayant des activités de médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie du 19 février 2015 permettant la facturation en établissement public et privé.

Afin d'identifier cette nouvelle prestation forfaitaire, un nouveau code prestation a été créé, de format « lxx », associé à un libellé spécifique.

A titre d'exemple, le code prestation et le libellé du forfait innovation attribué à la prothèse épirétinienne Argus II sont «I02» et «ARGUS II»³⁰. A chaque prestation est associé le montant forfaitaire par patient fixé comme précédemment indiqué (cf. 8.1).

Afin de percevoir cette prestation forfaitaire, les établissements de santé mentionnés à l'article L.162-22-6 du CSS, éligibles au forfait dans les conditions définies par voie réglementaire, doivent coder les séjours des patients traités dans le cadre de cette prise en charge innovante avec un code spécifique, propre à chaque innovation, au sein de la variable «innovation» du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). Ce code alphanumérique de 13 caractères est de la forme «INNOVxxxxxxy».

A titre d'exemple, le numéro Innovation du forfait innovation attribué à la prothèse épirétinienne Argus II est «INNOV1490002N»²⁵.

Le détail de l'ensemble des éléments spécifiques de facturation (code et libellé de la prestation innovation, numéro innovation PMSI, montant forfaitaire par patient.) pour chaque produit ou acte innovant pris en charge au titre du forfait innovation est précisé dans chaque arrêté *ad hoc* pris conformément aux articles L.165-1-1 et R.165-70 du CSS.

En pratique, la présence d'une variable innovation INNOVxxxxxxy au sein du PMSI permet à la fonction groupage de générer la prestation forfait innovation lxx et d'inscrire cette dernière dans la zone « GHS » du résumé PMSI. Toutefois, d'autres conditions supplémentaires à la présence de la variable innovation peuvent être requises pour permettre la génération de la prestation forfait innovation par la fonction de groupage.

A titre d'exemple, la génération du forfait I02 par la fonction groupage est soumise à la présence des deux conditions suivantes sur le résumé PMSI : la présence du code innovation « INNOV1490002N » et la présence d'une condition d'âge ≥ 25 ans (conformément aux critères d'inclusion de l'étude clinique conditionnant la prise en charge au titre du forfait innovation).

En règle générale, un seul forfait est facturé par patient, le forfait innovation étant un forfait « tout compris » couvrant en principe les différents cas de figures prévus, comme par exemple le découpage du traitement en plusieurs séjours pour l'ensemble des patients. Toutefois, dans certaines conditions expressément décrites dans le protocole de l'étude, plusieurs forfaits pourront être facturés pour un même patient. Cette exception est alors prise en compte dans le budget de l'étude et précisée dans l'arrêté mentionné à l'article R.165-70 du CSS.

30 Cf. « Arrêté du 30 mars 2015 modifiant l'arrêté du 7 mai 2014 relatif à la prise en charge au titre de l'article L.165-1-1 du code de la sécurité sociale de la destruction par ultrasons focalisés de haute intensité par voie rectale d'un adénocarcinome localisé de la prostate et l'arrêté du 4 août 2014 relatif à la prise en charge au titre de l'article L.165-1-1 du code de la sécurité sociale du système de prothèse épirétinienne ARGUS II ».

8.2.2 Modalités de versement du forfait innovation

Pour les établissements de santé mentionnés au a), b) et c) de l'article L.162-22-6 du CSS, la transmission des données d'activité (cf. variable innovation), la valorisation des données et la détermination des montants fixés s'effectuent dans les conditions définies respectivement aux articles 2, 3 et 5 de l'arrêté du 23 janvier 2008 modifié relatif aux modalités de versement des ressources des établissements publics de santé et des établissements de santé privés mentionnés aux b) et c) de l'article L.162-22-6 du CSS par les caisses d'assurance maladie mentionnées à l'article R.174-1 du CSS .

Pour les établissements de santé mentionnés au d) de l'article L.162-22-6 du CSS, le versement du forfait mentionné à l'article à l'article L.165-1-1 du CSS s'effectue dans les conditions définies aux articles R.174-17 et suivants du CSS. Par ailleurs, une discipline médico-tarifaire (DMT) d'autorisation est associée à chaque forfait innovation, permettant ainsi à l'Assurance maladie d'identifier les établissements éligibles.

Pour la ministre et par délégation

signé

Pierre RICORDEAU
Secrétaire général des ministères
chargés des affaires sociales

Pour la ministre et par délégation

signé

Jean DEBEAUPUIS
Directeur général de l'offre de soins

Pour la ministre et par délégation

signé

Thomas FATOME
Directeur de la sécurité sociale

Pour la ministre et par délégation

signé

Benoît VALLET
Directeur général de la santé