



JANVIER Camille

Année universitaire 2018/2019

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

Stratégie d'un service de recherche clinique au sein d'une industrie de dispositifs médicaux : Exemple de Cousin Biotech

Mémoire de fin d'études de la 2^{ème} année de Master

Sous la direction de Mme, Isabelle Marc Homble, Directeur de mémoire

Date de la soutenance

20 septembre 2019

Composition du jury

Président du jury : Monsieur Marc Lambert

Directeur de mémoire : Madame Isabelle Marc Homble

3^{ème} membre du jury : Madame Marie-Pierre Flament

Table des matières

Remerciements.....	3
Abréviations et acronymes.....	4
Index.....	5
Liste des figures et tableaux	6
Introduction	7
1. L'industrie du dispositif médical	9
1.1. Le dispositif médical.....	9
1.2. La classification des dispositifs médicaux.....	10
1.3. Le marché du dispositif médical	12
2. Cadre réglementaire.....	17
2.1. L'avant : un cadre juridique souple	17
2.2. L'après : un cadre juridique sur mesure.....	20
3. L'enjeux des données cliniques.....	27
3.1. Le marquage CE :	27
3.2. Le remboursement du dispositif médical	30
3.3. Communication scientifique.....	32
4. Avenir du DM	35
4.1. Mise en application du règlement 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux.....	35
4.2. Collecte des données cliniques	36
4.3. Impact organisationnel	39
4.4. Impact sur l'industrie des dispositifs médicaux	39
Conclusion	41
Bibliographie	43

Remerciements

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

Tout d'abord, je tiens à remercier mon directeur de mémoire, Madame Isabelle Marc Homble, pour avoir accepté de m'encadrer dans cet exercice.

Merci à Monsieur Marc Lambert, 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 Madame Marie-Pierre Flament, pour avoir accepté d'être membre du jury et de juger ce mémoire.

Je souhaite remercier mes collègues, en particulier Mesdames Magali Regnier et Lam-Xé Noël, qui ont été une véritable aide et source d'inspiration dans l'écriture de ce mémoire.

J'exprime également ma gratitude à mon entreprise d'accueil, Cousin Biotech, et particulièrement au Directeur Général, Monsieur François Henin pour l'encadrement et l'accès à de nombreuses ressources, cela m'a permis de me développer et d'acquérir de nouvelles connaissances tout au long de l'année.

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 vous souhaite une bonne lecture.

Abréviations et acronymes

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

CNEDiMETS : Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs médicaux et Technologies de Santé

DM : Dispositif Médical

EUDAMED : European Databank on Medical devices

GHS : Groupement Homogène de Séjour

HAS : Haute Autorité de Santé

IC : Investigation Clinique

KOL : Key Opinion Leader

LPPR : Liste de Produits et Prestations Remboursables

MDR : Medical Device Reglement

ON : Organisme Notifié

PME : Petite et Moyenne Entreprise

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

Index

Les termes définis dans cet index seront suivis d'un indice « ix » dans ce mémoire.

Bio-intégration : Aptitude d'un matériau à être colonisé par des cellules

Equivalence : Deux dispositifs sont considérés comme équivalents s'il est possible de vérifier à la fois l'équivalence clinique (destination, localisation, population...), l'équivalence technique (spécifications, propriétés, installation...), et l'équivalence biologique (biocompatibilité, tissus, matériaux...).

Etude observationnelle : Etude sur un dispositif médical dont le protocole ne diffère pas de la prise en charge habituelle pour la pathologie traitée.

Etude prospective : Etude dont les données sont collectées directement au près du patient pendant sa prise en charge

Etude rétrospective : Etude dont les données sont collectées dans les dossiers médicaux des patients ayant déjà été traité pour la pathologie.

Liste des figures et tableaux

Figure 1. Aires thérapeutiques des dispositifs médicaux	10
Figure 2. La classification des dispositifs médicaux [3].....	11
Figure 3. Répartition du marché mondial des dispositifs médicaux [6]	12
Figure 4. Classement dix premières sociétés sur la base des parts du marché mondial [7]	13
Figure 5. Répartition des entreprises de dispositifs médicaux en France [10]	15
Figure 6. Evaluation clinique dans le développement d'un médicament.....	22
Figure 7. Schéma de la mise sur le marché d'un dispositif médical [28].....	27
Figure 8.Schéma de l'évaluation de la conformité d'un dispositif médical [30].....	30
Figure 9. Mode de prise en charge des dispositifs médicaux [29]	31
Figure 10. Dates de mise en application du règlement 2017/745 [31]	35
Tableau 1. Perspectives du secteur des dispositifs médicaux [9]	14
Tableau 2. Classement des entreprises françaises dans le secteur du DM [9].....	16
Tableau 3.Principales différences entre les deux réglementations impactant les industries de dispositifs médicaux.....	26

Introduction

Une personne malentendante pouvant mieux entendre, une personne paraplégique capable de marcher. Ces deux exemples montrent ce qui est possible grâce à des produits comme les appareils auditifs, ou les exosquelettes, appelés dispositifs médicaux (DM). Ce terme englobe également des produits d'usage courant tel que le dentifrice, et les pansements... Cette notion apparût tardivement dans les textes a désormais une place à part entière dans la grande famille des produits de santé, comme l'est le médicament.

Selon le Comité économique, social et environnemental, en 2015, de 800 000 à 2 000 000 de références de dispositifs médicaux étaient disponibles en France [1]. Cette variation est liée au remboursement des dispositifs médicaux : puisqu'ils ne sont pas tous soumis au remboursement par l'Assurance Maladie, le nombre de dispositifs médicaux mis sur le marché est donc approximatif.

L'industrie du DM, tout comme l'industrie du médicament, possède des réglementations, et des démarches de développement de ses produits bien spécifiques, particulièrement concernant l'évaluation clinique. Actuellement encadrée par des directives européennes qui lui sont propres, elle sera régie par un nouveau règlement européen dès mai 2020. Ces notions de règlements et directives ont un impact différent sur les lois nationales et les entreprises. La nouvelle réglementation renforce les exigences demandées aux industriels.

Dans cette période de grands changements réglementaires, les industries de dispositifs médicaux font face à la nécessité de disposer de données cliniques tout au long du cycle de développement de leurs produits, ainsi que tout au long de la vie du dispositif médical. Pour cela, il est nécessaire que les entreprises adaptent leur organisation afin de maintenir leurs activités et de rester performantes.

Ce mémoire a pour objectif de définir le rôle et la stratégie d'un service de recherche clinique au sein d'une entreprise fabricant des dispositifs médicaux. Pour cela, ce mémoire s'appuiera sur mon expérience actuelle au sein de la société Cousin Biotech, fabricant français de dispositifs médicaux implantables, spécialisé dans le textile et situé dans les Hauts-de-France à Wervicq-Sud.

Dans ce mémoire nous essaierons de répondre aux questions suivantes :

- Quel impact la nouvelle réglementation a-t-elle sur les entreprises fabricants des dispositifs médicaux ?
- Quels sont les enjeux de la recherche clinique dans une telle entreprise ?
- Comment appréhender, et appliquer la nouvelle réglementation ?

1. L'industrie du dispositif médical

L'industrie du dispositif médical est un domaine peu connu du grand public et souvent associé à celui du médicament. Pourtant ces domaines de la santé diffèrent de part leur mode d'action, et leur cadre juridique. Dans cette partie, nous allons définir le dispositif médical et son industrie. Nous verrons que ces produits de santé ont une place à part entière dans le domaine médical.

1.1. Le dispositif médical

Les dispositifs médicaux permettent de compenser un handicap, de diagnostiquer, et de traiter une pathologie. Ils peuvent être utilisés par un professionnel, ou un patient, dans un centre de soins ou à domicile.

Le dispositif médical est défini juridiquement comme étant « 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. » [2]

Cette définition semble être très générale, et ne permet pas une vision précise de ce qu'est un dispositif médical. En effet, les dispositifs médicaux sont un groupe très hétérogène de produits. Par exemple, sont qualifiés de dispositifs médicaux les prothèses, qu'il s'agisse de

prothèses mammaires, de genou ou de hanche, les fauteuils roulants, ou encore les pansements. Ces exemples sont révélateurs de la diversité de cet ensemble de produits.

La diversité des dispositifs médicaux se trouve à la fois dans les aires thérapeutiques qu'ils traitent (cf. Figure 1, liste non exhaustive). L'hétérogénéité se retrouve également dans leurs formes et matériaux (métal, tissus, etc.), dans leur action (diagnostic, curatif).

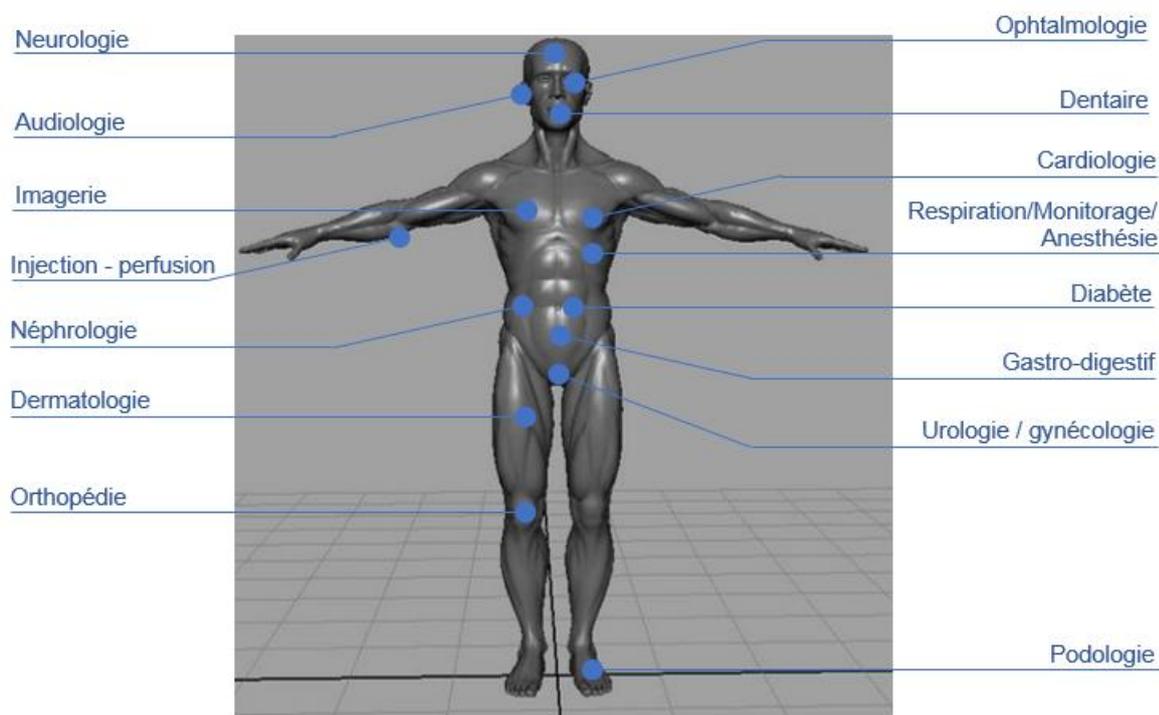


Figure 1. Aires thérapeutiques des dispositifs médicaux

1.2. La classification des dispositifs médicaux

Comme dit précédemment, les dispositifs médicaux sont un groupe très hétérogène de produits. De ce fait, de nombreuses classifications existent mais sont imparfaites. Cependant, une classification a été retenue réglementairement. Cette classification, utilisée par les autorités et les industries est basée sur le risque lié au dispositif médical pour le patient. Cette dernière permet d'établir les dispositions à prendre pour l'évaluation du dispositif médical afin de garantir une meilleure sécurité du patient.

Les dispositifs médicaux sont classés en 4 catégories, en fonction de leur risque potentiel sur la santé :

- Faible degré de risque
- Degré moyen de risque
- Potentiel élevé de risque
- Potentiel très sérieux de risque

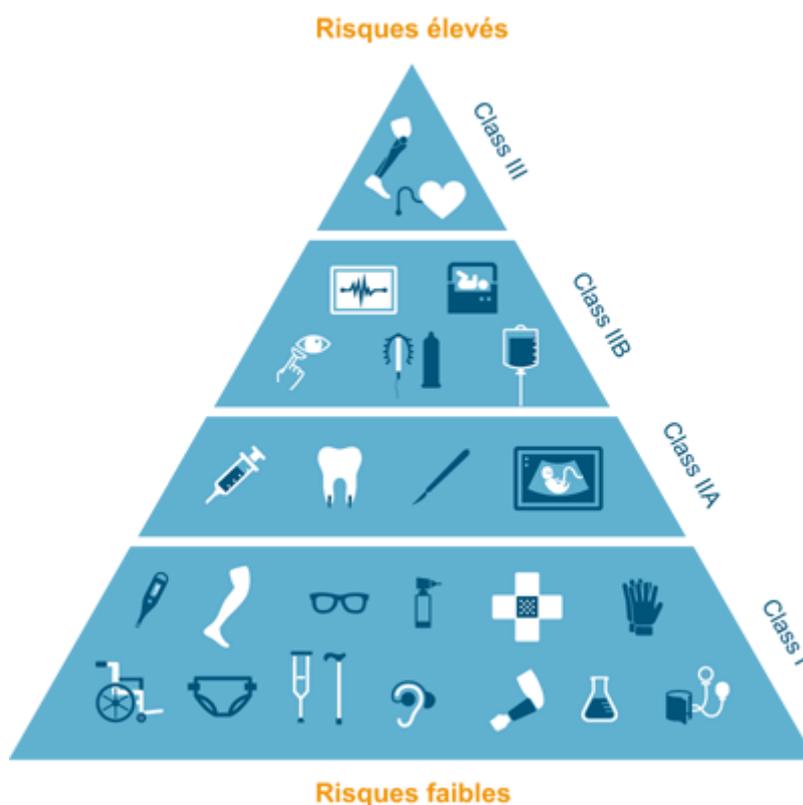


Figure 2. La classification des dispositifs médicaux [3]

Il est de la responsabilité du fabricant de déterminer la classe de son produit. Les règles à suivre pour déterminer la classe du dispositif médical sont énoncées dans l'annexe VIII du règlement 2017/745 et prennent en compte la durée d'utilisation, le caractère invasif ou non et le type d'invasivité, la possibilité ou non de réutilisation, la visée thérapeutique ou diagnostique et la partie du corps concernée.

Cette classification conditionne la mise sur le marché du produit, et notamment son évaluation.

1.3. Le marché du dispositif médical

Le marché mondial des dispositifs médicaux a été estimé en 2013 à près de 376 milliards de dollars [4], 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, en tête les Etats-Unis, le Japon, l'Allemagne et la France [5] (cf Figure 3).

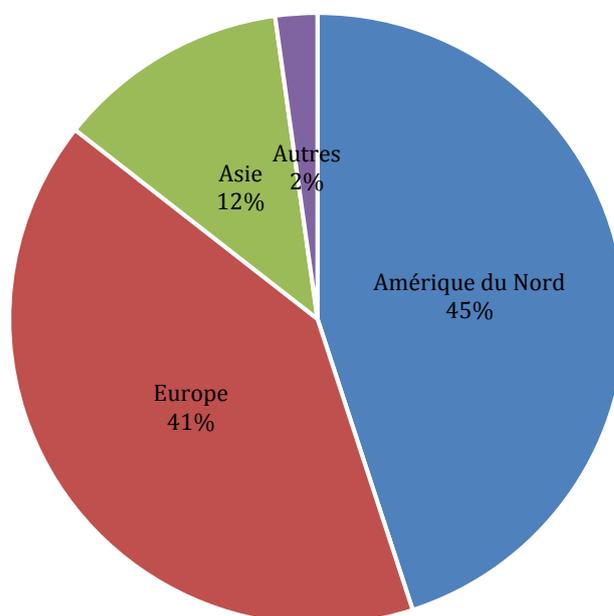


Figure 3. Répartition du marché mondial des dispositifs médicaux [6]

La répartition mondiale montre une supériorité des entreprises américaines et européenne, celle -ci est confirmé par le classement ci-dessous (cf. figure 4), nous constatons que dans les dix premières entreprises mondiale en terme de part de marché appartiennent à ces régions du globe.

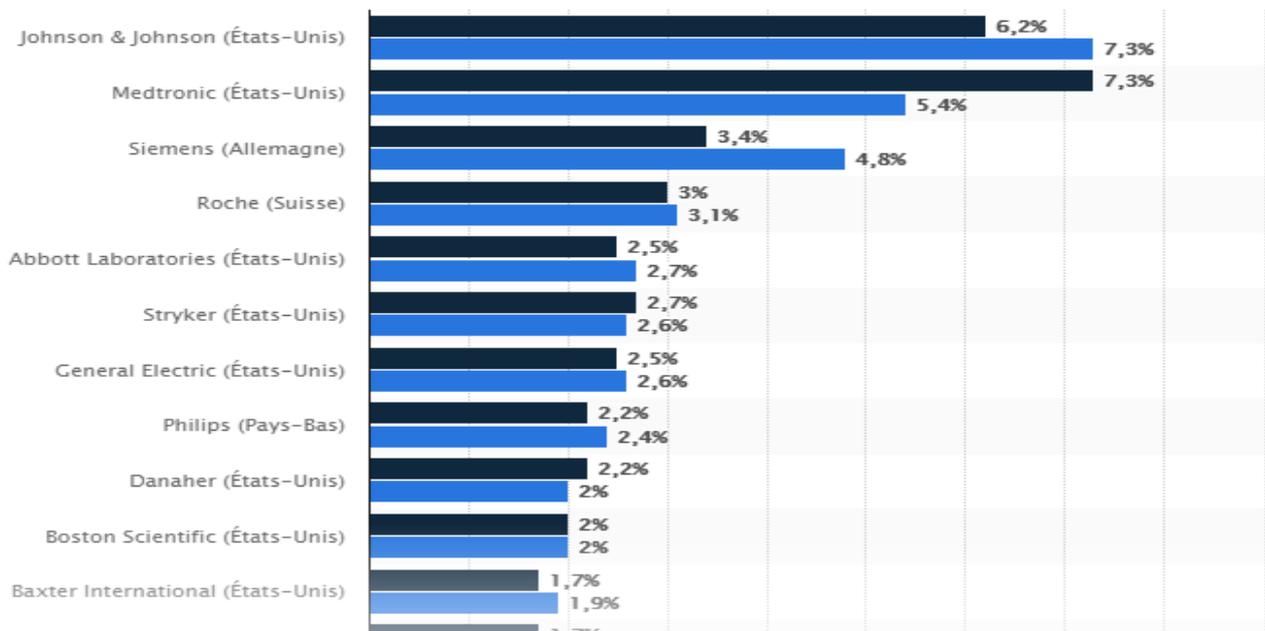


Figure 4. Classement dix premières sociétés sur la base des parts du marché mondial [7]

Le marché des dispositifs médicaux est en pleine croissance, avec une augmentation moyenne de 5% par an [8]. Cette croissance s'explique principalement par des facteurs de croissance liés à des segments de marché repris ci-dessous dans le tableau de synthèse :

6 Perspectives du secteur

Facteurs de croissance	Description	Zones géographiques concernées	Segments de marché
Allongement de l'espérance de vie	L'allongement de l'espérance de vie s'accompagne d'une augmentation de la co-morbidité (présence simultanée de plusieurs affections) et des invalidités chroniques (affections de longue durée de type maladies coronariennes, diabète, cancers, démences et arthrose). Selon Standard & Poor's, 80 % des personnes âgées de plus de 65 ans ont au moins une maladie chronique	Toutes	<ul style="list-style-type: none"> • Les dispositifs médicaux nécessaires aux personnes âgées (modèles ergonomiques, appareils auditifs) • Les dispositifs adaptés aux soins à domicile et à la télémédecine
Urbanisation	<ul style="list-style-type: none"> • A l'avenir, la majorité des citadins sera pauvre et l'accès aux soins de santé en milieu urbain deviendra de plus en plus difficile • L'intensification de la circulation routière s'accompagnera d'une aggravation de la pollution atmosphérique et de la fréquence des accidents • L'étalement des bidonvilles aura pour effet d'augmenter l'incidence des maladies diarrhéiques 	Asie, Afrique, Amérique du Sud	Tous et particulièrement les soins de santé primaires (consommables)
Recrudescence des maladies cardiovasculaires	L'accroissement des maladies cardiovasculaires, dont l'hypertension, entraîne un besoin permanent de surveillance des patients Selon le cabinet IHS, le marché des tensiomètres grand public a atteint 838 millions USD en 2013 (soit un dixième du marché global des dispositifs médicaux grand public) et dépassera les 963 MUSD en 2017	Pays développés	<ul style="list-style-type: none"> • Stents, défibrillateurs, stimulateurs... • Appareils de surveillance grand public de type tensiomètres, glucomètres...
Initiatives gouvernementales	Dans le cadre de la maîtrise des dépenses publiques, prise en charge à domicile de pathologies chroniques et graves, pour certaines soignées auparavant à l'hôpital. Amélioration de la qualité des prestations à domicile	Pays développés	Les dispositifs adaptés aux soins à domicile : <ul style="list-style-type: none"> • Consommables, appareils de surveillance • Lits médicalisés • Pompes à insuline...
Progrès médicaux et technologiques	L'innovation est rapide. Les progrès permettent de soigner des maladies qui ne pouvaient être traitées il y a 10 ou 20 ans. Les tendances sont la numérisation et la miniaturisation des systèmes pour l'exploration <i>in vivo</i> , les nanotechnologies, les microsystèmes, les biopuces, la robotique et l'automatisation pour l'exploration <i>in vitro</i>	Pays développés	<ul style="list-style-type: none"> • Dispositifs médicaux implantables : prothèses, valves, implants dentaires... • Imagerie • Instruments de chirurgie...
Evolutions socio-économiques	L'essor économique des pays émergents permet un meilleur accès aux biens et services de santé	Brésil, Mexique, Chine, Corée du Sud...	Tous

Source : Centricity / Direction Générale

Tableau 1. Perspectives du secteur des dispositifs médicaux [9]

Par ailleurs, la France est un acteur mondial reconnu dans ce secteur, avec plus de 1300 entreprises. La majorité des fabricants français de dispositifs médicaux sont des Petites et Moyennes Entreprises (PME), elles sont réparties sur toute la France (cf. Figure 4).



Figure 5. Répartition des entreprises de dispositifs médicaux en France [10]

Dans le TOP 10 des entreprises du DM les plus attractives et leaders majeurs incontournables du DM en France sont :

RAISON SOCIALE	SPÉCIALITÉS	CA monde 2012	Effectif salarié monde
MATÉRIEL OPHTHALMOLOGIQUE ET OPTIQUE			
Essilor International	Verres correcteurs et équipements d'optique ophtalmique	5 Mds€	nd
BBGR	Verres optiques	nd	2 350
Novacel Optical (groupe Essilor)	Verres ophtalmiques et instruments d'optométrie	60 M€	380
DM DE DIAGNOSTIC IN VITRO			
bioMérieux	Solutions de diagnostic : réactifs, instruments et logiciels	1,6 Md€	7 500
Stago	Instrumentation dédiée à l'exploration de l'hémostase et de la thrombose	nd	2 200
APPAREILS MÉDICAUX ÉLECTROMÉCANIQUES			
Trixiell	Détecteurs numériques destinés à la radiologie médicale	186 M€	410
DM À USAGE UNIQUE			
Laboratoires Urgo	Pansements, sparadraps, compresses, bandes...	307 M€	1 686
Vygon	Sets de prélèvement, cathéters, valves...	252 M€	1 770
Tetra Medical	Compresses (en non tissé, en gaze et pansements absorbants), sets de soins, trousse de chirurgie...	47 M€	256
AIDES TECHNIQUES (ORTHOPÉDIE, HANDICAP...)			
Thuasne	Ceintures lombaires médicales, orthèses médicales (genouillères, chevillières...), bas et collants de compression médicale, bandes élastiques de compression...	150 M€	1 600
Proteor	Appareillages orthopédiques sur mesure ou de série	56 M€	510

Source: Comstock

22 - La Filière Santé en région Centre - Tome 2 : l'industrie des dispositifs médicaux

Tableau 2. Classement des entreprises françaises dans le secteur du DM [9]

Cette croissance continue a permis de développer de nombreux dispositifs médicaux en quelque années. Le nombre plus important de DM mis sur le marché a permis de détecter les failles du système juridique tels qu'exposés, par exemple, dans l'affaire des prothèses mammaires PIP, ou encore récemment celle des bandelettes urinaires appelée « Implant File ». L'Union Européenne a par conséquent été obligée de revoir sa réglementation, afin d'assurer la sécurité du patient.

2. Cadre réglementaire

Le cadre réglementaire des dispositifs médicaux est récent. La mise en place d'un système d'homologation est apparue dans le droit français en 1987 [11], et les premières règles régissant les dispositifs médicaux en 1990. Par comparaison, la notion de médicament est apparue dans le droit français en 1941 [12]. Ce décalage dans la prise en compte de ces deux produits de santé, peut s'expliquer par la jeunesse de l'industrie du dispositif médical qui s'est développée grâce aux techniques des autres industries. Tandis que le médicament revendique plusieurs siècles d'existence. [13]

Le cadre juridique du dispositif médical actuel est en plein bouleversement. En effet, les trois directives régissant le secteur du dispositif médical (90/385/CEE, 93/42/CEE, et 98/79/CE) seront abrogées le 26 mai 2020 par les règlements européens relatifs aux dispositifs médicaux 2017/745 et celui relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* 2017/746.

Dans cette partie, nous nous intéresserons uniquement au cadre juridique des dispositifs médicaux, et non à celui des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*. Nous y détaillerons le cadre juridique actuel et ses insuffisances et nous nous demanderons comment le nouveau règlement a-t-il été créé afin d'améliorer le cadre existant.

2.1. L'avant : un cadre juridique souple

La réglementation des dispositifs médicaux est fondée sur le principe de la "Nouvelle Approche". Ce concept qui a vu le jour au milieu des années 1980, est une méthode d'harmonisation des législations des Etats membres, tout en permettant aux entreprises le choix des moyens pour les appliquer. Les directives "Nouvelle Approche" fixent ainsi des exigences essentielles en matière de sécurité, de santé, d'environnement, et de protection de l'utilisateur. La mise sur le marché des produits faisant l'objet des directives "Nouvelle Approche" est sous la responsabilité du fabricant, et sous contrôle d'un organisme notifié. Dans ce cadre, les autorités compétentes interviennent uniquement dans la notification des organismes évaluant les dispositifs.

Le système est complètement différent de celui mis en place pour les médicaments, fondé sur le principe de l'harmonisation détaillée, où le principe fondamental réside dans une autorisation de mise sur le marché par les autorités compétentes.

2.1.1. Les exigences générales

Le premier impératif énoncé par les exigences générales est formulé de la façon suivante : « Les dispositifs doivent être conçus et fabriqués de telle manière que, lorsqu'ils sont utilisés dans les conditions et aux fins prévues, leur utilisation ne compromette pas l'état clinique et la sécurité des patients ni la sécurité et la santé des utilisateurs ou, le cas échéant, d'autres personnes, étant entendu que les risques éventuels liés à leur utilisation constituent des risques acceptables au regard du bienfait apporté au patient et compatibles avec un niveau élevé de protection de la santé et de la sécurité » [14]. Cette exigence essentielle introduit ainsi « la notion centrale de sécurité liée au dispositif médical et l'applique non seulement au patient, mais aussi à toute autre personne impliquée directement ou indirectement dans l'utilisation du dispositif médical » [15]

Il y a là une différence par rapport au régime du médicament pour lequel le fabricant doit démontrer dans son dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché que « le bénéfice lié à l'efficacité l'emporte sur les risques potentiels » [16]. L'autorisation de mise sur le marché sera refusée s'il apparaît que « le rapport bénéfice / risque n'est pas considéré comme favorable » [17]. Le niveau de preuve exigé pour la mise sur le marché semble ainsi plus élevé pour les médicaments.

Les autres exigences générales prévues par les directives relatives aux dispositifs médicaux imposent que ceux-ci atteignent les performances qui leurs sont assignées par le fabricant. Cette exigence signifie que les dispositifs médicaux doivent remplir les fonctions définies par leur fabricant.

Il faut préciser que seule la notion de performance est présente dans les directives et non celle d'efficacité. Cela ne signifie pas pour autant qu'il n'est pas exigé que les dispositifs médicaux soient efficaces mais cette exigence n'est pas explicite, elle se déduit de la définition même du dispositif médical.

Enfin, depuis la directive de 2007, 2007/47/CE, modifiant les directives 90/385/CEE, 93/42/CEE, les exigences générales, comportent la précision selon laquelle « la démonstration de la conformité aux exigences essentielles doit inclure une évaluation clinique » conformément à l'annexe de la directive consacrée à ce sujet [18, 19]. Nous aborderons ce sujet dans la partie II intitulée « Marquage CE ».

2.1.2. Surveillance après commercialisation

La directive 2007/47/CE, impose au fabricant de « mettre en place et de tenir à jour un système de surveillance après-vente incluant les dispositions visées à l'annexe VII. ». L'annexe VII citée, correspond à l'évaluation clinique. Dans cette annexe sont décrites deux méthodes pour obtenir des données cliniques pertinentes sur le dispositif médical. La première est la compilation de la littérature, la seconde est l'investigation clinique. Dans la directive il n'est pas stipulé que le fabricant a l'obligation de mener une investigation clinique, la seule compilation des données de la littérature est suffisante pour l'évaluation clinique du dispositif médical.

2.1.3. Les insuffisances de la « nouvelle approche » pour garantir la sécurité des dispositifs médicaux

Comme dit précédemment, l'industrie du dispositif médical est en constante croissance depuis des années. De plus, nous savons que les dispositifs médicaux se développent à l'aide des technologies des autres industries. La technologie depuis les années n'a de cesse d'évoluer et les dispositifs médicaux suivent cette évolution, nous avons donc maintenant sur le marché des nombreux dispositifs médicaux très différents les uns des autres. Or, le cadre juridique n'a presque pas évolué depuis 1990, seulement une nouvelle directive en 2007.

Une information insuffisante sur les dispositifs médicaux

Pour les utilisateurs, la notice est le seul document accessible comportant des informations sur les caractéristiques et les risques du dispositif médical. Les éléments essentiels du dossier de marquage « CE », tels que la classe du dispositif ou l'évaluation clinique, ne sont pas disponibles. Il n'y a pas de résumé des caractéristiques du dispositif ni de rapport

d'évaluation rendus publics comme il y en a pour le médicament. En effet, pour chaque médicament, outre la notice – qui doit être claire et compréhensible [20] –, les professionnels de santé et les patients ont librement accès, sur le site des autorités compétentes nationales ou de l'Agence européenne des médicaments, à un résumé des caractéristiques du produit (RCP) approuvé par l'autorité compétente et au rapport public d'évaluation.

Une évaluation clinique trop limitée

L'évaluation clinique peut être définie comme l'évaluation et l'analyse des données cliniques relatives à un dispositif médical dans le but de répondre à un objectif de sécurité et/ou performance de ce dispositif [21]. Une des principales critiques de la réglementation des dispositifs médicaux porte justement sur l'évaluation clinique des dispositifs médicaux. Au départ quasiment inexistante, cette évaluation clinique a été renforcée par la directive 2007/47, mais elle reste imparfaite en raison d'un recours important à l'équivalence^x. En effet, la directive 2007/47 clarifie et rend obligatoire l'évaluation clinique dans la démonstration de la conformité aux exigences essentielles. Cependant, dans le domaine des dispositifs médicaux, lors de l'évaluation clinique le recours aux données cliniques relatives à un dispositif médical équivalent est courant. En effet, la plupart des évolutions sont des améliorations de la version précédente du produit et non une innovation. Cependant, une comparaison avec le médicament peut être faite. Préalablement à leur mise sur le marché la bioéquivalence ou biosimilarité des médicaments génériques doit être démontrée aux moyens d'essais cliniques. De tels essais ne sont pas exigés pour les dispositifs médicaux lorsqu'on parle d'équivalence.

Face au constat des insuffisances du cadre juridique des dispositifs médicaux pour garantir efficacement la sécurité de ces produits, la nécessité de modifier le cadre juridique est apparue.

2.2. L'après : un cadre juridique sur mesure

Afin d'améliorer la réglementation européenne des dispositifs médicaux, deux alternatives sont possibles. La première est de s'appuyer sur un cadre juridique existant afin de le transposer aux dispositifs médicaux. La seconde, est de repenser le cadre juridique du dispositif médical en corrigeant ses imperfections.

2.2.1. Le modèle du médicament,

Autorisation de mise sur le marché

En amont de la mise sur le marché d'un médicament d'importantes conditions sont posées par la directive 2001/83. La première d'entre elles est l'autorisation de mise sur le marché. Comme évoqué précédemment, pour être commercialisé un médicament doit être pourvu d'une autorisation de mise sur le marché. Cette autorisation peut être délivrée par l'autorité compétente nationale, ou européenne. Cette notion d'évaluation par une autorité implique un jugement indépendant. Contrairement au dispositif médical, où comme nous le verrons ci-après, l'organisme notifié accordant le marquage CE est choisi par le fabricant [22]. Non seulement un médicament ne peut être mis sur le marché sans autorisation préalable, mais encore toute modification de celui-ci est aussi soumise à autorisation, la notion d'équivalence n'apparaît donc pas dans le domaine du médicament.

À la différence des dispositifs médicaux pour lesquels nous avons vu que les directives se contentaient de poser le principe d'investigations cliniques tout en laissant la possibilité de ne pas en réaliser et sans donner de précisions sur la nature de ces investigations, les médicaments doivent être soumis à des essais cliniques dont les conditions sont encadrées par la directive. [23]

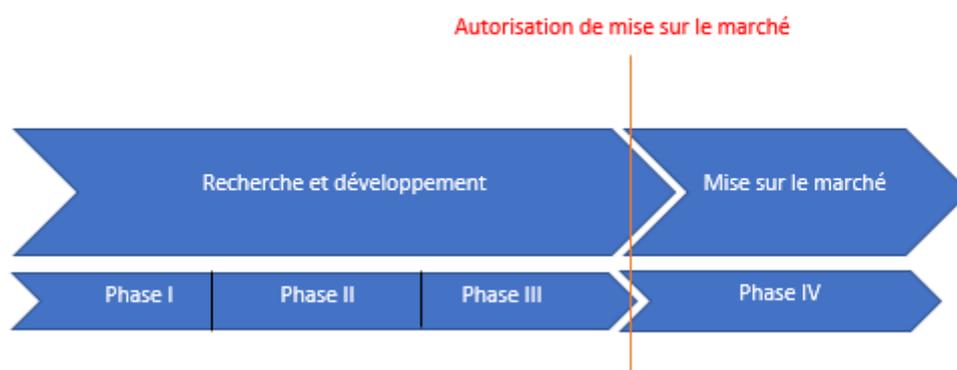


Figure 6. Evaluation clinique dans le développement d'un médicament

Comme on le voit sur la figure 6, l'évaluation clinique du médicament a lieu en amont et en aval de l'autorisation de mise sur le marché

De plus, il est exigé que les essais cliniques soient contrôlés et randomisés. C'est à dire que l'essai soit réalisé sur au moins deux groupes de patients l'un recevant le produit de l'étude, l'autre un médicament ayant déjà prouvé son efficacité, le cas échéant un placebo, et que l'attribution des produits soit aléatoire. Ces essais sont considérés par la communauté scientifique comme rigoureux, et fiables.

Surveillance après commercialisation

En aval de la mise sur le marché d'un médicament, une condition imposée par la directive 2001/83 est la pharmacovigilance. Elle peut se définir comme « une science qui englobe les activités relatives à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables et autres problèmes liés aux médicaments » [24].

Les dispositions en matière de pharmacovigilance impliquent entre autres la mise en place d'un système et d'un plan de gestion des risques.

Les autorités compétentes ont la possibilité de conditionner l'autorisation de mise sur le marché à la réalisation d'études post-commercialisation [25] mais également de les imposer après la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché [26]. Les études peuvent concerner la sécurité ou l'efficacité du médicament.

Ainsi, comme nous l'avons vu, les textes européens régissant les médicaments encadrent tout le cycle de vie de ces produits. Cependant, nous allons comprendre par la suite que cet encadrement, bien qu'il soit rigoureux et efficace, n'est pas transposable aux dispositifs médicaux.

Une réglementation non transposable aux dispositifs médicaux

Tout d'abord, médicaments et dispositifs médicaux sont tous deux qualifiés de produits de santé puisqu'ils ont pour objet de prévenir ou soigner les maladies. Leur différence essentielle, celle qui permet de classer un produit dans l'une ou l'autre catégorie, réside dans leur mode d'action [26]. Alors que les médicaments représentent une catégorie assez homogène de produits, les dispositifs médicaux se caractérisent par leur hétérogénéité [13].

Les médicaments n'ont bien évidemment pas tous les mêmes propriétés thérapeutiques, pharmacologiques et chimiques. Cependant, un antihypertenseur et un neuroleptique ou même un vaccin et une pilule contraceptive ont plus en commun entre eux qu'une lentille intra-oculaire et une pompe à insuline ou une prothèse de hanche et une endoprothèse coronaire (stent), sachant qu'il s'agit de dispositifs médicaux appartenant à la même classe (IIb pour les premiers et III pour les seconds), la différence est encore plus grande entre une canne et un cœur artificiel. L'hétérogénéité des dispositifs médicaux, et donc leur niveau de risque très différent, rend difficile un alignement pur et simple de leur régime juridique sur les règles du médicament. En effet, certaines règles peuvent apparaître pertinentes pour les dispositifs les plus risqués tandis qu'elles s'avèreront disproportionnées pour les autres. De plus, le caractère opérateur-dépendant des dispositifs médicaux, c'est-à-dire que leur effet en partie lié à des facteurs extérieur, en particulier des dispositifs médicaux implantables, rend l'évaluation plus complexe.

2.2.2. Un encadrement revisité s'inspirant des apports du régime initial

Nous venons de constater que la réglementation des médicaments, même si elle fonctionne pour ces produits de santé, ne pouvait être transposée aux dispositifs médicaux. Cependant, comme mentionnée précédemment, une nouvelle réglementation européenne sera appliquée à partir du 26 mai 2020, nous allons le décrire dans cette partie.

La première différence se trouve dans sa forme. En effet, le cadre juridique actuel est composé de trois directives, fixant les objectifs à atteindre par les Etats membres mais leur déléguant le choix des moyens. Les directives doivent être transposées dans la loi nationale de chaque Etat membre, tandis que le nouveau sera composé de deux règlements directement applicables dans les textes nationaux.

De plus, les dispositions du règlement sont plus nombreuses et plus détaillées, ce qui va dans le sens d'une plus grande uniformité entre les législations nationales.

Le nouveau règlement 2017/47, bien que prenant la forme d'un nouveau support, ne rompt pas avec la logique de la "Nouvelle Approche". Sont ainsi conservés les organismes notifiés, les exigences essentielles et le choix offert au fabricant en matière de procédures d'évaluation de la conformité par un organisme notifié.

Le nouveau règlement vise à corriger les imperfections du cadre juridique actuel. En effet, il améliore le contrôle sur les organismes notifiés, et le contrôle par les organismes notifiés. Même si les exigences imposées aux organismes notifiés sont considérablement renforcées afin notamment de garantir une indépendance, et des compétences plus élevées et plus uniformes au niveau de l'Union européenne, le principe d'une relation contractuelle entre le fabricant et l'organisme chargé d'évaluer son produit demeure.

Le nouveau règlement définit des exigences en matière d'évaluation pré-clinique et clinique. De plus, l'organisme notifié a la possibilité d'assortir la certification de conditions ou restrictions particulières, en particulier en ce qui concerne leur suivi. Elle se retrouve à l'article 56 du règlement 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux qui concerne les certificats et dispose que « Les organismes notifiés peuvent imposer à certains groupes de patients des restrictions à la destination d'un dispositif ou exiger des fabricants qu'ils entreprennent des études spécifiques de suivi clinique après commercialisation conformément à l'annexe XIV, partie B.»

Précédemment nous avons relevé un manque d'information sur les dispositifs médicaux, afin d'améliorer ce point une base de données sera mise en place : Eudamed. Elle permettra de faciliter les échanges entre les différentes autorités et la Commission. De plus, une partie sera accessible au public.

Pour finir le nouveau règlement vise à améliorer l'évaluation clinique. Nous avons vu plus haut que les directives issues de la « nouvelle approche » n'étaient pas assez exigeantes en ce qui concerne l'évaluation clinique des dispositifs médicaux. En effet, la directive relative aux dispositifs médicaux et la directive relative aux dispositifs médicaux implantables actifs laissent la possibilité au fabricant de ne pas mener d'investigations cliniques sur son dispositif avant sa mise sur le marché, y compris lorsque ce dispositif relève d'une classe élevée de risque, en démontrant que ce dernier est équivalent à un autre dispositif déjà sur le marché. La preuve de l'équivalence a été appréciée de façon inégale et, dans l'ensemble, de manière souple par les organismes notifiés car les directives ne définissent pas de critères pour apprécier cette équivalence.

Le nouveau règlement relatif aux dispositifs médicaux comporte un chapitre intitulé « Évaluation clinique et investigation clinique ». Dans ce chapitre, on constate que la notion d'équivalence persiste. Cependant les trois critères de l'équivalence (équivalence

technique, équivalence biologique, et équivalence clinique) sont précisément définis, et l'accès aux données relatives au dispositif mentionné doit être démontré. Par ailleurs, concernant les dispositifs médicaux présentant le plus de risque (les dispositifs médicaux implantables et de classe III) une investigation clinique doit être conduite.

Les changements liés à cette réglementation sont nombreux, et impactent toutes les étapes de la vie d'un dispositif médical. Dans le but de clarifier notre propos, le tableau ci-dessous synthétise les principaux changements apportés par la réglementation impactant le service de recherche clinique d'une société fabricant des dispositifs médicaux.

	Directives	Règlement
Evaluation clinique	Compilation de la littérature et/ou investigation clinique	Compilation de la littérature et investigation clinique pré-marquage CE
Surveillance après commercialisation	Matéριοvigilance Mise à jour de la littérature +/- investigations cliniques	Matéριοvigilance Investigations cliniques à moyen et long terme Mise à jour de la littérature
Equivalence	Facilitée Applicable sur des dispositifs médicaux concurrents	Compliquée Applicable sur des dispositifs médicaux appartenant à la même gamme

Tableau 3. Principales différences entre les deux réglementations impactant les industries de dispositifs médicaux

3. L'enjeux des données cliniques

3.1. Le marquage CE :

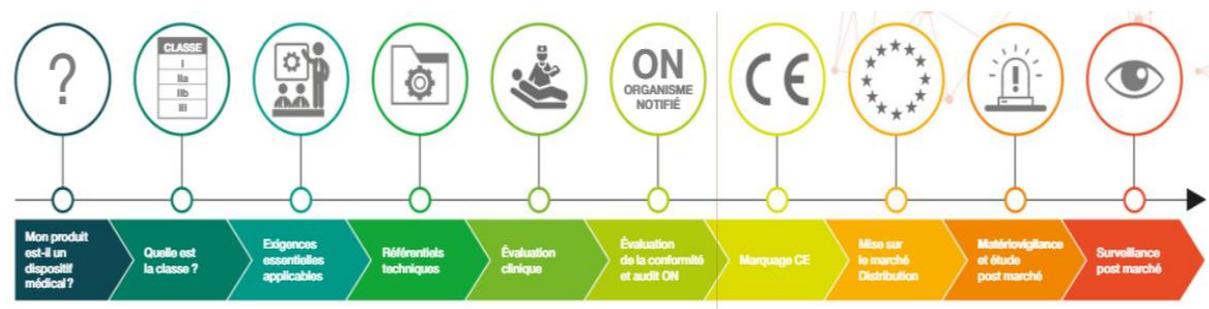


Figure 7. Schéma de la mise sur le marché d'un dispositif médical [28]

La directive européenne 2007/47/CE, a rendu obligatoire l'obtention du marquage CE pour la mise sur le marché d'un produit. L'apposition du marquage CE à un dispositif médical signifie que ce dernier est conforme aux exigences essentielles en matière de sécurité et de performances qui lui sont applicables, compte tenu de sa destination. Cependant cette conformité est valable pour une durée maximale de cinq ans, ainsi pour est maintenu sur le marché le marquage CE d'un dispositif médical doit être renouvelé, c'est-à-dire que son dossier est réévalué.

L'évaluation de la conformité est réalisée par un organisme notifié choisi par le fabricant (à l'exception de certains DM de classe I où cette responsabilité est reportée sur le fabricant). [29]

Les procédures de certification dépendent de la classe de risque des dispositifs médicaux. Elles comprennent une évaluation du dossier technique et du système de management de la qualité.

Une fois le certificat de conformité CE obtenu, les fabricants peuvent établir la déclaration de conformité et apposer le marquage CE sur le dispositif médical évalué. Les DM peuvent être mis sur le marché européen uniquement si le marquage CE a été apposé.

3.1.1. Exigences cliniques pour le marquage CE

Le règlement 2017/745 renforce les exigences de l'évaluation clinique. Elle comprend notamment la phase de collecte des données cliniques déjà disponibles dans la littérature mais également la mise en place d'investigations cliniques.

Le règlement 2017/745 ne permet désormais, dans un nombre restreint de situations, de faire appel à la notion « d'équivalence ». Cette notion utilisée jusqu'à lors permettait de se baser sur les données cliniques concurrentielles afin d'obtenir le marquage CE. Pour justifier cette équivalence, les indications, la technique opératoire et les matériaux des DM concurrents devaient être similaires. [30]

► Évaluation clinique

“La démonstration de la conformité aux exigences essentielles doit inclure une évaluation clinique” Directive 2007/47/CEE, Annexe I - 5bis.

L'évaluation clinique permet l'évaluation de la sécurité et de la performance du dispositif, et détermine ainsi le ratio bénéfice/risque pour le patient. Les objectifs de cette évaluation sont de vérifier, dans des conditions normales d'utilisation, que les performances du dispositif correspondent à celles revendiquées, de déterminer les éventuels effets secondaires indésirables et d'évaluer leurs risques. Dans ce but l'évaluation clinique du DM doit suivre une procédure définie et méthodologiquement fondée sur une évaluation critique des publications scientifiques pertinentes, des résultats de toutes les investigations cliniques disponibles ainsi que la prise en compte des alternatives actuellement disponibles.

De plus, le règlement 2017/745 exige du fabricant un plan de surveillance après commercialisation afin de permettre l'actualisation des connaissances sur le DM, tout au long du cycle de vie de celui-ci. Ce plan de surveillance doit notamment intégrer un suivi clinique après commercialisation. Le suivi clinique après commercialisation est processus de collecte des données et de mise à jour de l'évaluation clinique. Cette mise à jour périodique permettra au fabricant de réaliser des collectes de données répondant aux points sensibles détectés dans l'évaluation.

► Investigation clinique

Le règlement 2017/745 précise que, dans le cas des dispositifs implantables et des dispositifs de classe III, des investigations cliniques (IC) doivent être conduites, sauf si les trois critères suivants sont respectés :

- le dispositif a été conçu en modifiant un dispositif déjà commercialisé par le même fabricant;

- l'équivalence avec ce dispositif est démontrée et approuvée par l'Organisme Notifié (ON) ;
- l'évaluation clinique du dispositif actuellement commercialisé suffit à démontrer la conformité du dispositif modifié avec les exigences pertinentes en matière de sécurité et de performance.

En dehors de ce cas, l'investigation clinique vient en complément de l'évaluation clinique.

3.1.2. Résumé des caractéristiques des dispositifs

En France, depuis le 1er juillet 2017¹², les fabricants ou les mandataires de DM implantables et de DM de classe III - à l'exception des DM sur mesure - doivent transmettre, à l'ANSM, un résumé des caractéristiques du produit (RCP). Les informations à renseigner dans le résumé des caractéristiques du dispositif concernent l'identification, l'utilisation du produit, ainsi que les caractéristiques de sécurité et de performance clinique du produit. Ce résumé est destiné à l'utilisateur et au patient dudit dispositif.

Ci-dessous un schéma résumant l'évaluation de la conformité d'un dispositif médical par l'organisme notifié en vue d'obtenir le marquage CE (cf. Figure 6)

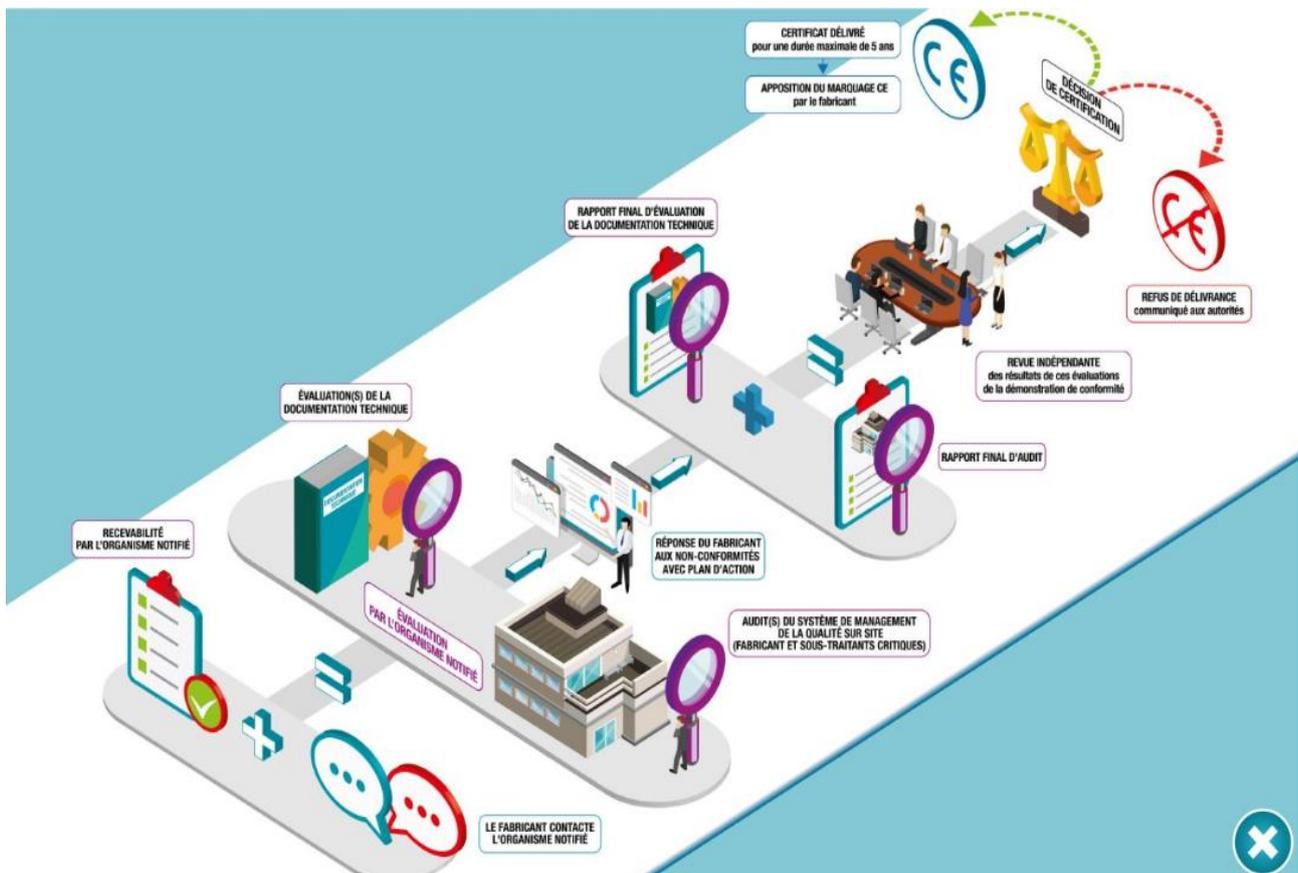


Figure 8. Schéma de l'évaluation de la conformité d'un dispositif médical [30]

3.2. Le remboursement du dispositif médical

Après l'obtention du marquage CE, le dispositif médical peut être mis sur le marché. Cependant, la prise en charge financière du dispositif médical permet sa commercialisation. Les données cliniques interviennent également dans le processus de demande de prise en charge du dispositif médical.

Il existe différentes modalités de prise en charge des dispositifs médicaux. Ces modalités dépendent de l'utilisation du dispositif (liée à un acte, individuelle), et de la localisation de l'acte (établissement de santé, hors hospitalisation).

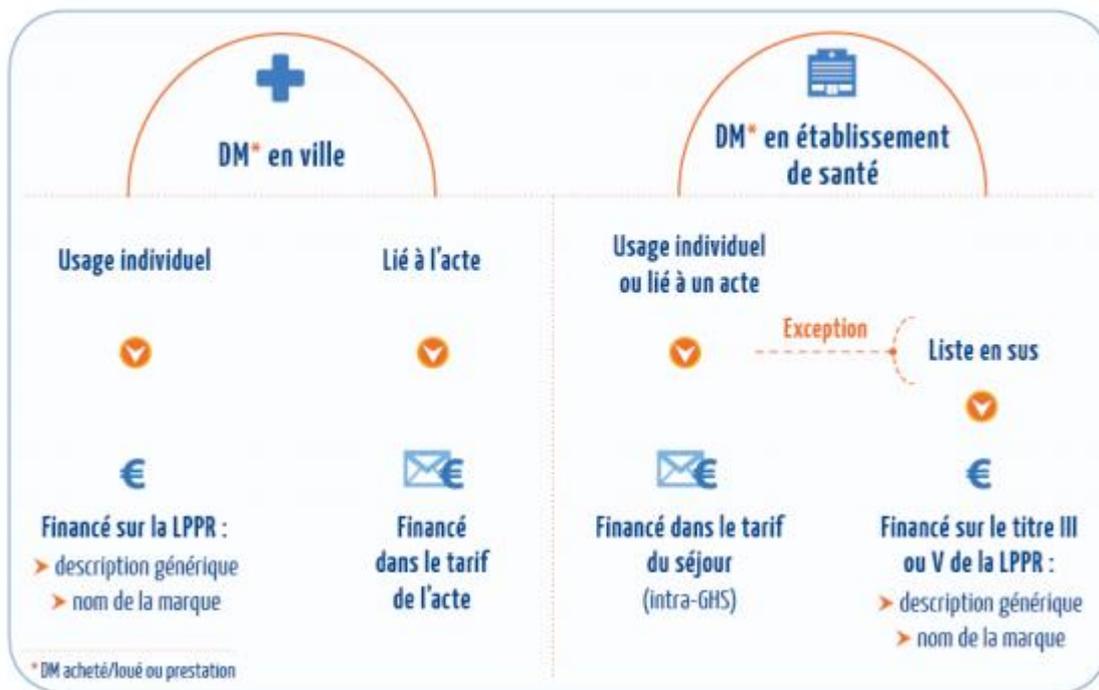


Figure 9. Mode de prise en charge des dispositifs médicaux [29]

3.2.1. Financement par groupe homogène de séjour (GHS)

Ce mode de prise en charge concerne uniquement les établissements de santé.

De manière générale, une pathologie correspond à un groupe homogène de séjour, donc à une tarification. Pour une même affection, la facturation sera constante quelque soit la durée du séjour (exception faite d'une prolongation suite à une complication).

3.2.2. Financement par liste des produits et prestations remboursables (LPPR)

Cette liste permet le financement des dispositifs médicaux à usage individuels en ville et quelques dispositifs médicaux utilisés dans les établissements de santé.

Les demandes financements par LPPR ou par GHS sont en partie évaluées par la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs médicaux et Technologies de Santé (CNEDiMETS). Cet organe de la HAS évalue le dossier médico-technique du dispositif médical, en vue de son remboursement par l'Assurance Maladie. L'avis de la Commission

porte notamment sur l'appréciation du service attendu et son amélioration. L'appréciation se fonde sur les données cliniques disponibles au moment du dépôt du dossier.

Dans son avis, la Commission peut également préciser les études complémentaires qui seront nécessaires au renouvellement.

3.2.3. Financement dans le cadre d'un acte professionnel

Ce financement concerne les dispositifs médicaux à usage individuel utilisés exclusivement pour la réalisation d'un acte par des professionnel de santé.

3.2.4. Forfait innovation

Le forfait innovation permet la prise en charge d'un dispositif médical durant une étude clinique, lorsque ce dernier n'est pas mis sur le marché.

Le remboursement d'un dispositif médical conditionne sa mise sur le marché par le fabricant. En effet, il impacte notamment le prix de vente de ce dispositif. Lors du développement d'un nouveau dispositif médical la question du remboursement est évoquée, si celui-ci ne peut être remboursé, alors sa mise sur le marché dans le pays concerné peut être annulée, cela est dû à la difficulté de vendre un produit non remboursé.

3.3. Communication scientifique

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.

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 citations 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 (impact factor).

Les publications réalisées au cours de la vie du produit s'additionnent à la littérature scientifique existante présente dans le dossier de marquage CE.

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.

Les données de l'étude sont également utilisées à des fins de promotion du produit afin 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

4. Avenir du DM

Comme nous l'avons vu dans la seconde partie, le cadre réglementaire des dispositifs médicaux a récemment évolué en empruntant des idées à un cadre réglementaire plus ancien, celui du médicament. Nous avons vu, que les spécificités des ces deux catégories de produits de santé rendaient les cadres non transposables. Dans cette partie, nous verrons comment adapter une entreprise fabricant des dispositifs médicaux implantables à cette nouvelle réglementation.

4.1. Mise en application du règlement 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux



Figure 10. Dates de mise en application du règlement 2017/745 [31]

Ci-dessus le calendrier des dates buttoir de la mise en application du règlement 2017/745. A partir de celui-ci a été mis en place un plan d'action afin que tous les dispositifs médicaux fabriqués par Cousin Biotech soient conformes au règlement le 26 mai 2024, date à laquelle tous les certificats de marquage CE non issues du règlement 2017/745 seront caduques.

La problématique actuelle des fabricants de dispositifs médicaux concerne les organismes notifiés. En effet, pour évaluer et certifier les dispositifs médicaux sous le règlement 2017/745 appelé Medical Device Reglement (MDR) les organismes notifiés doivent être accrédités MDR. Or, à ce jour seulement deux organismes notifiés sont accrédités MDR, contre soixante en activité actuellement. Ce ratio implique une augmentation significative du nombre de dossier de certification à évaluer par ces deux organismes notifiés, et par conséquent un délai de certification plus long pour les fabricants. Or, sans certificat les dispositifs médicaux ne peuvent être vendus.

De plus, le règlement 2017/745 renforce les exigences en matière d'évaluation clinique [32], le nombre d'études cliniques à mener va considérablement augmenter dans le but d'obtenir des données à court, moyen et long terme sur tous les dispositifs médicaux. Afin d'amortir cette augmentation exponentielle, et au vu des délais réglementaires fixé, et du manque d'organismes notifiés accrédités MDR, la stratégie choisie est de sécuriser et maintenir les certificats obtenus sous les directives le plus longtemps possible, à savoir au plus tard le 26 mai 2024 (cf. calendrier). En parallèle de ce maintien, le service clinique a pour objectif de collecter des données cliniques sur les dispositifs médicaux en vue de leur renouvellement sous le règlement 2017/745 en 2024.

4.2. Collecte des données cliniques

Le règlement impose pour la certification CE initiale au fabricant du dispositif médical d'avoir des données cliniques issue d'une investigation. En effet, l'application du nouveau règlement rendra quasiment impossible l'équivalence entre les produits. Cette règle prenant effet le 26 mai 2020, désormais, pour chaque nouveau dispositif, il est donc nécessaire d'organiser une étude clinique pré-marquage CE.

Le nouveau règlement impose également aux fabricants de dispositifs médicaux un suivi après commercialisation important, permettant d'obtenir des données cliniques à moyen et long terme pour tous les dispositifs médicaux.

4.2.1. Stratégie à court terme

Dans le cas de Cousin Biotech, plusieurs stratégies sont développées pour répondre à cette problématique. Dans un premier temps, des études prospectives^{ix} observationnelles^{ix} sont lancées sur les dispositifs médicaux ayant déjà obtenus le marquage CE. Ces études permettront d'évaluer la sécurité et la performance des dispositifs médicaux à moyen terme avec un suivi en moyenne de 2 ans des patients. En parallèle de ces études prospectives, Cousin Biotech organise des études rétrospectives^{ix} sur ses produits plus anciens. Ces études permettront d'avoir un recul à long terme, en moyenne 10 ans, sur la bio-intégration^{ix} du dispositif médical implanté.

La durée minimale des études prospectives est de quatre ans de la phase de préparation à la rédaction du rapport d'étude.

De plus, les études ainsi menées n'ont pas un poids scientifique important. Nous avons vu plus haut la spécificité opérateur-dépendant des dispositifs médicaux, or dans ces études, les chirurgiens participants sont souvent des chirurgiens posant le dispositif médical à l'étude. La courbe d'apprentissage liée la technique opératoire n'apparaît donc pas dans les résultats de l'étude. On peut donc se questionner sur la viabilité de l'échantillon à l'étude.

Ces deux solutions de collecte des données cliniques sont des stratégies à court terme, puisqu'elles sont chronophages pour les équipes de recherche clinique. En effet, les délais entre la préparation de l'étude et l'obtention des résultats est long, par rapport à la qualité scientifique des données collectées.

4.2.2. Les registres

Au vu des délais d'obtention de données clinique, et de leur faible poids scientifique une solution apparaît comme la plus adaptée : le registre.

Cette solution se développe actuellement de différents pays de l'Union Européenne, comme la France, l'Allemagne, le Danemark etc. Les registres sont créés par des sociétés savantes, regroupant des chirurgiens d'une même spécialité. Par exemple, le Club Hernie en France, association de chirurgiens viscéraux avec laquelle la société Cousin Biotech travaille,

regroupe environ 50 chirurgiens viscéraux français, représentant environ 3000 chirurgies de réparation de hernies par an.

Les registres sont des bases de données, où les chirurgiens saisissent les données du dossier médical du patient opéré, ils y saisissent également les données concernant l'implant utilisé. L'objectif de ces registres est de faire un état des lieux des techniques et implants utilisés, afin d'établir la meilleure prise en charge du patient possible.

L'intérêt de ces registres pour les fabricants de dispositifs médicaux est l'accès à grande échelle aux données cliniques de ses dispositifs. Une étude comprenant une cinquantaine de chirurgiens est difficile à mettre en place, or c'est simplifié par le registre. De plus, la convention établit pour la cessation des données peut inclure l'accès aux données globales des concurrents, donc la possibilité de faire une étude statistique sur un produit versus les concurrents.

Cependant, les données collectées sont des données de soins courants, elles peuvent ne pas correspondre aux besoins spécifiques du fabricant. Un second aspect à ne pas négliger, les données n'étant pas collectées dans le cadre d'une étude, le fabricant n'a aucun pouvoir sur le monitoring des centres.

4.2.3. Essais cliniques

Les registres constituent un moyen de collecter des données cliniques en grande quantité, cependant des essais cliniques rigoureux et ayant un poids scientifique important doivent encore être menés par les fabricants de dispositifs médicaux.

Les essais cliniques ayant un poids scientifique important sont les études comparatives et randomisées. Elles permettent d'assurer l'efficacité d'un dispositif médical par rapport à un produit concurrent, ou un placebo dans le cas où la pathologie n'a pas de traitement. La randomisation permet d'éliminer le biais induit par la spécificité opérateur-dépendant des dispositifs médicaux, en effet, les patients sont attribués aléatoirement dans les deux groupes.

4.3. Impact organisationnel

Comme nous l'avons vu précédemment, le nouveau règlement a un fort impact sur la collecte de données cliniques. Il sera donc nécessaire aux industries fabricants des dispositifs médicaux d'investir dans un service de recherche clinique. Ce service devra être en lien avec tous les autres services de l'entreprise. En effet, la nécessité de posséder des données cliniques issues d'investigation pour l'évaluation du dispositif par l'organisme notifié implique une intégration de la recherche clinique dans le processus de développement des dispositifs médicaux.

De plus, l'élévation du niveau d'exigences de l'évaluation clinique pour l'obtention du marquage CE, nécessitera une coordination des services cliniques et réglementaires, afin de mener des études cliniques répondant au besoin spécifique de chaque dossier de marquage CE, à la fois pour le dépôt initial, mais également à chaque renouvellement.

A terme, le service de recherche clinique aura un rôle transversal au sein de l'entreprise, son activité sera coordonnée avec tous les services de l'entreprise.

4.4. Impact sur l'industrie des dispositifs médicaux

Le nouveau règlement impose une importante collecte de données cliniques afin que les dispositifs médicaux déjà marqués CE puissent continuer à être mis sur le marché. Cette collecte aura un coût financier élevé pour les entreprises, par exemple, le budget des essais cliniques a doublé entre 2018 et 2019 dans le but de satisfaire les exigences essentielles lors du renouvellement du marquage CE en 2024. Cette hausse du budget par entreprise a un impact sur l'industrie des dispositifs médicaux, en effet, la majorité des entreprises en France sont des Petites et Moyennes Entreprises (PME), pour celles-ci la hausse du budget nécessaire aux essais cliniques peut être un frein au maintien sur le marché de produit. Dans le cas de Cousin Biotech, il a été décidé d'arrêter la production de certaines gammes de produit après l'expiration de leur marquage CE obtenu sous le régime des directives européennes.

Le renforcement des exigences essentielles pour l'obtention du marquage CE, ainsi que l'investigation clinique obligatoire avant la mise sur le marché augmentent la durée de

développement d'un dispositif médical. Au début de cette industrie, les équipes de recherche et développement pouvaient mettre sur le marché un produit en un an. Actuellement, le délai de mise sur le marché d'un produit se situe entre cinq et dix ans, ce délai devrait encore augmenter, se rapprochant ainsi du temps de développement d'un médicament. L'augmentation du temps de développement d'un dispositif médical réduit considérablement le nombre de nouveautés dans le domaine du dispositif médical, et par conséquent les avancées technologiques dans le soin sont ralenties.

Conclusion

L'industrie du dispositif médical est en pleine croissance. Ce marché grandissant est lié à l'évolution des technologies, il favorise la diversification des dispositifs médicaux. Cette hétérogénéité des produits au sein de cette famille de produits de santé complexifie la mise en place d'une réglementation adaptée. En effet, la réglementation actuelle est insuffisante sur de nombreux points, et la sécurité du patient en pâtit, il y a une nécessité de la modifier afin de garantir la qualité des dispositifs médicaux mis sur le marché dans le but d'améliorer la sécurité du patient.

L'association fréquente de l'industrie des dispositifs médicaux avec celle du médicament a permis d'apporter des idées d'amélioration du cadre juridique, et d'élever le niveau réglementaire de la mise sur le marché des dispositifs médicaux. Ainsi, la nouvelle réglementation, qui entrera en application le 26 mai 2020, est plus exigeante que la précédente, même si elle n'est pas aussi rigoureuse que celle applicable à l'industrie du médicament.

La nouvelle réglementation impose aux industries fabriquant des dispositifs médicaux de collecter des données cliniques tout au long de la vie du produit. Ce changement a un impact organisationnel sur les entreprises : en effet, le service de recherche clinique devra se coordonner avec les services de recherche et développement, et réglementaire, afin de mener les études adaptées aux besoins à chaque moment (prémarquage, post-marquage). Cette hausse d'activité est donc un vrai challenge pour les entreprises du DM qui devront continuer à améliorer et renforcer leur stratégie clinique si elles souhaitent être toujours aussi performantes et attractives tout en réussissant à bien se positionner sur un marché économique du DM de plus en plus important et complexe dans une population européenne de plus en plus vieillissante.

Des ajustements de la réglementation seront probablement à mettre en place après l'application de la nouvelle réglementation européenne. Ces modifications pourront être importées de la réglementation pharmaceutique, ou de la réglementation des Etats-Unis en matière de dispositifs médicaux. Cette dernière, plus exigeante que la réglementation européenne pourrait être un modèle pour les futures modifications.

Bibliographie

- [1] Comité économique social et environnemental (2015). La place des dispositifs médicaux dans la stratégie nationale de santé. [En ligne] Disponible à l'adresse : https://www.lecese.fr/sites/default/files/pdf/Avis/2015/2015_03_dispositifs_medicaux.pdf.
- [2] Règlement 2017/745, *Article 2, paragraphe 1*, 5 avril 2017.
- [3] Pole-medical.com. (2019). Le marché français des dispositifs médicaux. [En ligne] Accessible à l'adresse : <http://www.pole-medical.com/dm.html> [Visité le 4 juillet 2019].
- [4] MedTech France, « Les Technologies médicales », 2014. [En ligne]. Disponible à l'adresse : <http://medtechinfrance.fr/les-technologies-medicales>.
- [5] Région Centre, « La filière santé en région centre, Tome 2 : l'industrie des dispositifs médicaux », octobre 2014.
- [6] PIPAME, « Dispositifs médicaux : diagnostic et potentialités de développement de la filière française dans la concurrence internationale », juin 2011. [En ligne]. Disponible à l'adresse : https://www.entreprises.gouv.fr/files/files/directions_services/etudes-et-statistiques/prospective/dispositifs-medicaux/etude-dispositifs-medicaux.pdf
- [7] Statista, (2019). 20 premières sociétés sur la base des parts du marché mondial du chiffre d'affaire de la technologie médicale en 2014 et en 2020. [En ligne] Disponible à l'adresse : <https://fr.statista.com/statistiques/574528/technologie-medicales---20-premieres-entreprises-dans-le-monde-en-termes-de-parts-de-marche--et-2020/>
- [8] Statista. (2019). Croissance mondiale des technologies médicales 2010-2022 | Statista. [En ligne] Disponible à l'adresse : <https://fr.statista.com/statistiques/574529/croissance-totale-mondiale-des-technologies-medicales-par-annee-2008-2020/> [Visité le 20 juin 2019]
- [9]
- [10] SNITEM, « Panorama de la filière des dispositifs médicaux en France en 2017 », 2017 [En ligne]. Disponible à l'adresse : <https://fr.calameo.com/read/0006105427ab3c35adc8b>

- [11] Loi n° 87-575 du 24 juillet 1987 relative aux établissements d'hospitalisation et à l'équipement sanitaire, JORF du 25/07/1987 et arrêté du 4 février 1991 fixant la liste des produits et appareils soumis à homologation, JORF du 08/02/1991.
- [12] Loi du 11 septembre 1941 relative à l'exercice de la médecine, JORF du 20/09/1941, modifiée par l'ordonnance n° 59-250 du 4 février 1959 relative à la réforme du régime de la fabrication des produits pharmaceutiques et à diverses modifications du code de la santé publique, JORF du 08/02/1959.
- [13] Audry A., Ghislain J-C., 2009. « Le dispositif médical, Chapitre I : L'histoire du dispositif médical et de son environnement réglementaire ». [En ligne]. Disponible à l'adresse : <https://www.cairn.info/le-dispositif-medical--9782130573937-page-9.htm#>
- [14] Directive 93/42/CEE, *Annexe 1, paragraphe 1*, 14 juin 1993
- [15] TARABAH Fouad, « La réglementation européenne des dispositifs médicaux : approche historique et technique », AFNOR, 2008
- [16] Directive 2001/83/CE, *Article 1*, 6 novembre 2001
- [17] Directive 2001/83/CE, *Article 26*, 6 novembre 2001
- [18] Directive 90/385/CEE, *Annexe 7*, 20 juin 1990
- [19] Directive 93/42/CEE, *Annexe 10*, 14 juin 1993
- [20] Directive 2001/83/CE, *Article 59, paragraphe 3*, 6 novembre 2001
- [21] Commission Européenne. « Clinical evaluation: a guide for manufacturers and notified bodies ». Décembre 2009.
- [22] MEDHI Rostane. « Ordre juridique de l'Union européenne - Effet direct ». Jurisclasseur Europe Traité, Fasc. 195. Février 2013
- [23] Directive 2001/83/CE, *Annexe 1*, 6 novembre 2001
- [24] Organisation mondiale de la santé. « The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products ». 2002

[25] Directive 2001/83/CE, *Article 21bis*, 6 novembre 2001

[26] Directive 2001/83/CE, *Article 22bis*, 6 novembre 2001

[27] CJUE, 10 juillet 2014, procédures pénales c/ Markus D. et G., aff. C-358/13 et C-181/14

[28] SNITEM. « Le secteur des dispositifs médicaux ». 2018. [En ligne] Disponible à l'adresse : <https://fr.calameo.com/read/0006105423defc68e433c>

[29] HAS. « Parcours du dispositif médical en France : guide pratique ». Novembre 2017

[30] SNITEM. « Parcours du DM pour sa mise sur le marché ». 2019 [En ligne] Disponible à l'adresse : <https://www.snitem.fr/le-snitem-en-action/les-publications/parcours-du-dm-pour-sa-mise-sur-le-marche>

[31] QDB. « Market introduction of new medical devices: submit under MDD or MDR? ». 2019 [En ligne] Disponible à l'adresse : <https://qbd.eu/medical-devices/market-introduction-new-medical-devices-mdd-or-mdr/>

[32] SNITEM. « Recherche clinique dans le dispositif médical ». 2019 [En ligne] Disponible à l'adresse : <https://www.snitem.fr/le-snitem-en-action/les-publications/recherche-clinique-et-dm>

Stratégie d'un service de recherche clinique au sein d'une industrie de dispositifs médicaux : Exemple de Cousin Biotech

De l'exosquelette au pansement en passant par les implants, lits médicalisés, ou appareils de radiologie, la notion de **dispositif médical** recouvre un ensemble hétérogène de produits. La **réglementation européenne** des dispositifs médicaux est apparue dans les années 1990. Depuis, la croissance continue de ce secteur a montré les insuffisances de ce cadre juridique notamment en matière d'information, et d'évaluation clinique. Pour renforcer la sécurité des dispositifs médicaux, la Commission Européenne a rédigé un nouveau cadre juridique applicable en mai 2020, dans lequel les exigences en matière de **données cliniques** sont considérablement durcies.

Ce mémoire s'intéresse à l'impact de ce nouveau règlement sur les fabricants de dispositifs médicaux, et plus particulièrement, l'impact de la collecte continue de données cliniques. Il décrit les changements apportés par la nouvelle réglementation, et les enjeux de la collecte des données cliniques. Enfin, il expose des moyens pour appliquer la nouvelle réglementation.

Mots clés : **dispositif médical, réglementation européenne, données cliniques**

Strategy of a Clinical Research Department within a Medical Device Industry: Example of Cousin Biotech

From the exoskeleton to the dressing through the implants, medical beds, or radiology devices, the concept of **medical device** covers a heterogeneous set of products. The **European regulation** of medical devices appeared in the 1990s. Since then, the continuous growth of this sector has shown the inadequacies of this legal framework notably in terms of information, and clinical evaluation. To strengthen the safety of medical devices, the European Commission has drafted a new legal framework that will be applicable in May 2020, in which the requirements for **clinical data** are considerably tightened.

This thesis focuses on the impact of this new regulation on medical device manufacturers, and more specifically, the impact of the ongoing collection of clinical data. It describes the changes brought by the new regulations, and the challenges of collecting clinical data. Finally, it sets out ways to apply the new regulations.

Key words: **medical device, European regulation, clinical data**