

**Wachowiak Lucie**

Année universitaire 2016/2017

Université Lille 2  
Faculté Ingénierie et Management de la Santé (ILIS)  
Master Ingénierie de la Santé  
Spécialité Healthcare Business et Recherche Clinique  
Parcours Recherche Clinique

---

*Le dispositif médical et son industrie :  
Organisation de la recherche clinique et du développement des  
dispositifs médicaux*

---

**Mémoire de fin d'études de la 2<sup>ème</sup> année de Master**

Sous la direction de Mme. Ghislaine Martin, Directeur du mémoire

**Date de la soutenance :**

19 octobre 2017

**Composition du Jury :**

Président du jury : Professeur Alain Durocher  
Directeur de mémoire : Madame Ghislaine Martin  
3<sup>ème</sup> membre du jury : Monsieur Gérard Meugnot

---

Faculté Ingénierie et Management de la Santé – ILIS  
42 rue Ambroise Paré  
59120 LOOS

# SOMMAIRE

REMERCIEMENTS.....	3
LISTE DES ABREVIATIONS.....	4
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	6
INTRODUCTION.....	7
<b>1. Etat des lieux de l'industrie du dispositif médical</b> .....	<b>9</b>
1.1. Le dispositif médical.....	9
1.2. La classification des dispositifs médicaux.....	11
1.3. Cadre juridique.....	13
1.4. L'industrie du dispositif médical .....	14
1.5. L'intérêt des données cliniques dans l'industrie du dispositif médical.....	17
1.5.1. L'accès au marché .....	17
1.5.2. Le remboursement du dispositif médical.....	22
<b>2. Les phases de développement du dispositif médical</b> .....	<b>25</b>
2.1. La Recherche et Développement .....	25
2.2. Le déroulement du développement d'un dispositif médical - exemple de l'entreprise B Braun - .....	26
2.3. L'évaluation et l'investigation clinique.....	30
2.3.1. Spécificité de l'évaluation clinique des dispositifs médicaux .....	30
2.3.2. Les différents types de recherche.....	31
2.3.3. Le déroulement d'un essai clinique .....	34
2.4. La communication médicale.....	36
<b>3. L'avenir de l'industrie du dispositif médical</b> .....	<b>39</b>
3.1. Les enjeux de la nouvelle réglementation européenne.....	39
3.1.1. Le champ d'application de la nouvelle réglementation.....	42
3.1.2. La classification des dispositifs médicaux.....	43
3.1.3. L'évaluation clinique dans le nouveau règlement.....	46

3.2. Les impacts de cette nouvelle réglementation .....	49
3.2.1. Impacts nationaux.....	49
3.2.2. Impacts sur l'industrie .....	51
CONCLUSION.....	54
GLOSSAIRE .....	56
BIBLIOGRAPHIE .....	57
Annexe 1.....	60
Annexe 2.....	61

## REMERCIEMENTS

Avant d'exposer le résultat de mon travail, j'aimerais exprimer mes sincères remerciements à toutes les personnes qui m'ont aidé, soutenu et accompagné dans mes recherches et dans la construction de ce mémoire.

Tout d'abord, je tiens à remercier mon directeur de mémoire, Madame Ghislaine Martin, pour m'avoir encadré et conseillé dans le cadre de ce travail mais également au cours de cette année d'alternance au sein de l'entreprise B|Braun.

Merci à Monsieur Alain Durocher, directeur de ma spécialité, pour les enseignements reçus dans le cadre de mon master à l'ILIS et pour sa participation à l'évaluation de ce travail.

Je tiens également à remercier Monsieur Gérard Meugnot, pour avoir accepté d'être membre du jury et de juger ce mémoire.

Je souhaite remercier mes collègues qui ont représenté une véritable source d'inspiration dans l'écriture de ce mémoire, ainsi qu'un soutien important au cours de ces derniers mois.

J'exprime également ma gratitude à mon entreprise d'accueil qui m'a fourni l'accès à de nombreuses ressources me permettant de développer mes connaissances concernant les différents aspects du secteur des dispositifs médicaux et de mener à bien la construction de ce mémoire.

De plus, je suis reconnaissante envers mes professeurs de l'ILIS pour leur contribution à mon développement professionnel et personnel, ainsi que les conseils et outils transmis tout au long de ma formation.

Pour finir, je souhaite remercier toutes les personnes ayant participé de près ou de loin à la construction de ce mémoire et notamment ma famille et mes amis pour leurs encouragements et leur support au cours de cette dernière année de master.

## LISTE DES ABREVIATIONS

AIMDD : Active Implantable Medical Devices Directive

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARC : Attaché de Recherche Clinique

ASA : Amélioration du Service Attendu

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

CER : Clinical Evaluation Report

CNEDiMTS : Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de la Santé

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CPP : Comité de Protection des Personnes

CRF : Case Report Form

CSP : Code de la Santé Publique

DM : Dispositif Médical

EBM : Evidence-Based Medicine

EPO : European Patent Office

Eudamed : European Databank on Medical devices

FDA : Food and Drug Administration

GCDM : Groupe de Coordination des Dispositifs Médicaux

GHM : Groupe Homogène de Malade

GHS : Groupe Homogène de Séjour

HAS : Haute Autorité de Santé

ICH : International Conference of Harmonisation

IFU : Instructions For Use

IP : Investigational Product

ISO : International Standardization Organization

KOL : Key Opinion Leader

LPPR : Liste des Produits et Prestations Remboursables

MDR : Medical Devices Regulation

MDD : Medical Devices Directive

MEDDEV : MEDical DEvice

PME : Petite et Moyenne Entreprise

RCT : Randomized Controlled Trial

R&D : Recherche et Développement

SA : Service Attendu

SAC : Surveillance Après Commercialisation

SCAC : Suivi Clinique Après Commercialisation

SOP : Standard Operating Procedure

TPE : Très Petite Entreprise

UDI : Unique Device Identification

UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

FIGURE 1 : LES AIRES THÉRAPEUTIQUES DU DISPOSITIF MÉDICAL SELON LE SNITEM .....	11
FIGURE 2 : RÉPARTITION DU MARCHÉ MONDIAL DES DISPOSITIFS MÉDICAUX .....	14
FIGURE 3 : REPARTITION DU MARCHÉ DES DISPOSITIFS MEDICAUX PAR PAYS EN EUROPE .....	16
FIGURE 4 : MARQUAGE CE TIRÉ DU SITE ENTREPRISES.GOUV.FR .....	17
FIGURE 5 : DÉROULEMENT DU PROCESSUS DE MARQUAGE CE.....	21
FIGURE 6 : LES DIFFÉRENTES MODALITÉS DE PRISE EN CHARGE DU DISPOSITIF MÉDICAL .....	22
FIGURE 7 : IMPORTANCE DE L'ESSAI CLINIQUE DANS LA STRATÉGIE MARKETING .....	24
FIGURE 8 : LE CYCLE DE VIE DU DISPOSITIF MÉDICAL .....	26
FIGURE 9 : RÉSUMÉ DES ÉTAPES DE DÉVELOPPEMENT D'UN DISPOSITIF MÉDICAL.....	29
FIGURE 10 : HIÉRARCHIE DES ÉTUDES PAR NIVEAU DE PREUVE .....	33
FIGURE 11 : PLACE DES DONNÉES CLINIQUES DANS LE CYCLE DE VIE DU DISPOSITIF MÉDICAL .....	38
FIGURE 12 : CALENDRIER DE MISE EN APPLICATION DE LA NOUVELLE RÉGLEMENTATION EUROPÉENNE .....	40
FIGURE 13 : CHAMP D'APPLICATION DU RÈGLEMENT 2017/745.....	43
TABLEAU 1 : CLASSIFICATION DES DISPOSITIFS MÉDICAUX EN FONCTION DU RISQUE .....	12
TABLEAU 2 : RÉVISION DE LA RÉGLEMENTATION DES DM : RECLASSIFICATION .....	46

## INTRODUCTION

L'apparition et l'évolution de nouvelles technologies dans le domaine de la santé ont permis de faire fortement progresser les pratiques médicales. Les technologies applicables à la santé se développent dans de nombreuses disciplines et contribuent aux évolutions des techniques thérapeutiques, mais également de diagnostic, de chirurgie, d'information et d'accompagnement du handicap.

Parmi les différents secteurs de l'industrie de la santé, ce mémoire abordera celui des dispositifs médicaux. Ce secteur, en forte croissance, est en constante recherche d'innovation notamment pour répondre aux enjeux liés au vieillissement de la population, ainsi qu'aux objectifs de réduction des durées d'hospitalisation et d'amélioration de l'état de santé et du bien-être des patients. Si la croissance globale des médicaments s'est stabilisée, le marché du dispositif médical lui continue à croître et à innover, avec de nos jours près de 2 000 000 de dispositifs existants [1].

Cette industrie encore associée à tort à celle du médicament, possède des démarches et des méthodes dans le développement de ses produits bien spécifiques, particulièrement concernant l'évaluation clinique. Elles sont encadrées par les Directives européennes portant sur le dispositif médical ainsi que par la législation propre à chacun des Etats membres.

Cependant en 2008, la Commission Européenne a entrepris une consultation publique au sujet d'une révision des Directives entourant le dispositif médical dans le but de mettre en place un règlement européen. Ce projet a été présenté en 2012 et le texte final a été publié le 5 mai 2017. Ce nouveau règlement impose une évolution des procédures et des pratiques exercées dans le cadre du cycle de vie du dispositif médical.

Dans ce contexte de croissance élevée, menacée par le renforcement de la réglementation européenne, les entreprises font face à la nécessité de disposer de données cliniques et d'adapter leur organisation en termes de développement et de suivi post-marketing afin de maintenir leur activité.

L'objectif de ce mémoire sera de répondre aux questions suivantes :

Quelle est la place accordée aux données cliniques dans le processus de développement et de commercialisation du dispositif médical ?

Quels sont les enjeux face aux nouvelles exigences européennes ?

Afin de résoudre ces problématiques, ce mémoire s'articulera autour de différents points. Tout d'abord, un état des lieux de l'industrie du dispositif médical à l'international et en France sera exposé afin de disposer d'une vision globale du secteur à l'heure actuelle et de ses spécificités.

Puis, seront étudiés les processus actuels de développement du dispositif médical, la place accordée aux données cliniques ainsi que le déroulement de l'évaluation clinique dans ceux-ci. Enfin, une mise en perspective de l'avenir de l'innovation dans le secteur du dispositif médical sera réalisée, par un descriptif des changements apportés par la nouvelle réglementation européenne et de ses impacts.

# 1. Etat des lieux de l'industrie du dispositif médical

L'industrie du dispositif médical est un domaine encore mal connu du grand public et bien souvent associé à celui du médicament. Pourtant les activités qui y sont menées y diffèrent en bien des points, la réglementation du dispositif médical étant profondément différente. Afin de pérenniser et développer ce secteur, les entreprises ont pour défi d'allier sécurité et innovation.

Avant de décrire le cycle de développement du dispositif médical et plus en détail son évaluation clinique, il est important d'avoir un aperçu de la filière et de sa complexité. Dans ce but, nous nous pencherons au cours de cette première partie sur le dispositif médical et son industrie afin de présenter la filière dans sa globalité.

## 1.1. Le dispositif médical

L'industrie des dispositifs médicaux se place dans un secteur qui réunit santé et technologie. On y retrouve un ensemble de produits très vaste et diversifié couvrant de nombreux champs thérapeutiques et opérationnels.

Elle regroupe une multitude de connaissances venues de divers domaines dont la biologie, la physique, la chimie, la mécanique et l'électronique.

Ces différentes caractéristiques et notamment la grande diversité des dispositifs médicaux existant en font une industrie complexe et hétérogène.

Le Code de la Santé publique retranscrit dans l'art. L5211-1, la définition européenne du dispositif médical et du dispositif médical implantable actif dans les termes suivants [2] :

*« 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. »*

*« Les dispositifs médicaux qui sont conçus pour être implantés en totalité ou en partie dans le corps humain ou placés dans un orifice naturel, et qui dépendent pour leur bon fonctionnement d'une source d'énergie électrique ou de toute source d'énergie autre que celle qui est générée directement par le corps humain ou la pesanteur, sont dénommés dispositifs médicaux implantables actifs. »*

Un dispositif médical est *« destiné à être utilisé chez l'homme à des fins :*

- de diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement ou d'atténuation d'une maladie ;*
- de diagnostic, de contrôle, de traitement, d'atténuation ou de compensation d'une blessure ou d'un handicap ;*
- d'étude, de remplacement ou de modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique ;*
- de maîtrise de la conception.»*

L'industrie du dispositif médical a pour objectifs de [3] :

- Répondre au mieux aux besoins
- Améliorer la qualité de vie des patients
- Renforcer la prévention
- Améliorer le diagnostic

Aujourd'hui, les dispositifs médicaux ont la capacité de compenser un handicap, de diagnostiquer et de traiter. Ils peuvent être utilisés par un professionnel de santé ou un patient, à l'hôpital comme à domicile.

Le développement des dispositifs médicaux répond aux défis de santé publique, en permettant la diminution des durées d'hospitalisation, le progrès du maintien et du retour à domicile ou dans la vie active, l'avancée de la prise en charge ambulatoire et l'amélioration des diagnostics facilitant la prise en charge.

D'autant que la part des personnes en affections longue durée devrait passer de 15 % de la population en 2011 à environ 20 % en 2025, dans un contexte où le nombre de professionnel de santé de certaines zones est limité voir inexistant [3].

## 1.2. La classification des dispositifs médicaux

L'industrie du dispositif médical, de par sa définition, possède donc un très large portefeuille produit utilisable dans un grand nombre de domaine thérapeutique.

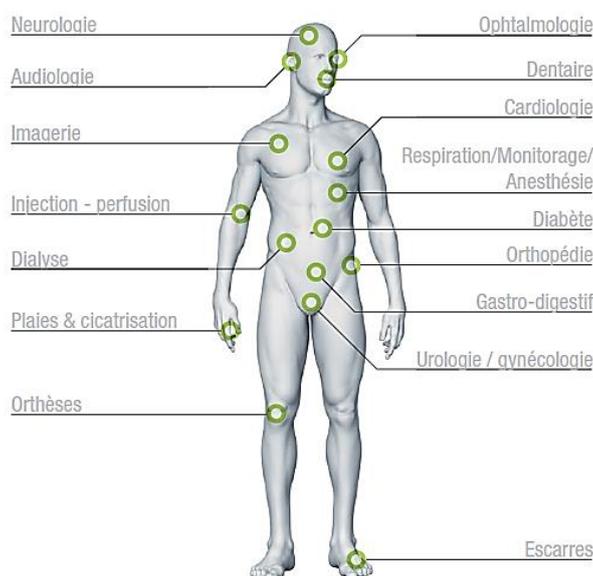


FIGURE 1 : LES AIRES THERAPEUTIQUES DU DISPOSITIF MEDICAL SELON LE SNITEM [4]

Il existe différentes classifications des dispositifs médicaux en fonction de leur nature, de leur mode d'action et de leur destination. On peut les différencier en 3 grandes catégories [4]:

- les dispositifs utilisés une seule ou plusieurs fois chez **un patient**. On y retrouve les implants ainsi que le matériel consommable. On peut citer en exemple les prothèses de hanche ou de genoux, les valves cardiaques, les aiguilles, les gants ou encore les dispositifs de traitements des plaies.
- les dispositifs utilisables **chez plusieurs patients**. Il s'agit ici du matériel réutilisable avec si besoin désinfection et/ou stérilisation du dispositif. On y trouve les instruments de chirurgie, tensiomètre, stéthoscope, etc.
- les dispositifs comprenant **de la mécanique, de l'électronique, de l'informatique** pouvant être utilisés chez plusieurs patients. On retrouve ainsi dans cette catégorie les équipements d'imagerie médicale tels que le scanner, les appareils de ventilation assistée ou les échographes sans oublier les logiciels.

Hormis ce classement en différentes catégories, il existe une classification des dispositifs médicaux, en fonction du risque lié au produit, de I (la moins à risque) à III (la plus critique). Le fabricant détermine la classe dans laquelle il veut placer son produit en fonction des exigences de la directive européenne.

Ce classement tient compte de différentes caractéristiques [5]:

- la durée d'utilisation du dispositif (temporaire, court terme, long terme)
- la possibilité ou non de réutilisation
- le caractère invasif ou non du dispositif
- le type chirurgical ou non du dispositif
- le caractère actif (dépendant d'une source d'énergie),
- l'objectif thérapeutique ou diagnostique du dispositif
- la partie vitale ou non du corps concernée par le dispositif

Classe I	Classe IIa	Classe IIb	Classe III
Faible degré de risque	Degré moyen de risque	Potentiel élevé de risque	Potentiel très sérieux de risque
Sparadraps	Lentilles de contact	Scanner	Stents coronaires actifs
Stéthoscopes	Appareils auditifs	Sutures internes	Prothèse de hanche
Fauteuils roulants	Tensiomètre	Pompes à perfusion	Stérilets
...	...	...	...

TABLEAU 1 : CLASSIFICATION DES DISPOSITIFS MEDICAUX EN FONCTION DU RISQUE

Cette classification conditionne la mise sur le marché du produit et notamment l'évaluation du produit en termes de qualité et de sécurité, de plus, elle donne lieu à un suivi constant des dispositifs à haut risque. Il faut souligner que les exigences à remplir sont les mêmes pour toutes les classes de dispositifs médicaux, les procédures d'évaluation de conformité à la réglementation sont quant à elles dépendantes de la classe, se montrant plus contraignantes pour les classes les plus élevées.

Cependant il est à noter que la grande majorité des dispositifs médicaux ne présente pas de risque pour le patient.

### 1.3. Cadre juridique

Le marché des dispositifs médicaux en Europe, répond à des exigences essentielles de performance et de sécurité dictées par des directives européennes, la première réglementation, la Directive 90/385/CEE, ayant été créée le 20 juin 1990 dans le but de permettre la libre circulation des produits satisfaisant ces exigences.

Les principaux textes applicables aux dispositifs médicaux à ce jour sont les Directives 90/385/CEE et 93/42/CEE relatifs aux dispositifs médicaux implantables actifs et aux dispositifs médicaux, modifiées en 2010 par la directive 2007/47/CEE [6]. Le 25 mai 2017 de nouveaux textes sont entrés en vigueur modifiant par de nombreux traits la réglementation entourant le secteur du dispositif médical, soulevant de nouveaux défis pour les différents acteurs de cette industrie. Le nouveau règlement MDR 2017/745 sera applicable dans 3 ans soit à partir du 26 mai 2020. Cette nouvelle réglementation et les enjeux suscités par son arrivée seront décrits avec plus de détails ultérieurement.

Les directives européennes fixent des objectifs aux pays membres de l'Union Européenne, chacun élaborant ses propres lois permettant de les atteindre et d'appliquer ces règles. En France, on peut retrouver la transposition de ces directives dans le Code de la Santé Publique (CSP) sous forme de lois, de décrets, d'ordonnances et d'arrêtés qui viennent compléter le cadre juridique déjà existant (titre 1<sup>er</sup> du livre II de la cinquième partie du CSP).

Il existe également des normes applicables au dispositif médical et à son industrie, notamment la norme ISO 9001 relatif au système de management de la qualité. Sur la base de cette dernière, la norme ISO 13485/2016 spécifique du dispositif médical expose les exigences en termes de système de management de la qualité pour les entreprises du secteur. Cette certification permet de démontrer sa capacité à distribuer des dispositifs médicaux et services associés en conformité avec les exigences réglementaires du secteur et les exigences des clients [7].

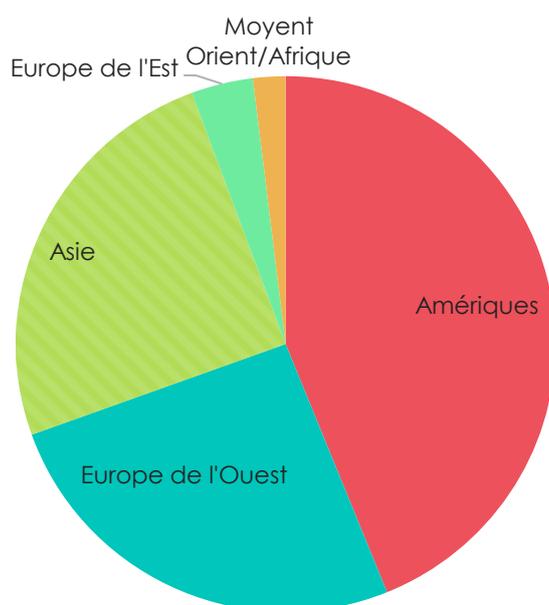
Les autorités réglementaires telles que l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et la haute autorité de santé (HAS) propose des « guides » afin de venir en aide aux entreprises du dispositif médical dans le développement de leurs produits.

On prend ainsi conscience que les textes gouvernant le marché des dispositifs médicaux sont nombreux et continuent à évoluer. On remarque que cette réglementation est relativement récente par rapport à celle du médicament, et qu'elle poursuit sa construction afin de se renforcer.

#### 1.4. L'industrie du dispositif médical

« *L'industrie du dispositif médical est parfois considérée, à tort, comme un sous-secteur de l'industrie du médicament* » Vincent Chriqui, rapport du CAS sur le dispositif médical innovant (2013) [8].

L'industrie du dispositif médical est relativement récente et commence à être reconnue. Elle possède néanmoins une forte valeur ajoutée, un important potentiel économique et médical. Le marché mondial des technologies médicales a été estimé en 2013 à près de 376 milliards de dollars [9] avec une croissance annuelle d'environ 7%, la majorité des parts de marché se partageant entre les pays les plus développés. Près de 80% du chiffre d'affaire mondial est détenu par 10 pays, menés par les Etats-Unis, le Japon et l'Allemagne. Les 30 premiers groupes industriels mondiaux détiennent environ 89% du chiffre d'affaire sur près de 20 000 entreprises [10].



**Marché mondial des dispositifs médicaux, 2015**

FIGURE 2 : REPARTITION DU MARCHE MONDIAL DES DISPOSITIFS MEDICAUX [10]

- Les Etats-Unis

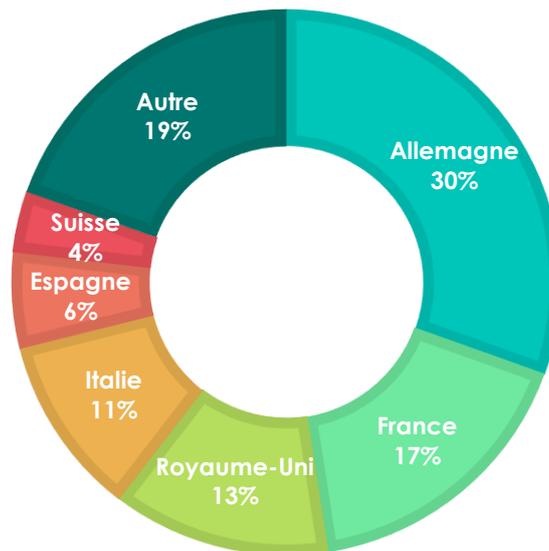
Les Etats-Unis sont les premiers producteurs mondiaux de dispositifs médicaux, avec un marché estimé en 2015 à 125,4 milliards de dollars. Le marché américain représente près de 40% du marché mondial et possède plus de 7000 entreprises dans ce secteur [11]. L'industrie américaine est portée par des entreprises de production de dispositifs à haute valeur ajoutée principalement dans le domaine de l'orthopédie et du cardiovasculaire ainsi que l'imagerie et le diagnostique in vitro. Parmi les 100 leaders mondiaux, 60 sont des entreprises américaines avec en première position le groupe Johnson & Johnson [12].

- Le Japon

Le Japon fait face à un fort vieillissement de sa population, favorisant le développement de l'industrie des dispositifs médicaux. Le Japon s'élève au deuxième rang mondial derrière les Etats-Unis avec près de 11% du marché global. Son tissu industriel de plus de 5 000 entreprises, est reconnu dans les domaines de l'imagerie diagnostique, des systèmes de monitoring des fonctions vitales et de diagnostique in vitro. En 2009, treize entreprises japonaises se positionnaient dans les 100 premières entreprises de dispositifs médicaux [12].

- L'Europe

Le marché européen est estimé à environ 110 milliards d'euros et s'est développé au rythme de 4,6 % par an sur ces 8 dernières années. Il s'agit du deuxième plus grand marché mondial. Il compte près de 26 000 entreprises dont 95% de PME (petites et moyennes entreprises). L'industrie des dispositifs médicaux emploie en Europe près de 650 000 personnes contre 700 000 pour le secteur pharmaceutique. L'Allemagne est le marché européen de dispositifs médicaux le plus important et le plus gros employeur du secteur [13].



### MARCHÉ EUROPÉEN DE L'INDUSTRIE DU DISPOSITIF MÉDICAL

FIGURE 3 : REPARTITION DU MARCHÉ DES DISPOSITIFS MEDICAUX PAR PAYS EN EUROPE [13]

- La France

En France, le tissu industriel du dispositif médical est composé de plus de 1300 entreprises employant près de 85 000 salariés. Le marché français, estimé aujourd'hui à 28 milliards dont 8 milliards à l'export, est le 4ème marché mondial après les États-Unis, le Japon et l'Allemagne. Il est composé à 94% de PME, déposant chaque année près de 600 brevets. En France, les entreprises internationales représentent 1/3 des entreprises du secteur, 53% d'entre elles sont d'origine européenne et près de la moitié des filiales de ces groupes possèdent des activités de production et de Recherche et Développement (R&D) sur notre territoire.

Dans le secteur du dispositif médical en France plus de 80% des entreprises possèdent une activité commerciale, 60% ont une activité de production et près de 13 % des entreprises sont exclusivement actives en R&D [14].

À ce jour, les pays qui exportent le plus sont les Etats-Unis pour l'Amérique du Nord et l'Allemagne pour l'Europe. Les pays à marché émergent tels que la Chine, l'Inde et le Brésil ont un fort taux de croissance et ne cessent de gagner du terrain, ils représentent un véritable enjeu de développement pour le secteur.

De par ces chiffres, on prend conscience que le secteur du dispositif médical dispose d'une industrie de main d'œuvre majeure et d'un fort potentiel social, médical et économique. Il est actuellement en passe de devancer celui du secteur pharmaceutique. La croissance du marché du dispositif médical est influencé par de nombreux facteurs dont :

- Le vieillissement de la population ;
- La croissance des marchés émergents ;
- Le renforcement de la réglementation ;
- Les modalités de prise en charge ;
- La médicalisation des objets connectés ;
- Les nombreux processus de fusion/acquisition du secteur
- L'approche « value-oriented » (axée sur la valeur) des clients.

## 1.5. L'intérêt des données cliniques dans l'industrie du dispositif médical

Actuellement l'évaluation clinique du dispositif médical à deux visées :

- Accéder au marché
- Obtenir un remboursement

Elle repose sur des données cliniques, des études cliniques et un suivi du produit après sa mise sur le marché.

### 1.5.1. L'accès au marché

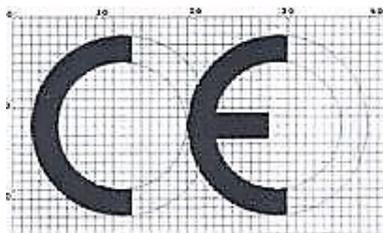


FIGURE 4 : MARQUAGE CE TIRE DU SITE ENTREPRISES.GOUV.FR [15]

Suite à la directive européenne 2007/47/CE, l'obtention du marquage CE du dispositif est rendue obligatoire pour accéder au marché. Le marquage CE fixe les modalités de mise sur le marché et signale la conformité du dispositif médical aux exigences essentielles des directives européennes.

L'application du marquage CE à un dispositif médical est sous la responsabilité du fabricant. Après avoir déterminé la classe du dispositif médical, le fabricant fournit les éléments pertinents et nécessaires à l'évaluation de la conformité par un organisme notifié. Dès lors que l'organisme notifié désigne conforme le fabricant et son produit, il émet un certificat CE. Le fabricant peut alors établir une déclaration de conformité avant de marquer le dispositif CE.

Le marquage CE s'applique à l'ensemble des dispositifs médicaux à l'exception des dispositifs « sur mesure » tels que les prothèses dentaires, des dispositifs in vitro de diagnostic pour évaluation des performances et de dispositifs destinés à des investigations cliniques [5]. Une fois obtenu, le marquage CE garantit la libre circulation des produits au sein de l'Union Européenne.

En 2015, le nombre de dispositifs médicaux ayant reçu le marquage CE a été estimé à environ 4 500, dont 500 dispositifs de classe III [13].

➤ Les exigences essentielles

Dans le cadre du marquage CE, les directives européennes définissent des exigences essentielles obligatoires afin de garantir la sécurité et la santé des personnes. Ces exigences sont divisées en exigences générales et en exigences particulières.

Le CSP pose les exigences générales applicables aux dispositifs médicaux dans l'article R.5211-21 [16].

*« Les dispositifs médicaux sont conçus et fabriqués, compte tenu de l'état de la technique généralement reconnu, de telle manière que, lorsqu'ils sont utilisés conformément à leur destination et dans les conditions prévues à cette fin, ils ne compromettent pas, directement ou indirectement :*

- *L'état clinique et la sécurité des patients ;*
- *La santé et la sécurité des utilisateurs ou d'autres personnes ;*
- *La sécurité des biens.*

*Ils sont conçus et fabriqués, compte tenu de l'état de la technique généralement reconnu, de manière à pouvoir être utilisés aux fins qui sont les leurs, selon les indications du fabricant et atteindre les performances fixées par celui-ci et attestées par un certificat de conformité. Un effet secondaire et indésirable n'est admis que s'il présente un risque acceptable au regard des performances du dispositif. »*

Afin d'obtenir le marquage CE, l'usage du dispositif doit être conforme aux indications fournies par le fabricant et parvenir aux performances définies par celui-ci en diminuant au mieux les risques liés à la conception, à la fabrication et à l'utilisation de ce dispositif. De plus, le fabricant doit intégrer dans la documentation technique, une évaluation clinique du rapport bénéfice-risque essentielle dans l'obtention du marquage CE.

Les articles R.5211-22 et R.5211-23 du code de la santé publique définissent les exigences particulières qui règlementent la conception et la fabrication du dispositif médical. Il doit y être documenté les matériaux utilisés, l'absence de toxicité et la biocompatibilité de ceux-ci en tenant compte du domaine d'application du dispositif [17] [18]. Pour répondre à ces exigences, les fabricants peuvent suivre des spécifications définies dans les normes dites « normes harmonisées », ces normes applicables pour les directives concernées sont publiées au Journal officiel de l'Union Européenne. La Commission Européenne met à disposition des fabricants un guide d'interprétation nommé MEDDEV afin de démontrer la conformité aux exigences essentielles.

➤ Certification de conformité

Pour constituer sa déclaration de conformité, le fabricant doit suivre des procédures de certification. La certification de conformité peut-être établie par le fabricant pour les dispositifs médicaux de classe 1, on parle d'auto-certification. En général, cette procédure nécessite l'intervention d'un organisme notifié présent sur la liste de la Commission Européenne, tel que le LNE (organisme notifié français) ou le TÜV (organisme notifié allemand).

Les procédures de certification de conformité comprennent un audit du système qualité du fabricant et un contrôle du dossier de conception qui n'est systématique que pour les dispositifs médicaux implantables actifs, les dispositifs médicaux de classe III et les dispositifs médicaux de diagnostic in-vitro de l'annexe II liste A. L'organisme notifié délivre un certificat de conformité valable 5 ans et renouvelable. Au court de la période de validité du certificat des audits de suivi sont réalisés par les organismes notifiés et un audit poussé est effectué lors de son renouvellement. Ces différents audits permettent de relever les données recueillis durant cette période et de considérer l'évolution du dispositif. [19]

➤ Données cliniques

« *La démonstration de la conformité aux exigences essentielles doit inclure une évaluation clinique* » Directive 2007/47/CEE, Annexe I – 5bis [20]

Dans ce contexte les données cliniques apportent les informations essentielles concernant le produit permettant:

- l'évaluation de la sécurité et de la performance du dispositif
- d'apporter la documentation technique adéquate sur la surveillance post-marketing
- d'évaluer les potentiels effets indésirables
- d'évaluer si le ratio bénéfice/risque est acceptable

Pour obtenir le marquage CE les données cliniques peuvent être obtenues par des essais cliniques sur le dispositif ou par la littérature si une équivalence a été démontrée avec un dispositif existant sur le marché. Les résultats de l'évaluation des données cliniques, regroupés sous forme de rapports d'évaluation clinique (CER) sont intégrés au dossier de marquage CE.

« *En règle générale, la confirmation du respect des exigences concernant les caractéristiques et performances (...) dans des conditions normales d'utilisation d'un dispositif ainsi que l'évaluation des effets indésirables et du caractère acceptable du rapport bénéfice/risque (...) doivent être fondées sur des données cliniques* »

« *l'évaluation de ces données, dénommée l'évaluation clinique, doit, en tenant compte, le cas échéant, des normes harmonisées pertinentes, suivre une procédure définie et fondée au plan méthodologique* » Annexe X – 1 – 1.1 [21]

Les objectifs de cette évaluation clinique sont de vérifier, dans des conditions normales d'utilisation, que les performances du dispositif sont conformes à celles qui lui sont assignées, de déterminer les éventuels effets secondaires indésirables et d'évaluer si ceux-ci constituent des risques au regard des performances attribuées au dispositif.

Après l'obtention du marquage CE, le recueil et la gestion des incidents de vigilance (matéiovigilance) ne sont pas suffisant pour répondre à l'exigence de suivi post marketing, les essais clinique sont incontournable pour les dispositifs innovants sans équivalence existante et les dispositifs à haut niveau de risque.

➤ L'équivalence entre dispositifs médicaux

L'équivalence entre dispositifs médicaux doit être démontrée sur différents critères :

- Technique : Les dispositifs doivent entre autres posséder des designs similaires, les mêmes conditions d'utilisation et les mêmes spécifications et propriétés.
- Biologique : Les propriétés biologiques du dispositif doivent être similaires : mêmes matériaux ou substances, mêmes tissus ou fluides en contact, mêmes durées de contact, mêmes relargages
- Clinique : Le dispositif doit être utilisé dans les mêmes conditions ou pour la même indication, même site, même population, même type d'utilisateur, etc. [22]

L'équivalence permet de démontrer l'absence de différence clinique significative en matière de performance et de sécurité du dispositif médical. Si une différence est existante, elle doit être justifiée par des données cliniques.



FIGURE 5 : DEROULEMENT DU PROCESSUS DE MARQUAGE CE

### 1.5.2. Le remboursement du dispositif médical

Nous avons pu relever l'importance de l'évaluation clinique pour l'obtention du marquage CE et dans son maintien post-commercialisation, mais elle est également plus que nécessaire pour accéder à la prise en charge du dispositif médical.

En France, le remboursement d'un dispositif médical peut être réalisé par l'Assurance Maladie. Dans le cas d'une demande de prise en charge et selon les modalités de financement du dispositif médical, des évaluations complémentaires à celles effectuées pour l'obtention du marquage CE sont réalisées.

On peut différencier trois types de prise en charge par l'assurance maladie [5]:

- la prise en charge des dispositifs médicaux dans le cadre de l'acte médical (T2A) ;
- la prise en charge des dispositifs médicaux intégrés dans les prestations d'hospitalisation ;
- la prise en charge des dispositifs médicaux inscrits sur la Liste des Produits et Prestations remboursables (LPPR).

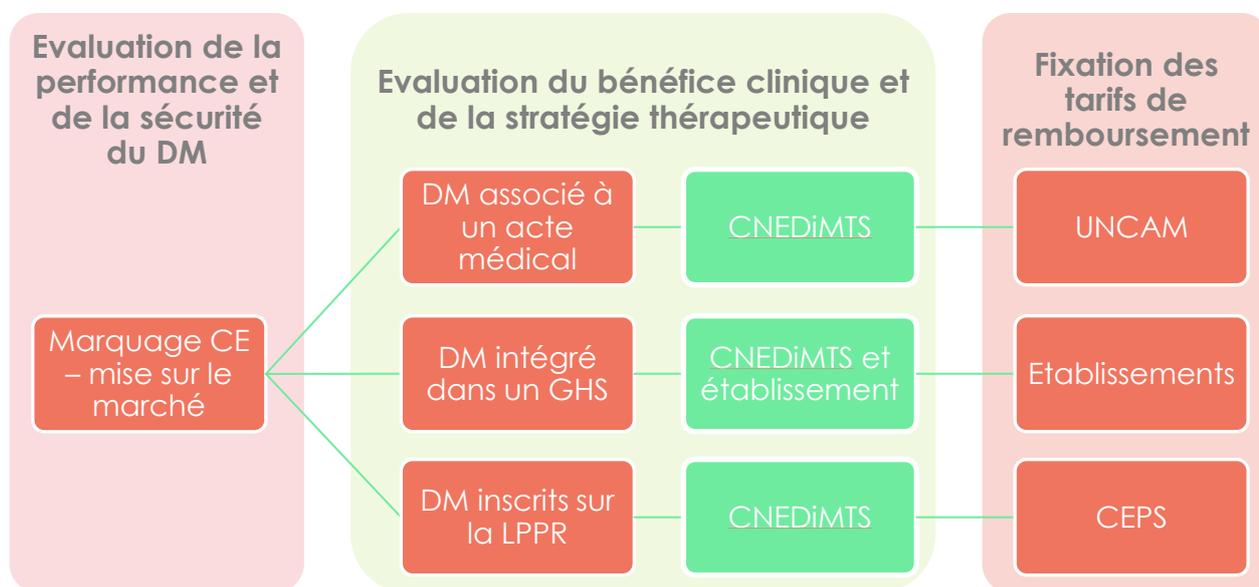


FIGURE 6 : LES DIFFERENTES MODALITES DE PRISE EN CHARGE DU DISPOSITIF MEDICAL (DM) [5]

Dans les établissements de santé, l'utilisation de la plupart des dispositifs médicaux s'insère dans les prestations d'hospitalisations mobilisées lors du séjour du patient. Le remboursement des prestations délivrées et du coût lié à l'hospitalisation est facturé via un Groupe Homogène de Séjour (GHS) représentation tarifaire du Groupe Homogène de Malades (GHM), permettant de mesurer l'activité d'un établissement de santé.

Selon la loi, certaines catégories de produits financées en tant que prestation d'hospitalisation, tels que les défibrillateurs cardiaques implantables, nécessitent une évaluation. Cette évaluation permet de répondre à des exigences d'efficacité clinique, de validation de spécifications techniques, d'efficience par rapport aux alternatives thérapeutiques existantes. La Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de la Santé de la Haute Autorité de Santé (CNEDiMTS) réalise cette évaluation [5].

Dans le cadre des dispositifs médicaux à usage individuel utilisés par un patient, le fabricant doit faire une demande d'inscription sur la LPPR. Il existe deux possibilités d'inscription :

- l'inscription sous forme générique ;
- l'inscription sous nom de marque.

L'inscription sous forme générique prend en compte les indications et les caractéristiques techniques du produit sans indiquer un nom de société ou de marque. Le fabricant effectue l'inscription de son produit et y appose un étiquetage selon la nomenclature LPP, en le déclarant à l'HAS et au Comité Economique des Produits de Santé (CEPS). En général, les produits inscrits sous forme générique n'exigent pas de suivi spécifique.

L'inscription sous nom de marque est quant à elle utilisée pour des dispositifs innovants ou demandant un suivi particulier par les autorités notamment, lorsqu'ils sont associés à des exigences de santé publique ou à un coût important. Lorsque des produits similaires seront sur le marché, le fabricant pourra passer son produit sous forme générique. Lors de cette demande d'inscription, le CNEDiMTS évalue le service attendu (SA) et l'existence ou non d'une amélioration du service attendu (ASA) en comparaison au traitement standard de référence. Le fabricant dépose un dossier médico-technique permettant de décrire le rapport bénéfice/risque et la stratégie thérapeutique adoptée dans l'indication indiquée. Les ressources de soins étant limitées, le dispositif doit présenter un intérêt en termes de santé publique et de service rendu pour le patient [5]. (Annexe 1)

Enfin, les dispositifs médicaux qui ne sont pas à usage individuel sont pris en charge par le biais des actes médicaux relatifs. La demande sera également évaluée par la CNEDiMTS, les tarifs et les taux de remboursement sont quant à eux fixés par l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) [5].

Ainsi les essais cliniques sont essentiellement réalisées dans le but d'accéder au marché via le marquage CE ou d'obtenir une prise en charge du dispositif. Cependant, ils revêtent aussi une importance non négligeable pour l'entreprise afin de définir leur cible et de se positionner sur le marché mais également pour le client dans son processus de décision.

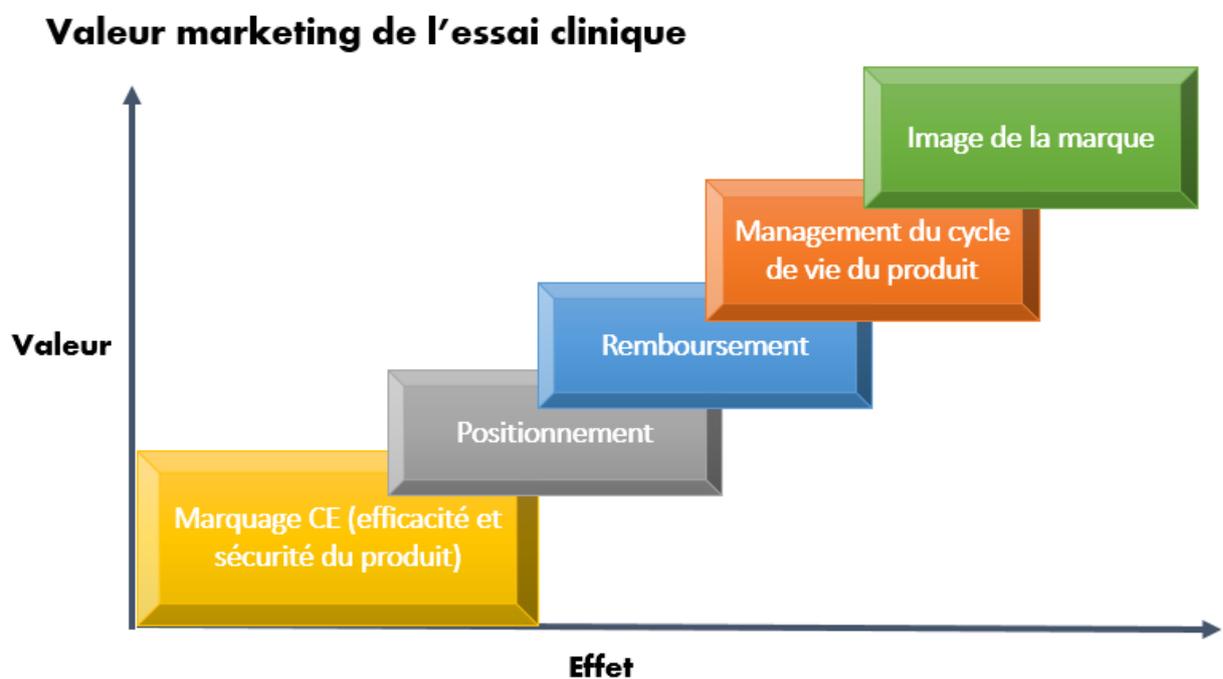


FIGURE 7 : IMPORTANCE DE L'ESSAI CLINIQUE DANS LA STRATEGIE MARKETING

## 2. Les phases de développement du dispositif médical

La majeure partie des dispositifs médicaux possèdent un modèle d'innovation graduelle permettant une évolution des dispositifs tous les 2 à 4 ans [14]. A l'origine de cette dynamique du secteur est la volonté des entreprises à rechercher en continue de nouvelles améliorations à leurs produits en termes d'efficacité, de fonctionnalité, d'ergonomie ou encore en étendant leur indication. Il est à noter que les dispositifs médicaux suivent le rythme d'évolution des secteurs tels que l'électronique, l'informatique et la mécanique.

Dans cette seconde partie nous nous attacherons à révéler l'importance de la recherche et développement (R&D) dans le secteur du dispositif médical, de décrire plus en détails le processus de développement des produits et notamment la mise en place d'essais cliniques en nous appuyant sur le modèle de l'entreprise B|Braun.

### 2.1. La Recherche et Développement

En 2015, 40 % des innovations viennent d'Europe, près de 12 400 brevets ont été enregistrés auprès de l'European Patent Office (EPO), contre 5 900 dans le secteur pharmaceutique et 6 000 dans celui des biotechnologies. [13] La France se place en 5ème position pour le nombre de dépôt de brevets européens et internationaux, elle représente près de 10% des brevets déposés en Europe [4].

Le secteur des dispositifs médicaux concentre une activité riche en recherche et développement avec un cycle d'innovation qui se situe entre 18 et 24 mois [13]. Poussées par la forte compétitivité de ce domaine, les entreprises investissent dans la recherche de l'innovation, ainsi en France, les entreprises disposant d'une activité de recherche et/ou de production investissent près de 6% de leur chiffre d'affaire en R&D.

L'industrie des dispositifs médicaux bénéficie en France d'un potentiel de R&D important avec 76% des entreprises possédant des activités dédiées à la R&D, de nombreux laboratoires au sein des universités, des CHU, et de grands organismes de recherche (CEA, CNRS, INRIA, INSERM, etc.). [4]

« la recherche et le développement expérimental (R&D) englobent les travaux de création entrepris de façon systématique en vue d'accroître la somme des connaissances, y compris la connaissance de l'homme, de la culture et de la société, ainsi que l'utilisation de cette somme de connaissances pour de nouvelles applications. » Manuel de Frascati - Méthode type proposée pour les enquêtes sur la recherche et le développement expérimental. OCDE, 2002 [23].

La R&D regroupe les activités de recherche fondamentale, de recherche appliquée et de développement expérimental. Elle s'inscrit dans le cycle de développement du produit comme l'étape permettant le passage de l'identification du besoin à la commercialisation du dispositif.

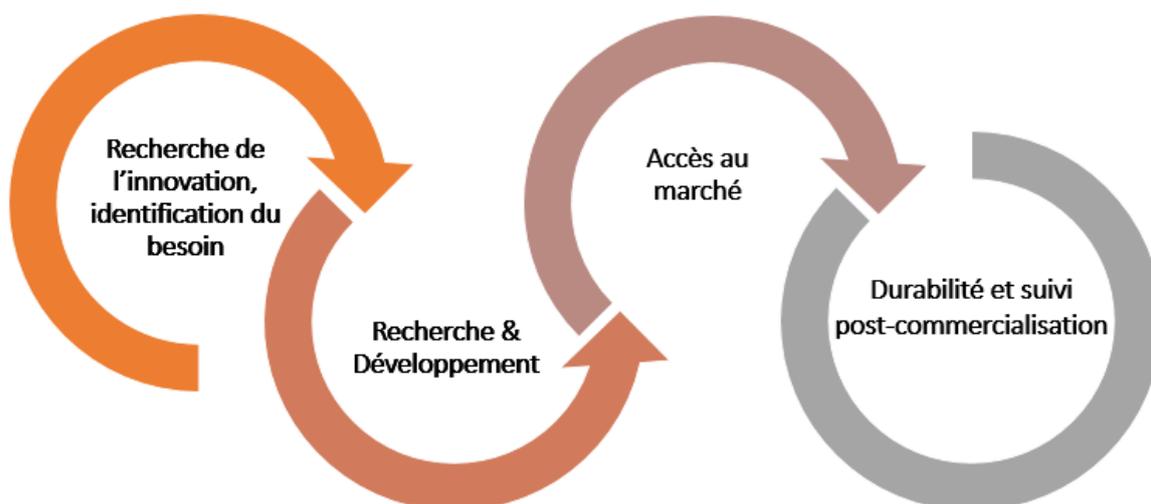


FIGURE 8 : LE CYCLE DE VIE DU DISPOSITIF MEDICAL

## 2.2. Le déroulement du développement d'un dispositif médical - exemple de l'entreprise B|Braun -

Le développement d'un dispositif médical peut être complexe, il nécessite de multiples expertises et une bonne connaissance de la réglementation et des normes en vigueur. L'innovation dans le secteur des dispositifs médicaux provient en premier lieu d'un besoin d'amélioration des solutions, de progrès technologiques, d'idées et de pressions économiques.

Dans le cas de l'entreprise, les dispositifs médicaux sont développés en association avec les professionnels de santé, qui peuvent soumettre leurs idées lors de rencontres sur le terrain, de réunions ou de congrès, sur des améliorations à apporter à un dispositif existant ou un nouveau produit à développer suite à une problématique rencontrée. Toutefois, les entreprises conservent en mémoire un objectif de marché qui leur est propre.

Le développement d'un produit réunit différents acteurs fournissant l'expertise nécessaire pour évaluer sa faisabilité et son bon déroulement autour de réunions de projet. Le processus de développement d'un dispositif médical suit les différentes étapes définies par les procédures opérationnelles de l'entreprise (SOP). Elles ont pour but d'améliorer la qualité et l'efficacité des processus en les harmonisant tout en réduisant les risques qui leur sont liés.

L'entreprise B|Braun décrit un certain nombre d'étapes dans ses procédures concernant le déroulement de ses processus de développement, de l'évaluation de l'idée à la clôture du projet. Ces étapes sont ponctuées par des jalons nécessaires à leur validation tels que [24] :

1. La décision sur le lancement du projet (go or not go)
2. La validation de développement. Décision sur le choix de conception.
3. Le choix du produit. Validation des dessins produit.
4. La validation de la mise en œuvre. Décision d'industrialisation pour le design sélectionné.
5. L'autorisation de production (release for manufacturing)
6. L'autorisation de la vente (release for sale)
7. La décision de clôturer le projet

Suite à l'expression du besoin, la faisabilité d'un projet de développement d'un produit est évaluée, pour cela les données d'entrée du marché et des domaines d'utilisation sont assemblées et évaluées ainsi que la pertinence de l'idée et l'impact que pourrait avoir le projet sur l'entreprise. Au cours de cette phase, précédent le 1<sup>er</sup> jalon du projet, sont réalisés une étude du marché, l'analyse des spécifications marketing et fonctionnelles, la détermination des exigences essentielles liées notamment à la réglementation et aux normes, ainsi qu'une analyse des coûts et des risques. Avant de commencer à développer ce nouveau produit, un chef de projet est nommé, il analyse les besoins, évalue les impacts, identifie les points de vigilance pour la suite du développement et définit le type de projet à mener.

Après une évaluation globale du projet, la décision de lancement du projet est prise lors d'une réunion réunissant l'équipe R&D, le marketing, les affaires réglementaires, les affaires médicales et scientifiques, et la direction.

Dès lors le chef de projet et son équipe définissent les données nécessaires à la conception et au développement du dispositif médical à l'exemple des normes, des risques ou des spécifications d'utilisation. Une étude technico-économique est effectuée afin d'évaluer les moyens à mettre en œuvre, les investissements ainsi que la probabilité de satisfaire le prix de revient visé. C'est dans cette phase avant la validation du développement du produit qu'est étudié le besoin en étude clinique. L'équipe projet statue sur la quantité et la qualité des données cliniques disponibles ainsi que la nécessité de recourir à des investigations cliniques pour compléter le dossier technique du dispositif.

S'ensuit la phase de développement du produit où dans un premier temps sont fabriqués les prototypes permettant la vérification fonctionnelle du concept, et d'obtenir les données de conception requise pour la mise en place du plan de produit, donnant les éléments de sa construction. Ces données sont également utilisées pour évaluer les sources d'approvisionnement et les fournisseurs, pour préparer la définition du procédé et pour évaluer les moyens de contrôle. Conjointement les équipes marketing s'emploient à dresser un business plan et participent à la création des instructions d'utilisation ou IFU (instructions for use) et du packaging.

Le 3<sup>ème</sup> jalon validé, il s'agit de vérifier la conception du dispositif c'est-à-dire de finaliser la définition du dispositif et du procédé qui y est associé afin de préparer l'industrialisation. Les tests de vérification sont réalisés sur des échantillons de validation. Au cours de cette phase sont réalisés les essais techniques, que l'on peut qualifier de pré-cliniques, notamment les tests de biocompatibilité, de stérilisation, de vieillissement accéléré (péremption). Cette vérification de la conception participe à l'approbation du jalon 4 validant l'industrialisation du nouveau concept.

Dans cette nouvelle phase du développement produit, il est question de valider la conception et le développement du dispositif médical en s'assurant que le produit est capable de répondre aux exigences d'usage anticipé et de préparer le dossier de soumission aux organismes notifiés pour l'obtention du marquage CE ou à la FDA ( Etats-Unis).

A ce stade, conformément aux besoins identifiés avant la validation du développement (jalon 2), sont réalisées les études cliniques. Elles permettent d'évaluer la performance et la sécurité du dispositif. Les résultats obtenus conditionnent la validation du jalon 5, le dispositif peut être renvoyé en conception pour modifications, celles-ci seront validées par une nouvelle évaluation clinique.

A la suite de l'autorisation de fabrication, est réalisé et suivi la production du premier lot. A l'obtention du marquage CE ou du 510k (Etats-Unis), la décision peut être prise de commercialiser le nouveau produit.

Puis, les résultats de contrôle des premières productions constituant le stock de commercialisation du nouveau produit sont vérifiés. Sur une période définie la qualité du produit et du stock sont observés en vue de la clôture du projet [24].

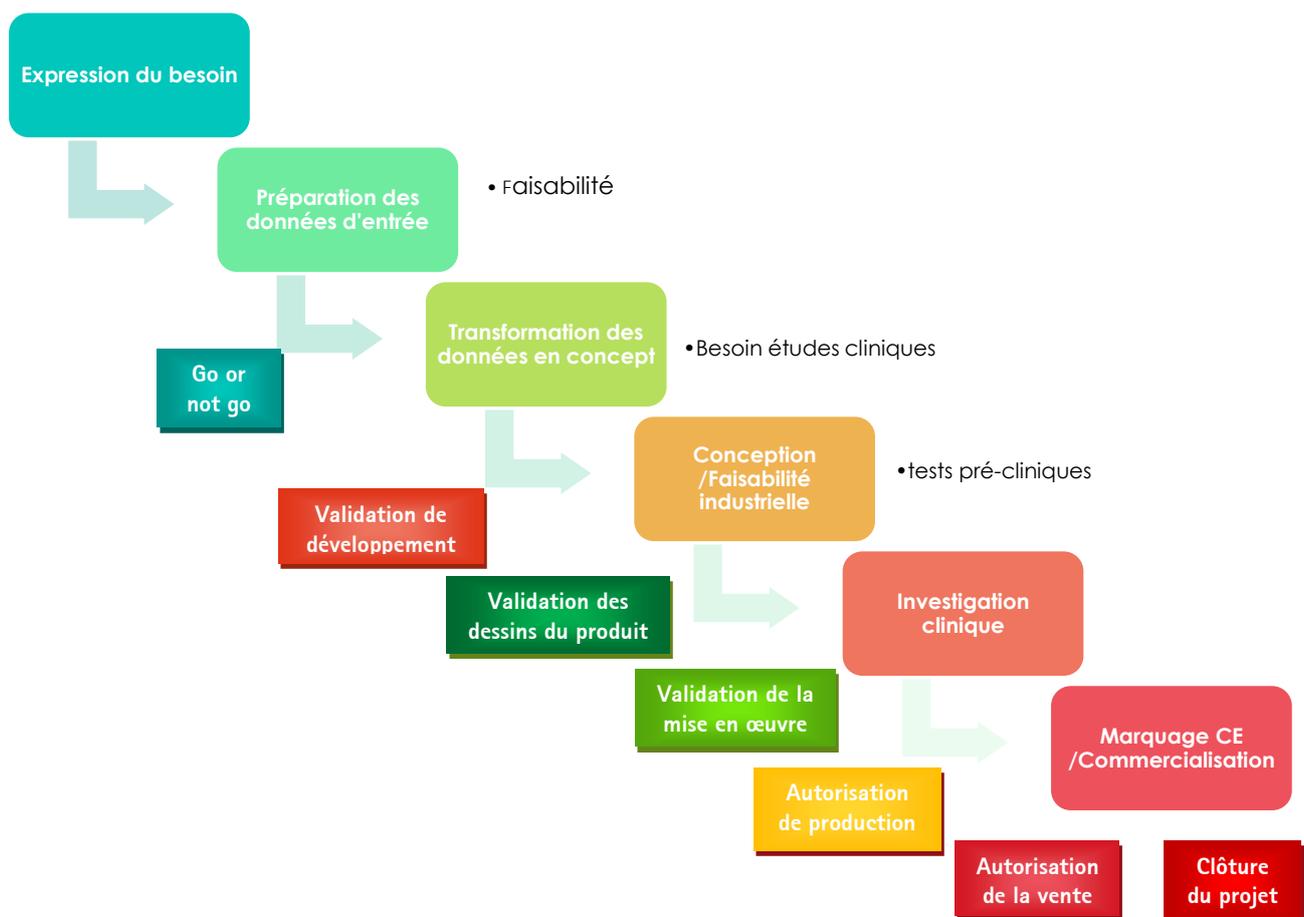


FIGURE 9 : RESUME DES ETAPES DE DEVELOPPEMENT D'UN DISPOSITIF MEDICAL INSPIRE DES PROCEDURES DE L'ENTREPRISE B|BRAUN [24]

## 2.3. L'évaluation et l'investigation clinique

### 2.3.1. Spécificité de l'évaluation clinique des dispositifs médicaux

L'étape clé du lancement d'un dispositif sur le marché est le marquage CE. Son obtention permettant la commercialisation du dispositif en Europe, est conditionnée par l'évaluation des données cliniques fournies par le fabricant. Cependant, contrairement aux médicaments pour lesquels les études cliniques sont indispensables à l'obtention de l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché), la réalisation d'essai clinique pour le dispositif n'est pas obligatoire. En effet, une revue de la littérature scientifique, sous démonstration d'équivalence avec un dispositif existant, peut suffire. Ainsi, pendant de nombreuses années les fabricants ont évité de passer par l'étude clinique de par sa complexité et son coût. Néanmoins, le renforcement de la réglementation entourant le dispositif médical, restreint fortement cette possibilité et impose aux industriels du secteur la mise en place d'essais.

Les essais cliniques sur le dispositif médical s'insèrent dans le même cadre que celui du médicament. Cependant, de par la complexité du monde des dispositifs médicaux, il est nécessaire de prendre en considération certains points [25] :

- Un grand nombre de dispositifs médicaux cible des marchés de « niche », la population pouvant bénéficier du dispositif peut être faible et de ce fait limiter la dimension de l'essai ;
- La dimension organisationnelle du dispositif médical dont l'effet revêt un caractère opérateur-dépendant, selon les pratiques et les performances de son utilisateur (notion de courbe d'apprentissage), et est également liée au plateau technique ;
- L'importance de la performance technique qui permet de prévoir au cours des tests pré-cliniques l'efficacité du dispositif ;
- Du fait de l'évolution rapide des dispositifs médicaux, le cycle de vie d'un produit peut être plus court que la durée d'un essai clinique, à l'opposé certains dispositifs médicaux implantables ont une durée de vie plus longue ;
- Il est souvent difficile de réaliser des études à haut niveau de preuve telles que les études randomisées en double aveugle pour un dispositif médical.

Les principes méthodologiques appliqués au cours du développement clinique permettent de compiler des données dont l'authenticité autorise leur utilisation dans un cadre médical. La réglementation qui entoure les essais cliniques, assure la protection des personnes y participant ainsi que la qualité des données recueillies en instaurant des règles de Bonne Pratique Clinique (BPC).

ICH-E6, recommandation élaboré par la Conférence Internationale d'Harmonisation (ICH), décrit les règles de bonnes pratiques cliniques à adopter lors de recherche sur l'Homme. Elle a été mise en place pour la recherche clinique menée sur le médicament mais est respectée, ainsi que toutes les recommandations de l'ICH, pour tous les types de recherche.

L'International Organization for Standardization ou organisation de normalisation internationale (ISO) a publié la norme ISO 14155 « Investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains », qui constitue le référentiel international unique pour la réalisation d'études cliniques sur un dispositif médical. Elle pose les BPC pour la conception, la conduite, l'enregistrement et le suivi des investigations cliniques réalisées chez l'Homme pour évaluer la sécurité et la performance de dispositifs médicaux à des fins réglementaires. [26]

### 2.3.2. Les différents types de recherche

Le Code de la Santé Publique a été amendé suite au décret d'application de la loi Jardé du 16 novembre 2016, qui introduit la notion de recherche impliquant la personne humaine appelée précédemment recherche biomédicale.

*« Les recherches impliquant la personne humaine portant sur un dispositif médical sont entendues comme toute investigation clinique d'un ou plusieurs dispositifs médicaux visant à déterminer ou à confirmer leurs performances ou à mettre en évidence leurs effets indésirables et à évaluer si ceux-ci constituent des risques au regard des performances assignées au dispositif. » Article R1121-1 du CSP [27]*

La loi n° 2012-300 du 5 mars 2012, dite loi Jardé, relative aux recherches impliquant la personne humaine, définit 3 catégories de recherche (annexe 2) [28]:

- Les recherches interventionnelles de type 1. Ce sont principalement des recherches réalisées sur les médicaments et les autres produits de santé susceptibles d'avoir des effets négatifs ou indésirables graves. Elles ne peuvent être mises en place qu'après autorisation de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et avis favorable d'un comité de protection des personnes (CPP).
- Les recherches interventionnelles de type 2, dites à risques et contraintes minimales. Ces recherches peuvent être réalisées sur des produits de santé mais dans des conditions habituelles d'utilisation. Elles peuvent comprendre des actes peu invasifs tels que des prises de sang. Elles sont mises en place après avis favorable d'un CPP mais ne nécessitent pas d'autorisation de l'ANSM.
- Les recherches non-interventionnelles (ou observationnelles). Elles comportent des produits et des actes appliqués dans des conditions habituelles d'utilisation et n'impliquent aucun risque ni contrainte. Elles peuvent être mises en place après avis favorable du CPP et ne nécessitent pas d'autorisation de l'ANSM.

Pour tous types de recherche une déclaration doit être effectuée auprès de la commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

Les études observationnelles sont principalement réalisées dans le cadre du suivi post-marketing d'un dispositif médical, quant aux recherches interventionnelles menées sur le dispositif médical, elles s'inséreront majoritairement dans la catégorie 1 mais certains dispositifs médicaux de faible risque (classe I) pourront être évalués par des études interventionnelles de types 2.

L'essai clinique randomisé, contrôlé, prospectif en double aveugle est le plan expérimental préférable pour évaluer l'efficacité des dispositifs médicaux avec un haut niveau de preuve, cependant il est souvent compliqué d'appliquer cette méthodologie.

En général, lors de l'accès au marché il est plus approprié de réaliser des études prospectives non comparatives afin d'établir le bénéfice clinique. En revanche, afin d'évaluer l'amélioration du service attendu par rapport à la stratégie de référence, il est préférable d'avoir recours à un essai contrôlé randomisé. Dans le cadre du suivi post-marketing du dispositif des études observationnelles, descriptives ou comparatives sont le plus souvent menées.

Il est nécessaire de prendre en compte également, le processus de décision de prescription d'un dispositif une fois sur le marché. Il s'appuie sur les informations disposant de preuves scientifiques notamment l'expérience clinique, les données de la recherche clinique et les préférences du patient, on parle d'Evidence Based Medicine (EBM) ou médecine basée sur les preuves [29].

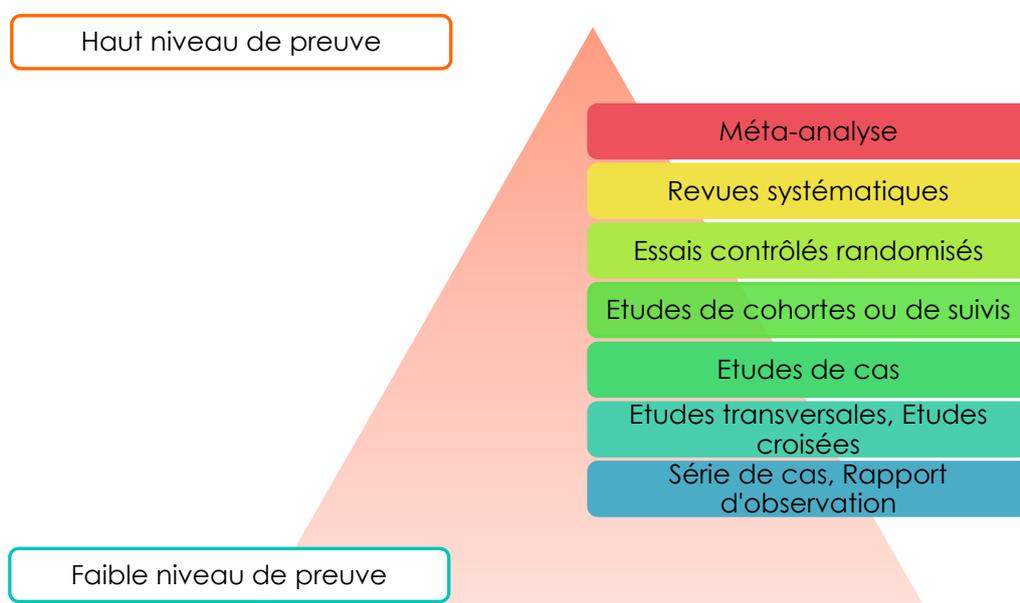


FIGURE 10 : HIERARCHIE DES ETUDES PAR NIVEAU DE PREUVE

Dans le cadre du développement clinique d'un médicament il existe 4 phases :

- La phase 1 évalue la tolérance et la pharmacocinétique de la molécule sur des sujets sains.
- Les phases 2 et 3 évaluent l'efficacité du traitement et déterminent la dose optimale sur des sujets malades.
- La phase 4 est la phase de suivi post-AMM.

En comparaison, le développement clinique du dispositif médical ne possède pas de phase 1, on peut assimiler les études de phase 2 à celles réalisées pour l'obtention du marquage CE, les études contrôlées randomisées (RCT) pour l'obtention d'une prise en charge par l'assurance maladie aux études de phase 3 et les études de suivi post-marketing aux phases 4.

Dans le prochain paragraphe nous nous attacherons à résumer le déroulement d'une étude interventionnelle à promotion industrielle de sa mise en place à sa clôture dans le cadre d'un essai sur le dispositif médical.

### 2.3.3. Le déroulement d'un essai clinique

Le démarrage d'un essai clinique est conditionné par l'obtention de l'avis favorable d'un comité d'éthique et de l'autorisation de l'autorité compétente. La première étape est donc la soumission de l'étude à un CPP et à l'ANSM. Des informations concernant le dispositif à l'étude vont également faire partie du dossier de demande d'autorisation à l'ANSM notamment la brochure investigateur (ou l'IFU si le dispositif médical est marqué CE) et la déclaration de conformité aux exigences essentielles.

Pour le bon déroulement de l'étude, il est nécessaire de disposer de centres qualifiés et en capacité de participer à l'étude. La sélection d'un centre passe par une validation de la faisabilité du projet dans ce centre en d'autres termes estimer la capacité du centre à participer à l'étude. Cette évaluation peut éventuellement se faire au téléphone, si celui-ci a déjà participé à des essais sur la même catégorie de produits, mais plus généralement par le biais d'une visite de sélection.

En parallèle de la soumission, le promoteur établit avec l'établissement de santé un contrat nommé convention unique pour fixer les modalités de participation et de règlement du centre.

S'ensuit la visite de mise en place de l'étude, dans chacun des centres, où l'étude est présentée aux investigateurs et à leur équipe. Les équipes sont formées au protocole (objectifs de l'étude, critères d'inclusion et d'exclusion, déroulement, modalités de suivi patient, CRF) ainsi qu'à l'utilisation du produit d'investigation.

Chaque centre reçoit, lors de la mise en place, les éléments nécessaires à leur participation, principalement :

- Le classeur investigateur qui réunit tous les documents essentiels de l'étude ;
- Le CRF (Case Report Form) ou cahier d'observation permettant la collecte des données de l'étude ;
- Les produits d'investigation (IP).

Après la mise en place, les centres sont en capacité de débiter les inclusions de patient. La première inclusion est déclarée auprès de l'ANSM et marque le début de l'étude.

En collaboration avec le chef de projet clinique, l'attaché de recherche clinique (ARC) réalise le suivi des centres. Afin de garantir la qualité des données recueillies, l'ARC doit avoir accès aux données sources du patient. Lors de visite de monitoring, il contrôle la survenue et la déclaration d'événement(s) indésirable(s), les consentements et CRF des patients inclus, le stock et les retours produits (si existant) ainsi que le classeur investigateur. Il est à noter que les visites de monitoring possèdent également une importance dans l'obtention des retours de patients et de professionnels de santé sur différents points du dispositif et de son utilisation en vue de sa commercialisation.

En cas de modification significative du projet, un amendement doit être soumis à l'ANSM ainsi qu'au CPP.

Le promoteur doit également notifier, la survenue d'événements indésirables graves déclarés par le ou les investigateurs.

A la fin des inclusions et après collection et correction des données, le gel de la base de données est réalisé. La procédure de clôture des centres est lancée, l'ARC procède à une dernière visite pour permettre l'archivage de l'étude pour une durée de 15 ans. Il collecte les derniers documents nécessaires au dossier de l'étude nommé « trial master file » ainsi que le matériel du site. Auprès de la pharmacie, il réalise la comptabilité des produits d'investigation et organise l'envoi des dispositifs restant pour destruction.

La fin de l'étude doit être déclarée par le promoteur à l'autorité compétente. L'analyse statistique des données menant à la rédaction du rapport clinique et l'envoi du résumé des résultats au comité d'éthique et à l'ANSM finalise le projet clinique.

Le déroulement de l'essai est donc très similaire à celui du médicament, les divergences sont amenées par la nature du dispositif. En effet, son caractère opérateur-dépendant a un fort impact sur l'évaluation de sa performance. Il est souvent nécessaire, en début d'étude de former le personnel et/ou le patient à son utilisation. De plus, les retours obtenus sur l'utilisation ont une grande importance sur le plan clinique mais également sur le plan marketing. Les investigations cliniques permettent le recueil de données médico-économiques dont l'intérêt est multiple et qui pourront servir dans diverses applications notamment dans le cadre de la communication médicale.

## 2.4. La communication médicale

La communication scientifique et médicale est essentielle pour les entreprises souhaitant partager leurs données avec la communauté scientifique, les professionnels de santé, les patients et les autorités de santé.

Les études cliniques peuvent porter sur des produits en cours de développement ou déjà présents sur le marché. En fonction de l'étape de développement, le promoteur peut décider de communiquer sur les résultats d'une étude clinique. Cette communication peut être réalisée sous forme de publication dans une revue scientifique, de soumission d'abstract pour un poster ou une présentation orale lors de symposium ou de congrès, ou par la mise à disposition des résultats par d'autres moyens.

L'enregistrement de l'étude sur le site [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) fait partie de la communication sur l'essai. Il permet de diffuser au grand public les informations principales concernant l'étude (design, objectifs, critères d'inclusion/exclusion, calendrier, etc.) ainsi que ses résultats une fois celle-ci achevée.

Le support le plus coté pour documenter des données cliniques est un « peer-reviewed journal », c'est-à-dire un journal scientifique avec comité de relecture. La visibilité de cette revue est estimée par son facteur d'impact (impact factor), calculé par rapport au nombre moyen de citation de chacun de ses articles. Il a une forte importance dans la stratégie de publication des résultats d'étude, le promoteur choisissant en fonction de la destination du produit et de la qualité des données d'étude, le journal possédant le meilleur facteur d'impact.

Les publications réalisées au cours de la vie du produit s'ajouteront à la littérature scientifique existante et aux dossiers pour le marquage CE et le remboursement.

Les investigateurs sont les auteurs de la publication des résultats de l'étude. Ces résultats doivent être reportés de manière objective, exacte et complète. La solidité et les limites de l'étude doivent être discutées.

De plus, les investigateurs pourront communiquer les résultats ou faire part de leur expérience au cours de l'étude dans le cadre de diverses rencontres scientifiques (congrès, symposium, workshop,...).

Un grand soin est apporté aux choix des investigateurs de l'étude et des intervenants dans le processus de communication médicale, notamment par l'identification des leaders d'opinion ou Key Opinion Leaders (KOL). En effet, la participation de KOLs augmentera la visibilité des données cliniques et du produit. Les études cliniques et la communication médicale sont des outils importants pour véhiculer l'image de l'entreprise.

La communication des données de l'étude peut également se faire via le biais des équipes marketing et de la force de vente. En effet, elles peuvent être utilisées à des fins de promotion du produit et enrichir l'argumentaire de vente. Les données d'étude clinique sont utilisées notamment sur les brochures produits et support de vente.

Pour résumer, la communication de données scientifiques à plusieurs applications :

- Publication dans un journal scientifique
- Présentation lors de congrès et symposium nationaux et internationaux
- Dossiers de marquage CE et de remboursement
- Lancement du produit sur le marché
- Workshop internes et externes
- Formation
- Argumentaire de vente
- Management des KOLs
- Justification du prix

La communication médicale est un outil indispensable pour la perception du produit, son marketing et sa vente mais également pour l'entreprise dans sa stratégie globale.

Le développement d'un dispositif médical est un processus complexe réunissant différentes compétences et nécessitant à la fois des données cliniques et techniques. Les données cliniques et plus généralement médico-économiques sont absolument nécessaires à la construction d'un produit et sont utilisées tout au long de sa vie dans différentes applications. Les études cliniques sont essentielles à l'activité de l'entreprise, les phases clés du cycle de vie d'un dispositif s'appuyant sur leurs résultats.

De plus, l'arrivée d'une nouvelle réglementation dont l'impact est estimé comme aussi important que celui de la Directive 93/42/CEE va considérablement renforcer les exigences concernant l'évaluation du dispositif médical au cours de son développement et pendant sa commercialisation. Ces nouveaux textes veillent notamment à redéfinir et accroître l'importance de l'évaluation clinique et des investigations cliniques (études cliniques).

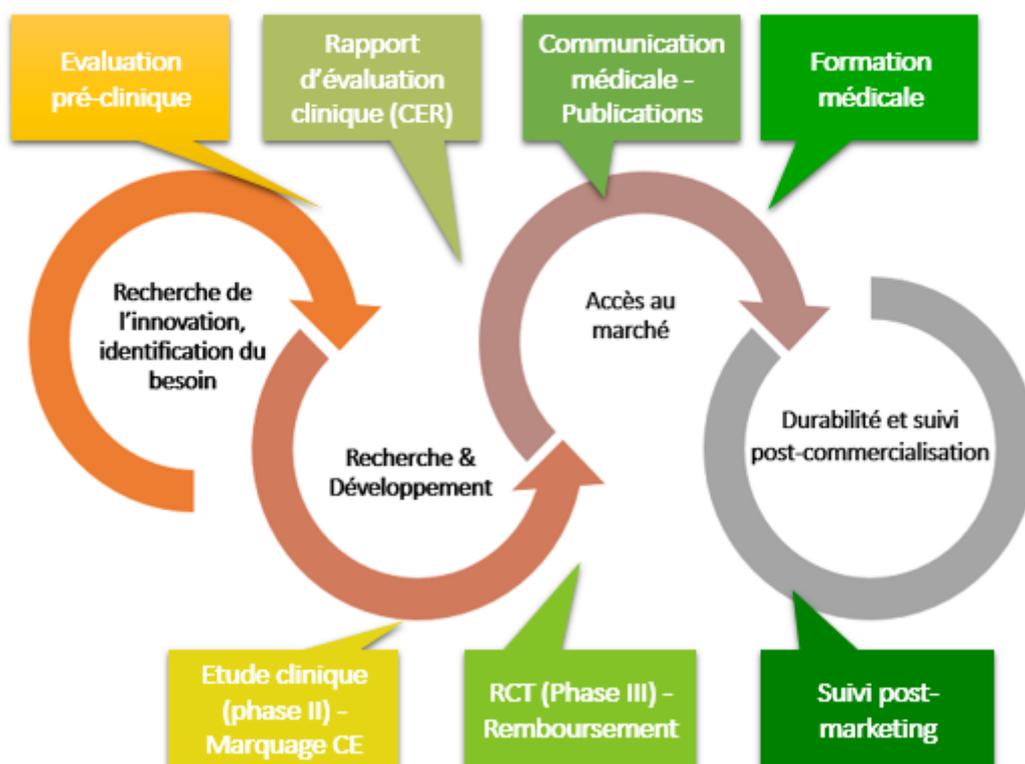


FIGURE 11 : PLACE DES DONNEES CLINIQUES DANS LE CYCLE DE VIE DU DISPOSITIF MEDICAL

### 3. L'avenir de l'industrie du dispositif médical

Depuis 50 ans, les technologies médicales sont en plein essor et ne cessent d'innover menant par exemple à l'émergence, de nos jours, de la robotique médicale et de l'e-santé. L'industrie du dispositif médical possède un véritable dynamisme positif de par l'évolution technologique l'entourant et l'investissement réalisé dans la recherche et développement. Chaque année de nouveaux traitements sont créés pour répondre aux mieux aux besoins liés notamment au vieillissement de la population. L'industrie du dispositif médical évolue dans un environnement où il est nécessaire de savoir s'adapter. En effet, il est essentiel de contrôler et d'anticiper les évolutions à venir afin de garantir sa pérennité.

Les entreprises du secteur sont notamment grandement préoccupées par l'augmentation des contraintes réglementaires et notamment le nouveau règlement européen qui risque de fortement impacter l'industrie. L'arrivée de cette nouvelle réglementation constitue un véritable défi pour ce secteur.

Au cours de cette dernière partie, nous nous attacherons à décrire les changements apportés par le Règlement Européen sur les dispositifs médicaux (MDR), notamment concernant l'évaluation clinique. Nous ne reprendrons pas l'ensemble des exigences de ce nouveau règlement mais nous attacherons à décrire les plus importantes afin d'évaluer les conséquences sur l'industrie et l'organisation du développement du produit.

#### 3.1. Les enjeux de la nouvelle réglementation européenne

Le nouveau projet de réglementation portant sur les dispositifs médicaux (MDR) débuté en 2012 vient d'aboutir, le texte final a été publié au journal officiel de l'Union Européenne le 5 mai 2017 et est entré en vigueur le 25 mai 2017. Les entreprises disposent de 3 ans pour s'adapter aux nouvelles exigences européennes [30].

Une nouvelle révision du guide d'interprétation, MEDDEV « Clinical evaluation: Guide for manufacturers and notified bodies » est parue en Juin 2016 [31].

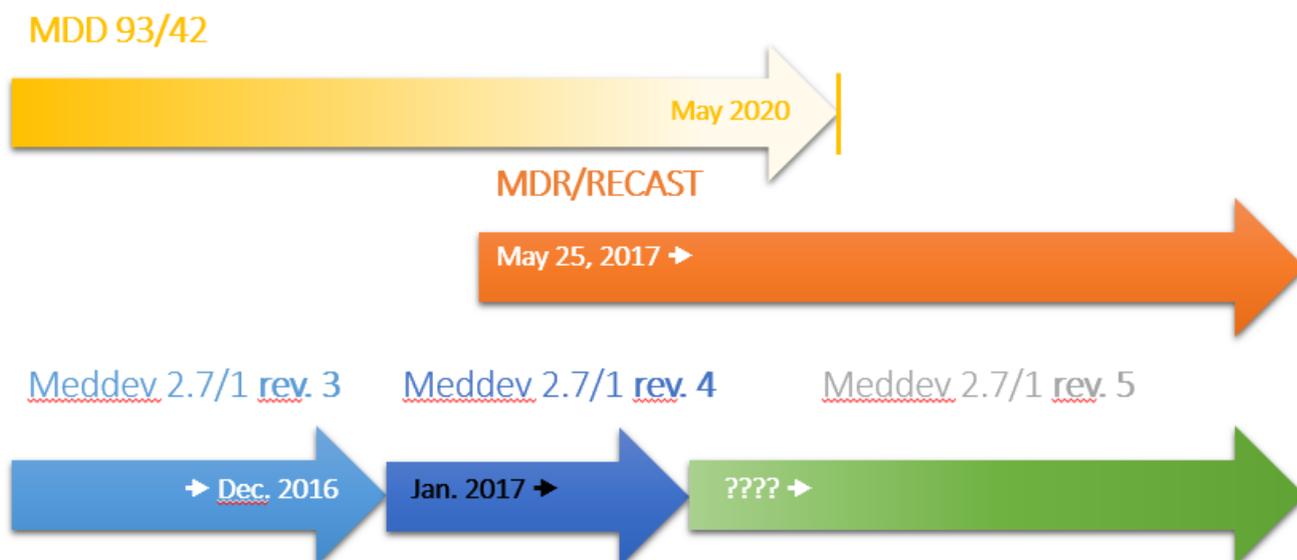


FIGURE 12 : CALENDRIER DE MISE EN APPLICATION DE LA NOUVELLE REGLEMENTATION EUROPEENNE

La MDR 2017/745 remplacera la Directive sur les dispositifs médicaux (MDD 93/42/CEE) et la Directive sur les dispositifs médicaux implantables actifs (AIMDD 90/385/CEE) [30]. Tous les acteurs de la chaîne de distribution sont concernés par cette réglementation qui renforce leurs obligations et leurs responsabilités.

Les modifications les plus significatives sont les suivantes [32] :

- Elargissement de la gamme de produits concernés par la réglementation : La MDR étend le champ d'application de la définition du dispositif médical et du dispositif médical implantable actif aux dispositifs de prédiction et de pronostic et prend désormais en compte des produits destinés à des fins autres que médical comme les lentilles de contact colorées et les implants cosmétiques.
- La reclassification des dispositifs médicaux en fonction du risque, de la durée de contact et de l'invasivité : La MDR requiert une révision de la classification et de la documentation technique en considérant que les dispositifs médicaux de classe III ainsi que les dispositifs médicaux implantables auront des procédures d'évaluation et de suivi renforcées.

- La mise en place d'un identifiant unique pour chaque dispositif : La MDR requiert l'utilisation d'un identifiant unique (UDI) afin d'améliorer le traçage des dispositifs à travers la chaîne d'approvisionnement et faciliter le rappel des produits présentant un risque sécuritaire. De plus l'Eudamed (European databank on medical device) sera étendue pour permettre un accès plus pratique aux informations sur les dispositifs médicaux certifiés.
- L'identification d'une personne « qualifiée » : Le fabricant devra identifier au moins une personne responsable de tous les aspects du respect des exigences de la MDR
- L'évaluation clinique : La MDR renforce l'évaluation clinique pour les dispositifs de classe III et les dispositifs implantables et requiert une évaluation systématique des classe IIa et IIb. Le principe d'équivalence est désormais revu et plus difficilement applicable.
- L'approfondissement de la surveillance post-marketing : La MDR apporte aux organismes notifiés une autorité plus importante sur la surveillance post-marketing des dispositifs médicaux. Des audits inopinés, des tests de produit et des contrôles d'échantillon pourront être effectués. Dans de nombreux cas, il pourra être demandé aux fabricants de fournir un rapport annuel sur la performance et la sécurité du produit.
- Des spécifications communes pour l'évaluation clinique : Des spécifications communes pourront être mises en place lorsqu'il n'existe pas de normes harmonisées, lorsque les normes harmonisées applicables ne suffisent pas, ou lorsqu'il y a lieu de répondre à des préoccupations de santé publique
- Les organismes notifiés : Les organismes notifiés seront désignés selon un processus spécifique et contrôlés par les autorités compétentes.

Tous les dispositifs médicaux et dispositifs médicaux implantables actifs sont concernés par ce nouveau règlement. Les dispositifs marqués CE présents sur le marché devront de nouveau être certifiés selon les exigences du nouveau règlement.

Il est à noter que la MDR aura l'ascendant sur les lois présentes au sein de l'Union Européenne après sa date d'application. Les interprétations des précédentes Directives dans la législation des Etats membres seront invalidées.

### 3.1.1. Le champ d'application de la nouvelle réglementation

Le nouveau règlement européen 2017/745 s'applique aux dispositifs médicaux et leurs accessoires. Il redéfinit un dispositif médical comme [33] :

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

- diagnostic, prévention, contrôle, **prédiction, pronostic**, traitement ou atténuation d'une maladie,
- diagnostic, contrôle, traitement, atténuation d'une blessure ou d'un handicap ou compensation de ceux-ci,
- investigation, remplacement ou modification d'une structure ou fonction anatomique ou d'un processus ou état physiologique ou pathologique,
- **communication d'informations au moyen d'un examen in vitro d'échantillons provenant du corps humain, y compris les dons d'organes, de sang et de tissus,**

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

Les produits ci-après sont également réputés être des dispositifs médicaux:

- les dispositifs destinés à la maîtrise de la conception ou à l'assistance à celle-ci,
- **les produits spécifiquement destinés au nettoyage, à la désinfection ou à la stérilisation des dispositifs visés à l'article 1er, paragraphe 4, et de ceux visés au premier alinéa du présent point;** » (Art. II, §1)

Le nouveau règlement européen clarifie également certaines procédures. Par exemple, le texte élimine l'obligation de ne réaliser des kits uniquement à partir de produits marqués CE, il est donc possible de créer des kits « mixtes ». D'autre part la MDR clarifie la définition des dispositifs médicaux sur-mesure en y excluant les dispositifs produits conformément à une prescription.

Le champ d'application du règlement est donc plus large que celui des Directives, d'autant qu'il compte désormais les dispositifs n'ayant pas de destination médicale de l'Annexe XVI (Fig13).



FIGURE 13 : CHAMP D'APPLICATION DU REGLEMENT 2017/745 [34]

### 3.1.2. La classification des dispositifs

La MDR conserve la division en 4 classes (I, IIa, IIb et III), basée sur le niveau de risque. L'annexe VII concernant les critères de classification des dispositifs médicaux a fait l'objet de nombreuses modifications en considération des données de matériovigilance et des nouvelles avancées technologiques. La directive 93/42/CEE proposait 18 règles pour 56 critères, le règlement 2017/745/UE édicte 22 règles et 80 critères. Les logiciels indépendants ainsi que les nanomatériaux ont désormais leurs règles. Les changements de classe provoqués par cette nouvelle réglementation tendent vers des classes plus à risque (Tableau 2). Il est à noter que les dispositifs à visée non-médicale issus de l'annexe XVI ne bénéficient pas de règle de classification spécifique. [35] [36]

Des nouvelles règles bien spécifiques ont été créées. [35] La règle 11 concerne les logiciels médicaux. En fonction des risques qu'ils peuvent représenter, notamment de par leur fonction ou leur incidence sur la prise de décision, ils peuvent faire partie des 4 classes.

La règle 19 porte sur les dispositifs médicaux composés de nanomatériaux. Les nanomatériaux sont désormais pris en compte et spécialement leur potentiel d'expansion interne qui les assigne aux classes IIa, IIb et III.

La règle 20 se rapporte aux dispositifs invasifs non chirurgicaux destinés à administrer des médicaments par inhalation. Leur mode d'action détermine leur appartenance à la classe IIa ou IIb.

La règle 21 concerne les dispositifs médicaux composés de substances destinées à être absorbées par le corps ou dispersées localement dans celui-ci. Les propriétés d'absorption et de passage au niveau systémique conditionnent leur placement dans les classes IIa, IIb, et III.

Enfin, la règle 22 est dédiée aux dispositifs actifs thérapeutiques ayant une fonction de diagnostic intégrée ou incorporée qui détermine largement la prise en charge du patient. Ces dispositifs tels que le défibrillateur automatisé externe sont rattachés à la classe III.

Le nouveau règlement inclus également un certain nombre de modification sur des règles déjà existantes. Il s'agit en grande partie de précision afin de clarifier ces règles. On note 3 nouveaux critères parmi les règles déjà présentes dans la directive 93/42. [35]

La règle 3 inclus désormais les dispositifs non invasifs consistant en une substance ou un mélange de substances, destinés à une utilisation in vitro, ils appartiennent à la classe III.

La règle 8 introduit de nouveaux critères concernant les dispositifs médicaux implantables actifs désormais rattachés à la réglementation sur les dispositifs médicaux, mais également aux implants mammaires, prothèses articulaires, ainsi que les prothèses discales et dispositifs implantables entrant en contact avec la colonne vertébrale. Ces dispositifs appartiennent à la classe III.

Pour finir, la règle 9 prend en compte à présent les dispositifs actifs destinés à émettre des rayonnements ionisants et ceux agissant sur les dispositifs médicaux implantables actifs, relevant respectivement des classes IIa et III.

D'autres aspects du texte vont impacter la classification des dispositifs médicaux. L'élargissement du champ d'application du règlement et les modifications des définitions notamment sur le caractère implantable ou l'usage à long-terme vont influencer la caractérisation du dispositif.

Un dispositif implantable est défini comme « *tout dispositif, y compris ceux qui sont absorbés en partie ou en totalité, destiné:*

- *à être introduit intégralement dans le corps humain, ou*
- *à remplacer une surface épithéliale ou la surface de l'œil,*

*par une **intervention clinique** et à demeurer en place après l'intervention. Est également réputé être un dispositif implantable tout dispositif destiné à être introduit partiellement dans le corps humain par une **intervention clinique** et à demeurer en place après l'intervention pendant **une période d'au moins trente jours** » (Art. II - §5) [37]*

On parle d'utilisation à long terme lorsque le dispositif est « *normalement destiné à une utilisation en continu pendant plus de trente jours* », l'utilisation en continu exprimant « *la durée totale d'utilisation du même dispositif sans tenir compte d'une **interruption temporaire** d'utilisation au cours d'une procédure ou du retrait temporaire pour le nettoyage ou la désinfection du dispositif.* » (MDR - Annexe VIII) [36]

Les modifications apportées à ces définitions vont certainement entraîner la reclassification de certains dispositifs médicaux notamment des dispositifs invasifs à utilisation à long-terme considérés désormais comme dispositif implantable.

Il est cependant à noter que les Autorités Compétentes ont la possibilité de faire la demande d'une reclassification pour un dispositif médical auprès de la Commission.

Ces changements vont obliger les fabricants à revoir le statut de chacun de leurs produits ainsi que leur procédure d'évaluation.

Nouvelles règles de classification	Avant	Après
Règle 3 : solution de conservation d'organe ou d'embryon	-	III
Règle 8 : filets chirurgicaux	IIa, IIb, III	III
Règle 8 : implant articulaire partiel ou total	IIb	III
Règle 8 : implant du rachis	IIb	III
Règle 11: logiciels	I, IIa, IIb	I, IIa, IIb, III
Règle 19: nanomatériaux	-	IIa, IIb, III
Règle 20 : dispositif invasif pour inhalation	-	IIa, IIb
Règle 21 : substances administrées par un orifice ou appliquées sur la peau, absorbées ou dispersées	IIa	IIa, IIb, III
Règle 22 : dispositif avec fonction déterminante sur la prise en charge du patient	IIb	III

TABLEAU 2 : REVISION DE LA REGLEMENTATION DES DM : RECLASSIFICATION (SOURCE : SNITEM)  
[38]

### 3.1.3. L'évaluation clinique dans le nouveau règlement

L'évaluation clinique est l'un des points clés de ce nouveau règlement, qui la renforce considérablement pour les procédures de marquage CE et le suivi post-marketing. Les exigences fixées par la réglementation européenne en matière d'évaluation clinique ont pour objectif de garantir la sécurité des participants et d'harmoniser les pratiques au sein de l'Union Européenne. Les exigences de la MDR reposent sur les données cliniques qui sont évoquées à de nombreuses reprises dans le texte et font l'objet [30] :

- De définitions (performance clinique, bénéfice clinique, etc) ;
- D'un chapitre VI consacré à l'évaluation clinique et aux investigations cliniques ;
- D'une annexe XIII dédiée à l'évaluation clinique avant et après accès au marché ;
- D'une annexe XIV dédiée aux investigations cliniques.

A l'instar de la Directive 93/42/CEE, la MDR spécifie que « *la démonstration de la conformité avec les exigences générales en matière de sécurité et de performances comprend une évaluation clinique* » (Chapitre II, art.5). [39]

Le MEDDEV 2.7/1 Rev.4 « Clinical evaluation: Guide for manufacturers and notified bodies » paru en 2016 a introduit les exigences futures concernant l'évaluation clinique. Ses recommandations ont permis aux entreprises d'évaluer les remaniements de la réglementation en termes d'évaluation clinique et d'amorcer la démarche de changement. En effet, les exigences du MEDDEV 2.7/1 Rev. 4 sont très proches de celles de la MDR et permettent aux fabricants et aux organismes notifiés de s'y appuyer. Le MEDDEV et le règlement européen s'accordent à décrire l'évaluation clinique comme un processus constant au cours de la vie du produit qu'ils décrivent comme l'un des aspects du système de gestion de la qualité. [31] [40]

Selon la MDR l'évaluation clinique est construite sur [41]:

- ✓ Une évaluation critique de la littérature sur les dispositifs médicaux pour lesquels l'équivalence est démontrée ;
- ✓ Une évaluation critique de toutes les investigations cliniques disponibles ;
- ✓ La prise en considération des alternatives thérapeutiques disponibles

Le Bénéfice clinique est défini comme « *l'incidence positive d'un dispositif sur la santé d'une personne physique, se traduisant par un (des) résultat(s) clinique(s) significatif(s), mesurable(s) et pertinent(s) pour le patient, y compris le(s) résultat(s) en matière de diagnostic, ou une incidence positive sur la prise en charge de la santé du patient ou sur la santé publique* » ( Art. II, §53) [42]. Il prend désormais en compte les effets indirects du dispositif sur la santé et la santé publique.

Afin de faire valoir l'équivalence entre deux dispositifs médicaux le fabricant doit posséder « *un accès suffisant aux données relatives aux dispositifs qu'ils considèrent comme équivalents* » (MDR-Annexe XIV) [43]. Les caractéristiques techniques, biologiques et cliniques doivent être similaires au point de ne pas posséder de différence significative dans la performance clinique et la sécurité du dispositif.

Pour les dispositifs de classe III et les dispositifs implantables l'investigation clinique est obligatoire. Le fabricant peut s'en soustraire si l'équivalence est démontrée avec un autre dispositif pour lequel l'évaluation clinique est suffisante. Si le dispositif équivalent appartient à un autre fabricant, un contrat doit être mis en place afin de garantir l'accès permanent à l'intégralité du dossier technique du dispositif. [44]

L'évaluation clinique doit être mise à jour tout au long de la vie du produit par un suivi clinique après commercialisation (SCAC) et une surveillance après commercialisation (SAC).

*« Dans le cadre du SCAC, le fabricant collecte et évalue de manière proactive les données cliniques résultant de l'utilisation chez ou sur les humains d'un dispositif qui porte le marquage CE et est mis sur le marché ou mis en service conformément à sa destination, comme prévu dans la procédure d'évaluation de la conformité correspondante, dans le but de confirmer la sécurité et les performances pendant toute la durée de vie prévue du dispositif, d'assurer le caractère constamment acceptable des risques identifiés et de détecter les risques émergents sur la base d'éléments de preuve concrets. »*

MDR - ANNEXE XIV [45]

Un résumé de sécurité et de performance doit être fourni par le fabricant. Il est soumis avec le dossier technique aux organismes notifiés et sera mis après validation en accès public sur Eudamed. Pour les dispositifs médicaux de classe III et implantables le SCAC et le résumé de sécurité et performance du dispositif est actualisé annuellement.

On constate que les performances cliniques, le bénéfice clinique ainsi qu'un lien vers le résumé de sécurité et de performance devront désormais être présents sur la notice. [46] [47]

Tous ces changements ont inmanquablement un impact sur tous les acteurs du secteur. Nous nous appliquerons donc à décrire dans le paragraphe qui suit son incidence sur les pays et sur l'industrie.

## 3.2. Les impacts de cette nouvelle réglementation

La nouvelle réglementation européenne a un impact considérable sur le secteur que ce soit pour les fabricants, distributeurs et autres opérateurs économiques, ou les autorités compétentes et les organismes notifiés. Les changements ont une forte incidence sur le produit en termes de qualification, classification, pour ce qui est des exigences essentielles et de l'évaluation clinique. L'incidence de cette réglementation est estimée aussi importante que celle de la Directive 93/42 sur le secteur du dispositif médical. L'industrie du dispositif médical prépare son application tant bien que mal, dans cette période transitoire, avant 2020. On peut dès à présent imaginer de grands bouleversements à venir dans ce domaine.

### 3.2.1. Impacts nationaux

Comme indiqué précédemment, la MDR aura l'ascendant sur les lois présentes au sein de l'Union Européenne après sa date d'application. Effectivement, il s'agit d'un règlement, contrairement aux directives, il est directement applicable et ne nécessite pas de transposition en droit national. Cependant, certains textes concernant des domaines demeurant sous la responsabilité des pays seront conservés ou modifiés en tenant compte des exigences du règlement.

Des conséquences seront aussi à observer sur les autorités compétentes des Etats membres, notamment dans la désignation et le contrôle des organismes notifiés. Elles devront employer un nombre suffisant de personnel formé pour mener à bien la désignation, la veille et le contrôle des organismes notifiés. Elles pourront désormais réaliser des contrôles inopinés ou à préavis limité directement sur place. Les autorités compétentes ont pour mission de s'assurer de l'application de la nouvelle réglementation auprès de ces organismes.

Le règlement européen ayant pour objectif d'harmoniser les pratiques et de renforcer la communication et les échanges entre Etats membres, la désignation d'organismes notifiés pourra être effectuée en collaboration entre pays.

D'autre part, les autorités compétentes conservent la responsabilité de la vigilance. Cependant des modifications vont devoir être apportées à la réglementation et les systèmes encadrant ce domaine. Il est à observer des changements concernant la notification, la gestion et le suivi des incidents et des risques d'incident dans le cadre de la matériovigilance. On peut citer comme exemple la mise en place d'un système électronique européen pour le recueil des incidents ainsi que la nomination d'une autorité compétente coordinatrice.

Enfin, les autorités compétentes effectuent la surveillance du marché. Le nouveau règlement tend à favoriser l'harmonisation au sein de l'Union Européenne et la centralisation des données, notamment par la mise en place d'une base de données européenne listant les dispositifs médicaux présents sur le marché. Il s'agit d'un vrai point positif pour le secteur, la centralisation des données permettant une plus grande connaissance du marché et un degré plus élevé de sécurité au sein de l'Union Européenne.

La France devra donc réviser le Code de la Santé Publique, en supprimant toutes les transcriptions des Directives, en modifiant les lois à mettre en adéquation avec le nouveau règlement et en créant si nécessaire des textes pour encadrer certains traits. Il sera également nécessaire de prendre en compte la collaboration entre Etats membres et la position renforcée de la Commission Européenne dans le cadre réglementaire national. Certains systèmes devront être revus, voire supprimer pour s'adapter au nouveau règlement.

On peut donc espérer une simplification de la législation française, véritable frein pour l'attractivité du pays. Cependant il est également à craindre, l'arrivée de nouvelles lois nationales alourdissant de nouveau le cadre juridique entourant le dispositif médical en France.

### 3.2.2. Impacts sur l'industrie

La nouvelle réglementation apporte de nouvelles exigences, de nouvelles procédures mais également des nouveautés aux niveaux des organismes notifiés. Elle impose aux entreprises du secteur de modifier leur organisation sur le plan de la mise sur le marché et de la chaîne d'approvisionnement. Les essais cliniques, la vigilance, le SCAC, la traçabilité et l'enregistrement sont autant d'éléments à analyser et adapter. Des audits et des mises à jour sont nécessaires tant bien en interne qu'avec les partenaires de la chaîne logistique.

Les entreprises devront nommer une personne qualifiée chargée d'assurer le respect de la réglementation, elle aura pour mission de :

- Garantir la conformité des dispositifs
- Vérifier l'établissement et le maintien de la documentation technique et du marquage CE
- S'assurer de la mise en place des systèmes de vigilance requis par le règlement.

A l'instar du pharmacien responsable dans l'industrie pharmaceutique, la personne qualifiée sera tenue de participer aux décisions et aux stratégies de l'entreprise pour garantir le respect de la réglementation et de l'éthique.

Le nouveau règlement définit le rôle et les obligations des différents opérateurs économiques. Désormais tous seront soumis aux mêmes règles et devront être conformes, ce qui permettra une harmonisation des pratiques.

La mise en place d'une base de données européenne pour l'enregistrement des dispositifs mis sur le marché va obliger les opérateurs à déclarer systématiquement leurs nouveaux produits. Le renforcement des exigences en termes de transparence s'accompagne toutefois d'une simplification des démarches.

De plus, l'impact sur l'évaluation des dispositifs médicaux est conséquent. L'annexe II de la MDR, décrit les éléments de la documentation technique, notamment les exigences en matière de sécurité et de performance et l'analyse bénéfices/risques. Les fabricants vont devoir revoir leur documentation technique et l'évaluation de leurs produits.

Les modifications des règles de classification et l'arrivée de nouvelles règles obligent les fabricants à revoir pour chacun de leurs dispositifs, les critères de classification. Il leur faudra revoir l'évaluation clinique pour certains changements de classe en vue de compléter leur dossier technique par la réalisation d'investigations cliniques si nécessaires.

De plus les délais de mise sur le marché risquent d'être perturbés par les nouveaux processus introduits par le règlement. En effet, on peut s'attendre à une révision et une nouvelle certification d'un très grand nombre de dispositifs médicaux par les organismes notifiés par la MDR, entraînant des délais supplémentaires à l'obtention du marquage CE. Par ailleurs, pour les dispositifs de classe III, la demande de marquage CE sera notifiée à la Commission et notamment au Groupe de Coordination des Dispositifs Médicaux (GCDM) qui aura la possibilité de demander un avis concernant la sécurité et la performance et exiger des informations complémentaires.

On peut aussi noter des conséquences associées à la surveillance du marché. En effet, comme discuté précédemment, le règlement s'évertue à harmoniser les systèmes au sein de l'Union Européenne. Cette simplification notamment concernant la matériovigilance va également bénéficier aux industriels. Les nouvelles exigences en termes de traçabilité, telle que la mise en place de l'UDI vont demander aux entreprises la mise en place d'une nouvelle logistique, mais permettront une meilleure coordination au niveau européen.

De par ces différentes observations, on convient qu'il sera nécessaire pour l'entreprise de définir son statut actuel et de déterminer les processus à modifier ou à implémenter et d'estimer les ressources nécessaires pour l'application de ces changements.

Les entreprises devront notamment :

- Disposer de nouvelles procédures d'évaluation de la conformité
- Revoir le statut de chacun des produits en développement et commercialisés
- Réaliser des investigations cliniques pour alimenter la documentation technique sur les dispositifs médicaux
- Nommer une personne responsable du respect de la réglementation
- Choisir et planifier la transition vers un nouvel organisme notifié par la MDR
- Revoir les relations contractuelles (équivalence, partenaires)
- Mettre en place un système de management de la qualité
- Veiller à l'enregistrement du dispositif (UDI, Eudamed)

Ces changements vont demander de nombreuses ressources. Tout d'abord des ressources financières, puisque les nouveaux contrats mis en place, les nouvelles procédures dont l'investigation clinique représentent un coût certain pour l'entreprise. Il est nécessaire de disposer de nouveaux moyens et de personnes pour mettre en place ce changement, par l'embauche et la formation de personnel, la mise en place de contrat avec des prestataires, la création d'outils et de base de données.

Enfin, les entreprises ont besoin de temps pour s'adapter à cette réglementation, cependant elles ne bénéficient que de 3 ans avant son application. Le coût de cette mise en conformité a été estimé à 7,5 milliards d'euros et 2,5 milliards d'euros pour l'évaluation des dispositifs médicaux de classe III [48].

La réussite dans la mise en conformité par rapport à la MDR, est en lien avec la capacité de l'entreprise à maîtriser le changement et à disposer des ressources nécessaires pour le mettre en place.

Dans un secteur composé à plus de 90% de PME dont une grande partie de très petites entreprises (TPE), la tâche est d'autant plus complexe.

L'impact sur l'industrie est donc considérable, l'organisation des entreprises étant complètement remaniée.

## CONCLUSION

Le marché du dispositif médical possède un éventail de produits très large et diversifié. En France et en Europe les acteurs de l'industrie du dispositif médical sont représentés à plus de 90% par des PME et TPE de toutes les origines. Il s'agit d'une industrie dynamique en constante recherche d'innovation. Le marché mondial dominé par les Etats Unis est en perpétuelle croissance et réserve une place importante à la R&D. Il est à prévoir un changement de paysage du marché par l'évolution rapide des pays à marché émergents, et notamment la Chine.

Pour protéger et favoriser l'innovation dans les technologies médicales, il est nécessaire de faire la distinction avec l'industrie des médicaments et de fixer un cadre correspondant aux spécificités de ce secteur. En Europe, le cadre réglementaire est régi par les Directives 93/42/CEE et 90/385/CE modifiées par la Directive 2007/47/CEE, et complétées par les législations des Etats membres, dont le Code de la Santé Publique en France.

Les industriels possèdent une organisation propre pour le développement de leurs produits. Le développement d'un dispositif médical doit répondre à des exigences de qualités et de conformités spécifiques. Dans ce processus de développement, l'évaluation clinique a un rôle primordial pour l'accès au marché et l'obtention d'une prise en charge.

En effet, la mise sur le marché d'un dispositif est conditionné par l'obtention du marquage CE, le dispositif devant pour cela répondre à des exigences essentielles en termes de sécurité et de performance. Un dossier technique, comprenant toutes les informations nécessaires à l'évaluation de cette conformité, est soumis à un organisme notifié pour certification. Celui-ci comprend des données cliniques issues de la littérature et d'investigations cliniques. L'évaluation du service attendu et de l'amélioration du service attendu est quant à elle plus stricte en matière de données cliniques et nécessite des résultats d'investigations cliniques à haut niveau de preuves. Cependant, les données cliniques ont un usage plus large dans la vie d'un dispositif. En effet, elles représentent un outil de choix en termes de communication médicale et revêtent de nombreux avantages dans la stratégie marketing et commerciale. Elles sont publiées et présentées lors de meeting scientifiques, utilisés dans les brochures et argumentaires de vente. Elles occupent une position centrale dans le processus de développement et de commercialisation du dispositif médical.

Suite au décèlement de nombreuses faiblesses au sein de la réglementation européenne, la Commission Européenne, après consultation, a pris la décision de mettre en place un règlement européen applicable à tous les pays membres. Paru le 5 mai 2017, il dresse entre autres de nouvelles exigences de conformité, d'évaluation des dispositifs, de vigilance et de traçabilité auxquelles les entreprises, les organismes notifiés et les autorités compétentes doivent répondre. Il s'agit d'un grand bouleversement pour l'industrie du dispositif médical, qui dispose de 3 ans pour s'y adapter. Parmi les différents changements apportés par le nouveau texte, on observe un renforcement conséquent des exigences en termes d'évaluation clinique, poussant les fabricants à recourir à des études cliniques.

Ce nouveau cadre réglementaire va avoir de nombreux impacts sur l'industrie du dispositif médical. Quand l'harmonisation et la clarification de certains systèmes, simplifie les processus des industriels, les ressources nécessaires à la mise en conformité sont elles très importantes et représentent une véritable contrainte pour ce secteur majoritairement composé de PME dont la croissance est assurée par un retour sur investissement rapide.

## GLOSSAIRE

Dispositif actif : tout dispositif dont le fonctionnement dépend d'une source d'énergie autre que celle générée par le corps humain à cette fin ou par la pesanteur et agissant par modification de la densité de cette énergie ou par conversion de celle-ci. Les dispositifs destinés à la transmission d'énergie, de substances ou d'autres éléments, sans modification significative, entre un dispositif actif et le patient ne sont pas réputés être des dispositifs actifs. Les logiciels sont aussi réputés être des dispositifs actifs.

Dispositif invasif : tout dispositif qui pénètre en totalité ou en partie à l'intérieur du corps, soit par un orifice du corps, soit à travers la surface du corps.

Données cliniques : Ce sont des données générées en clinique par l'utilisation du dispositif et relatives à la sécurité et à la performance.

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

Investigation clinique : toute investigation systématique impliquant un ou plusieurs participants humains destinées à évaluer la sécurité ou les performances d'un dispositif.

Surveillance après commercialisation (SAC) : l'ensemble des activités réalisées par les fabricants, en collaboration avec d'autres opérateurs économiques, pour établir et tenir à jour une procédure systématique de collecte proactive de données sur leurs dispositifs mis sur le marché, mis à disposition sur le marché ou mis en service ce manière à dresser le bilan de leur utilisation, dans le but de repérer toute nécessité d'appliquer immédiatement une mesure préventive ou correctrice.

## BIBLIOGRAPHIE

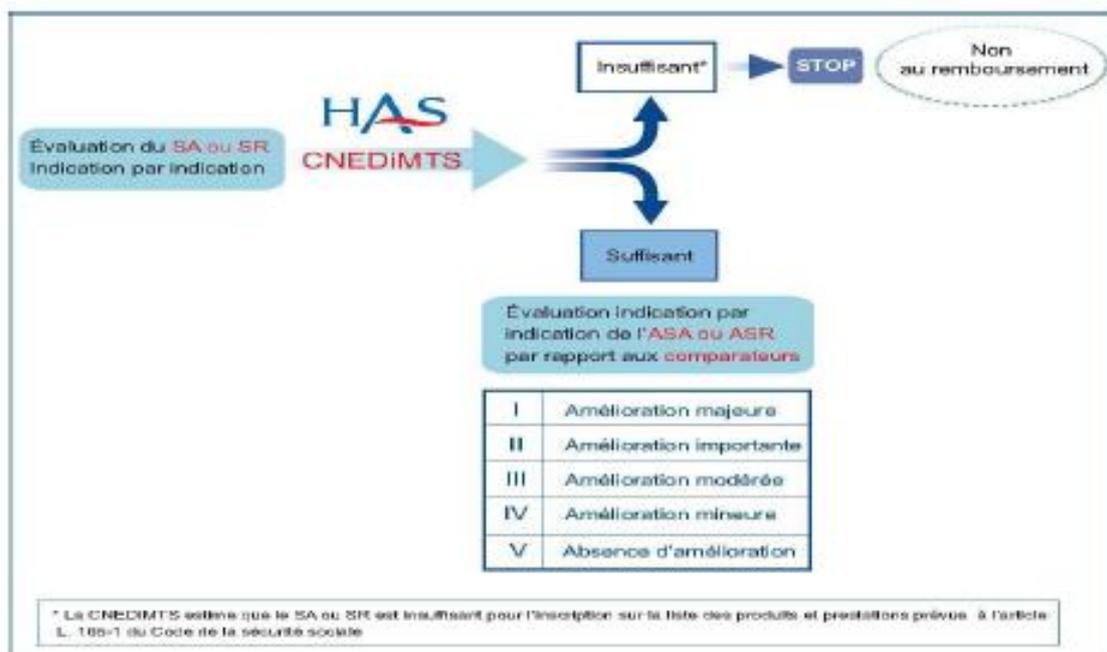
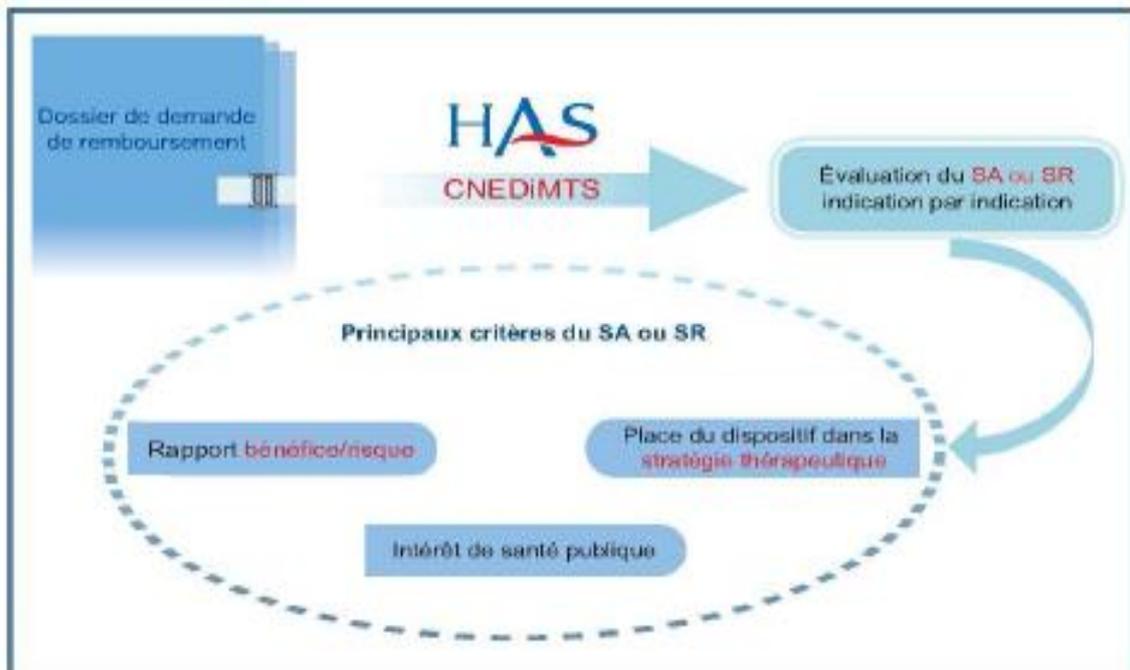
- [1] Eurasanté, «La réglementation des dispositifs médicaux aujourd'hui et demain,» Eurasanté - Veille stratégique sur la bio-santé, 2015. [En ligne]. Disponible à l'adresse : <http://www.eurasante.com/download/Eurasant%C3%A9%20Veille/Eurasante%25CC%2581-Veille-n35.pdf>.
- [2] Code de la santé Publique, Article L5211-1, version du 11 mars 2010.
- [3] Snitem, «Les 12 propositions des entreprises du DM pour les Présidentielles 2017», 2016. [En ligne]. Disponible à l'adresse : [www.snitem.fr](http://www.snitem.fr).
- [4] Snitem, «Le secteur des dispositifs médicaux», 2015. [En ligne]. Disponible à l'adresse : [www.snitem.fr](http://www.snitem.fr).
- [5] Haute Autorité de Santé, «Parcours du dispositif médical - Guide pratique», 2013. [En ligne]. Disponible à l'adresse : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).
- [6] ANSM, «DM et DMIA - Principaux textes législatifs et réglementaires» [En ligne]. Disponible à l'adresse : [www.anism.santé.fr](http://www.anism.santé.fr).
- [7] ISO, site internet «[www.iso.org](http://www.iso.org)» [En ligne].
- [8] V. Chriqui, «Rapport du CAS sur le dispositif médical innovant» 2013.
- [9] MedTech France, «Les Technologies médicales», 2014. [En ligne]. Disponible à l'adresse : <http://medtechinfrance.fr/les-technologies-medicales..>
- [10] Région Centre, «La filière santé en région centre, Tome 2 : l'industrie des dispositifs médicaux», octobre 2014. [En ligne]. Disponible à l'adresse : <http://centreco.regioncentre.fr/sites/default/files/publications/etude-dispositifs-medicaux-region-centre.pdf>.
- [11] B. D. D. K. C. Y. James Cunningham, «Medical device sectoral overview - Galway city and county economic and industrial baseline study», 2015.
- [12] PIPAME, «Dispositifs médicaux : diagnostic et potentialités de développement de la filière française dans la concurrence internationale», 2011.
- [13] MedTech Europe, «The european medical technology Industry in figures 2016», 2016.
- [14] Snitem, «Panorama de la filière industrielle des dispositifs médicaux en France en 2017», 2017. [En ligne]. Disponible à l'adresse : <http://fr.calameo.com/read/0006105427ab3c35adc8b>.
- [15] Direction générale des entreprises, site internet «[www.entreprises.gouv.fr](http://www.entreprises.gouv.fr)» [En ligne].
- [16] Code de la Santé Publique, Article R.5211-21, version en vigueur du 21 mars 2010.
- [17] Code de la Santé Publique, Article R.5211-22, version en vigueur du 3 avril 2015.
- [18] Code de la Santé Publique, Article R.5211-23, version en vigueur du 3 avril 2015.

- [19] LNE/G-MED, «Marquage CE des dispositifs médicaux», Février 2013.
- [20] Directive 2007/47/CEE, *Annexe I, paragraphe 5bis*, 5 septembre 2007.
- [21] Directive 2007/47/CEE, *Annexe X, paragraphe 1, point 1.1*, 5 septembre 2007.
- [22] Snitem, «Evaluation clinique des dispositifs médicaux», Séminaire Recherche Clinique du 2 février 2016, 2016.
- [23] M. d. Frascati, « Méthode type proposée pour les enquêtes sur la recherche et le développement expérimental », OCDE, 2002.
- [24] B|Braun, «SOP - Conception et Développement», 2016.
- [25] D. P. Fabbro-Peray, «Evaluation clinique des dispositifs médicaux - Particularités méthodologiques», 2013. [En ligne]. Disponible à l'adresse : <http://www.girci-go.org/PUBLICATIONS/documents/methodoetvigilanceDM.pdf>.
- [26] ISO, « ISO 14155 : 2011, Clinical investigation of medical devices for human subjects — Good clinical practices », 2011.
- [27] Code de la Santé Publique, *Art R.1121-1*, version du 16 novembre 2016.
- [28] Ministère des Solidarités et de la Santé, «Recherches impliquant la personne humaine», 25 novembre 2016. [En ligne]. Disponible à l'adresse : <http://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/article/recherches-impliquant-la-personne-humaine>.
- [29] NCBI, «Evidence Based Medicine – New Approaches and Challenges», 2008. [En ligne]. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3789163/>.
- [30] Parlement Européen et Conseil de l'Union Européenne, *REGULATION (EU) 2017/745 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL*, Official Journal of the European Union, 2017.
- [31] Commission Européenne, « *Guidelines on medical devices - Clinical evaluation: A guide for manufacturers and notified bodies* », 2016.
- [32] TÜV SÜD, «The EU's Medical Device Regulation», site internet [www.tuv-sud.com/medicaldevice](http://www.tuv-sud.com/medicaldevice), 2017.
- [33] *REGULATION (EU) 2017/745 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL, Chapitre I, Article II, paragraphe 1*, Official Journal of the European Union, 2017.
- [34] *REGULATION (EU) 2017/745 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL, Chapitre I, Article I*, Official Journal of the European Union, 2017.
- [35] Qualitiseo, «Comparaison classification règlement DM vs directive 93/42/CEE», 2017. [En ligne]. Disponible à l'adresse : <http://www.qualitiso.com/wp-content/uploads/2017/04/Reg%20DM%20-%20Classification.2.pdf>.
- [36] *REGULATION (EU) 2017/745 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL, Annexe VIII*, Official Journal of the European Union.

- [37] REGULATION (EU) 2017/745 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL, *Chapitre I, Article II, paragraphe 5*, Official Journal of the European Union, 2017.
- [38] Snitem, «MDR Quels impacts sur les produits ?», Séminaire Nouvelle Réglementation du 6 juin 2017.
- [39] REGULATION (EU) 2017/745 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL, *Chapitre II, Article 5, Paragraphe 3*, Official Journal of the European Union, 2017.
- [40] REGULATION (EU) 2017/745 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL, *Chapitre II, Article 10*, Official Journal of the European Union.
- [41] REGULATION (EU) 2017/745 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL, *Chapitre VI, Article 61, Paragraphe 3*, Official Journal of the European Union, 2017.
- [42] REGULATION (EU) 2017/745 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL, *Chapitre I, Article II, Paragraphe 53*, Official Journal of the European Union, 2017.
- [43] REGULATION (EU) 2017/745 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL, *Annexe XIV, Paragraphe 3*, Official Journal of the European Union, 2017.
- [44] REGULATION (EU) 2017/745 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL, *Chapitre VI, Article 61, Paragraphe 5*, Official Journal of the European Union.
- [45] REGULATION (EU) 2017/745 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL, *Annexe XIV, Partie B, Paragraphe 5*, Official Journal of the European Union, 2017.
- [46] REGULATION (EU) 2017/745 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL, *Chapitre III, Article 32*, Official Journal of the European Union.
- [47] REGULATION (EU) 2017/745 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL, *Chapitre VI, Article 61*, Official Journal of the European Union, 2017.
- [48] Eucomed, «Financial impact of the Revision of the EU Medical Devices Directives on European SMEs and industry», 2013. [En ligne]. Disponible à l'adresse : <http://archive.eucomed.org/uploads/Modules/Publications/20130910-financial-impact-mdd-factsheet.pdf>.

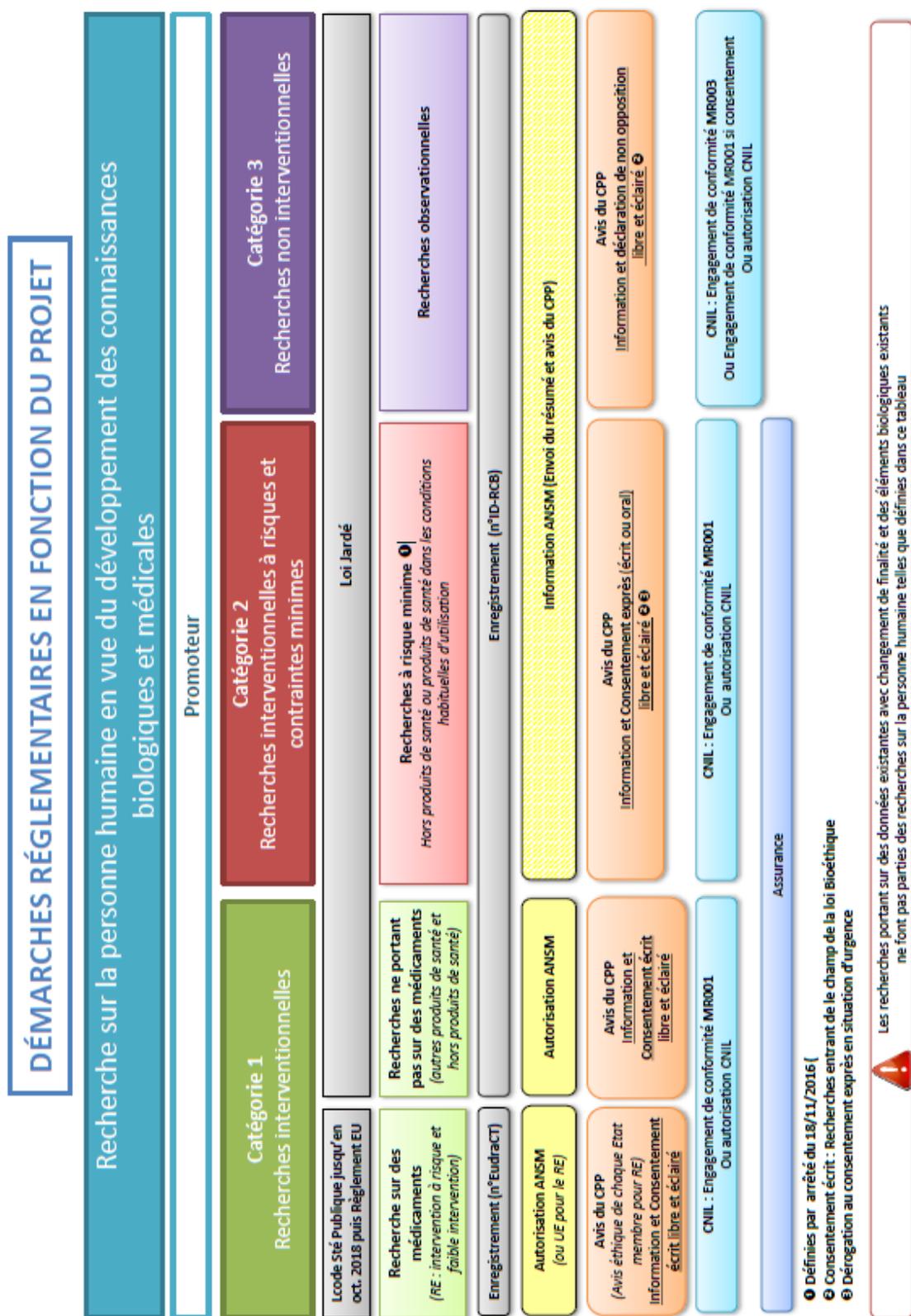
## Annexe 1

Évaluation du service attendu et de l'amélioration du service attendu  
 Extrait du guide pratique « Parcours du dispositif médical » de la HAS



## Annexe 2

Logigramme portant sur les démarches réglementaires lors d'un projet de recherche clinique, tiré du site de l'INSERM (<http://extranet.inserm.fr/actualites/recherche-sur-la-personne-humaine-decrets-de-la-loi-jarde>)





## LE DISPOSITIF MEDICAL ET SON INDUSTRIE : ORGANISATION DE LA RECHERCHE CLINIQUE ET DU DEVELOPPEMENT DES DISPOSITIFS MEDICAUX

Le secteur du **dispositif médical** est complexe et hétérogène. Cette industrie est en pleine croissance et possède une véritable dynamique d'innovation. La **recherche et développement** représente une part importante de son activité, le rythme d'évolution des produits étant de 2 à 4 ans.

L'une des phases importantes de la vie du dispositif est l'**accès au marché** conditionné par l'obtention du **marquage CE**. Le dispositif se doit de répondre à des exigences garantissant performance et sécurité. Cette conformité doit être prouvée par le biais d'un dossier technique et de **données cliniques**. L'évaluation clinique d'un dispositif médical peut reposer sur des données cliniques existantes ou sur la réalisation d'investigations cliniques. Elle est également réalisée pour l'obtention d'un remboursement et le suivi après commercialisation du dispositif.

L'arrivée du nouveau **règlement européen**, est un véritable bouleversement pour le secteur. Il a pour objectif de renforcer son cadre réglementaire tout en simplifiant et harmonisant les pratiques.

Ce mémoire s'intéresse à la place accordée aux données cliniques dans le développement et la vie d'un dispositif médical, ainsi qu'aux enjeux soulevés par la nouvelle réglementation européenne. Il décrit dans un premier temps, différents aspects de la filière avant de dresser les diverses phases de développement et le déroulement des investigations cliniques. Enfin, il met en perspective les changements apportés par le nouveau règlement européen.

Mots clés : **dispositif médical, recherche et développement, accès au marché, marquage CE, données cliniques, règlement européen.**

## THE MEDICAL DEVICE AND ITS INDUSTRY: ORGANIZATION OF CLINICAL RESEARCH AND MEDICAL DEVICES DEVELOPMENT

The **medical device** sector is complex and heterogeneous. This industry is continuously growing and has a good dynamic of innovation. **Research and development** represents an important part of its activity, the pace of product evolution being 2 to 4 years.

One of the important phases in the device life is the **access to market** conditioned by **CE marking**. The device has to meet requirements which ensure performance and safety. This compliance must be demonstrated through a technical file and **clinical data**. Clinical evaluation of a medical device could be based on existing clinical data or clinical investigations. It is also realized for obtaining a refund and post-marketing follow-up of the device.

The arrival of the new **European regulation** is a real upheaval for the sector. Its objective is to reinforce its regulatory framework, while simplifying and harmonising practices.

This thesis focuses on the place given to clinical data in the development and life of a medical device, as well as on the issues raised by the new European regulation. Firstly it describes various aspects of the sector before drawing up the various phases of development and the conduct of clinical investigations. Finally, it puts into perspective the changes brought by the new European regulation.

Key words: **medical device, research and development, access to market, CE marking, clinical data, European regulation.**