

UNIVERSITÉ DE NANTES

UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

ANNÉE 2022

N° 2020*-184

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Julia Million

Présentée et soutenue publiquement le 30 septembre 2022

Nouvelle réglementation des dispositifs médicaux :
conséquences sur les investigations cliniques

Président : M Johann Clouet, Professeur des universités Praticien Hospitalier, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

Directeur de thèse : M Jean-Marie Bard, Professeur des universités Praticien Hospitalier, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

Membres du jury : Mme Eva Briand, Attachée de recherche clinique, Nantes

Table des matières

Remerciements	4
Liste des abréviations	6
Liste des figures	8
Liste des tableaux	8
Liste des annexes	9
Introduction	10
PARTIE I : LE REGLEMENT EUROPEEN MDR 2017/745	12
1. Les dispositifs médicaux	12
1.1. Définitions	12
1.2. Quelques chiffres	17
1.3. Le marquage CE	19
1.4. Le remboursement	20
1.5. La surveillance après commercialisation	21
2. Les changements du règlement européen	22
2.1. Remplacement de la Directive 93/42/CEE	22
2.2. Une nouvelle définition	25
2.3. Une reclassification	27
2.4. Les organismes notifiés	29
2.5. Le fabricant	32
2.6. Le distributeur	34
2.6. Le système de vigilance	35
1.7. Le système de management de la qualité	37
2.8. EUDAMED	38
3. Les difficultés du règlement européen	38
3.1. Les ressources humaines	38
3.2. Les coûts	39
3.3. L'harmonisation	39
3.4. Les délais	40
3.5. L'interprétation	40
3.6. L'approvisionnement	41

3.7. Les conséquences	41
3.8. Les solutions proposées	41
PARTIE II : LES INVESTIGATIONS CLINIQUES	43
1. Généralités	43
1.1. Définitions	43
1.2. Les acteurs	44
2. La réglementation des investigations cliniques	46
2.1. Le règlement européen 2017/745	46
2.2. La réglementation éthique	48
2.2.1. Le code de Nuremberg	48
2.2.2. La déclaration d'Helsinki	49
2.2.3. La déclaration de Manille	49
2.3. L'environnement normatif	50
2.3.1. Les Bonnes Pratiques Cliniques	50
2.3.2. La norme ISO 14155 : 2020	50
2.3.3. Les guides MDCG	51
3. La recherche clinique sur les dispositifs médicaux dans le cadre européen	52
3.1. Les autorités compétentes	53
3.2. Les comités d'éthique	55
4. La recherche clinique sur les dispositifs médicaux dans le cadre français	59
4.1. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)	60
4.2. Le Comité de Protection des Personnes (CPP)	64
4.3. L'attractivité	67
CONCLUSION	71
ANNEXES	73
Bibliographie	76

Remerciements

Je tiens à remercier ma mère pour son amour inconditionnel envers ses enfants. La réussite de mes études est en partie grâce à toi. Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir encouragé dès la PACES, et ce malgré mes humeurs parfois difficiles. Je t'aime.

Je remercie mon père, pour son amour, son humour et sa bonne humeur. Merci d'avoir été là pour moi au quotidien ce qui m'a permis de réussir chaque année dans de bonnes conditions. Je t'aime.

Je tiens à remercier mes grands-parents d'être aussi géniaux et de m'avoir soutenu durant toutes ces années. J'espère vous avoir rendue fière.

Je remercie également mon frère qui a été mon exemple étant petite. Malgré nos chemins différents aujourd'hui, l'amour fraternel est présent.

Je remercie Marc, la personne qui m'a fait découvrir ce qu'est le véritable amour. Merci pour tout ce que tu fais pour moi au quotidien. Merci d'être qui tu es. Je t'aime.

Merci à ma binôme Solène pour son aide et sa bienveillance qu'elle m'a apportés au fil des années mais surtout pour tous ses moments de rire en cours ou en TP. Je remercie également l'ensemble de notre groupe d'amis de la faculté (Maryam, Maïté, Louise B, Louise C, Marie-Sara, Camille, Etienne, Arthur). Merci pour ces années à vos côtés, pour tous ces souvenirs qui ont rendu nos études meilleures.

Je remercie Pharma'libre, une expérience unique avec des personnes exceptionnelles qui restera gravé à vie dans ma mémoire. Merci à Laure, Célia, Valentin, Jasmine et Margot.

Je tiens à remercier mes amis qui sont là depuis des années et qui le resteront (Miguel, Sarah, Kévin, Damien, Erwan...). Merci d'être des personnes sur qui l'on peut compter, toujours sous la joie et la bonne humeur.

Je remercie Monsieur Bard de m'avoir encadré durant cette thèse ainsi que pour votre écoute et vos conseils. Je tenais également à vous remercier de m'avoir permis de partir aux Etats-Unis pour mon stage de de 5^{ème} année.

Merci à Monsieur Clouet d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

Merci à Eva Briand d'être présente en tant que jury de ma thèse. Je tenais à te remercier pour ta confiance et ta gentillesse apportées durant ces quelques mois passés chez LNA santé.

Enfin, je remercie la start-up UroMems de m'avoir ouvert au monde des dispositifs médicaux.

Liste des abréviations

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

ARC : Attaché de Recherche Clinique

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

CEPS : Comité Économique des Produits de Santé

CER : Rapport d'Évaluation Clinique

CNEDiM : Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CPP : Comité de Protection des Personnes

CV : Curriculum Vitæ

DM : Dispositif Médical

HAS : Haute Autorité de Santé

IUD : Identifiant Unique du Dispositif

LEEM : Les Entreprises du Médicament

LPPR : Liste des Produits et Prestations Remboursables

MDCG : Medical Device Coordination Group

MDD : Medical Device Directives

MDR : Medical Device Regulation

ON : Organisme Notifié

PMCF : Post-Market Clinical Follow-up

PME : Petite et Moyenne Entreprise

PSUR : Periodic Safety Update Report

R&D : Recherche et Développement

RCSPC : Résumé des Caractéristiques de Sécurité et des Performances Cliniques

RGPD : Règlement Général de Protection des Données

RIPH : Recherche Impliquant la Personne Humaine

SAC : Surveillance Après Commercialisation

SCAC : Suivi Clinique Après Commercialisation

SMQ : Système Management de la Qualité

SNITEM : Syndicat National de l'Industrie des Technologies Médicales

TEC : Technicien d'Étude Clinique

UE : Union Européenne

UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

Liste des figures

Figure 1 : Nombre de personnes employées dans l'industrie technologique médical pour 10 000 habitants en 2020	17
Figure 2 : Marché européen des dispositifs médicaux par pays en 2020.....	18
Figure 3 : Taux de croissance du marché européen des dispositifs médicaux	19
Figure 4 : Marquage CE.....	20
Figure 5 : Cycle de vie du dispositif médical.....	22
Figure 6 : Chronologie de mise en œuvre du règlement	24
Figure 7 : Exemple de changements de classification.....	29
Figure 8 : Certification des classes de dispositifs médicaux.....	31
Figure 9 : Acteurs d'étude clinique.....	46
Figure 10 : Répartition des études cliniques de DM par domaine thérapeutique en 2020	62
Figure 11 : Décisions de validation des dossiers de DM entre le 26 mai 2021 et le 28 février 2022	63
Figure 12 : Délais des CPP spécifiques aux DM	66
Figure 13 : Nombre d'études cliniques en 2021	68
Figure 14 : Pourcentage du nombre d'essais cliniques en Europe en 2021.....	69

Liste des tableaux

Tableau 1 : Exemples de dispositifs médicaux en fonction des classes.....	15
Tableau 2 : Définitions du dispositif médical.....	25
Tableau 3 : Nouvelles règles de classification	28
Tableau 4 : Organismes notifiés	30
Tableau 5 : Guides MDCG relatif aux investigations cliniques et l'évaluation	52
Tableau 6 : Liste des autorités compétentes de l'UE.....	54
Tableau 7 : Membres des comités éthique	56
Tableau 8 : Nombre de comités d'éthique et compétences.....	57
Tableau 9 : Nombre et fréquence des dossiers étudiés	58
Tableau 10 : Délai moyen de réponse des comités d'éthique	58
Tableau 11 : Demandes d'investigations cliniques à l'ANSM	61

Liste des annexes

Annexe 1 : Classification et process d'évaluation des investigations cliniques (DM) selon le règlement 2017/745 (MDR).....	73
Annexe 2 : Répertoire des CPP.....	74

Introduction

Aujourd'hui les dispositifs médicaux ont réussi à trouver leur place dans le milieu médical, permettant d'améliorer la durée et la qualité de vie des patients. Devenu même indispensable pour les professionnels de santé, ils sont retrouvés en grande majorité à l'hôpital.

Au milieu du XXe siècle a eu lieu un fort progrès technologique mondial qui a permis au secteur des dispositifs médicaux de s'élargir.

Face à l'expansion de nouvelles technologies très hétérogènes : les nanosciences, les techniques d'ingénierie tissulaire, la chirurgie assistée par robot ... un nouveau règlement est apparu. C'est le 26 mai 2021 qu'est entré en vigueur le règlement MDR 2017/745/UE qui vient remplacer l'ancienne directive sur les dispositifs médicaux 93/42/CEE (MDD) datant de 1993. C'est une évolution majeure aux exigences plus strictes et mieux encadrées voté par le parlement européen en 2017.

Le Medical Device Regulation (MDR) 2017/745/UE est centré sur l'intérêt des patients et des utilisateurs, en renforçant la qualité et la sécurité des dispositifs médicaux tout en intégrant le cycle de vie du dispositif. De plus, il exige une harmonisation plus concrète entre les pays de l'Union Européenne (UE).

Ce nouveau règlement a entraîné de nombreux changements dans le monde du dispositif médical, et notamment dans le déroulement des investigations cliniques. Chaque acteur (fabricant, mandataire, distributeur, importateur...) des dispositifs médicaux a été plus ou moins impacté, de façon directe ou indirecte. L'organisation, les procédures internes, les relations externes ont dû s'adapter.

Ainsi, depuis le 26 mai 2021, tout fabricant d'un nouveau dispositif médical doit répondre aux exigences de ce règlement afin de pouvoir commercialiser son produit. Concernant les dispositifs médicaux déjà commercialisés, une mise en conformité des nouvelles exigences est obligatoire. Les fabricants ont jusqu'au 26 mai 2024 pour s'aligner sur le règlement.

J'ai choisi ce sujet après avoir réalisé mon alternance au sein d'une start-up où était développé un sphincter urinaire artificiel innovant et où le règlement 2017/745/UE était au cœur de mes missions afin de réaliser leur première investigation clinique.

Ce projet a pour but d'analyser les changements liés au nouveau règlement mais également les difficultés rencontrées avec la transition de la directive. La deuxième partie de cette thèse sera focalisée sur les investigations cliniques et précisément les instances réglementaires en Europe et en France.

PARTIE I : LE REGLEMENT EUROPEEN MDR 2017/745

1. Les dispositifs médicaux

1.1. Définitions

L'innovation est au cœur de la recherche clinique, qu'il s'agisse des produits cosmétiques, médicamenteux ou encore biotechnologiques. Chacun de ces éléments est régi par des réglementations différentes, elles-mêmes différentes entre les pays du monde entier.

Le marché des produits de santé est occupé en majeure partie par les médicaments. D'après une étude des entreprises du médicament (LEEM), le marché mondial du médicament a atteint 1 203 milliards de dollars de chiffre d'affaires (environ 987 milliards d'euros) en 2020, avec une croissance de plus de 8% par rapport à 2019. Le marché aux Etats-Unis reste le plus conséquent, avec 46% du marché mondial, loin devant les principaux marchés européens (Allemagne, France, Italie) (1). La directive 2001/83/CE du Parlement européen définit le médicament comme « *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ainsi que toute substance ou composition pouvant être administrée à l'homme en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques chez l'homme est également considérée comme médicament* » (2). La définition du médicament est commune à l'ensemble des pays de l'Union européenne.

Les produits cosmétiques sont définis au sein de l'Union européenne selon l'article 2 du règlement CE N°1223/2009 comme « *toute substance ou tout mélange destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain (l'épiderme, les systèmes pileux et capillaire, les ongles, les lèvres et les organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles* » (3).

Il est important de souligner que par cette définition, de nombreux produits cosmétiques sont considérés comme « produits frontières » que ce soit entre des

médicaments ou des dispositifs médicaux. Par exemple, en gynécologie, un produit qui sera appliqué sur les organes génitaux féminins ayant pour but d'hydrater est un produit cosmétique. Cependant, s'il est utilisé pour lubrifier le vagin, c'est un dispositif médical.

Depuis plusieurs années, les dispositifs médicaux sont en pleine expansion, et ce en partie grâce aux progrès technologiques et techniques acquis par l'Homme ces dernières années. Une nouvelle définition du dispositif médical est apparue dans le règlement 2017/745/UE du parlement européen et du conseil, entré en vigueur le 26 mai 2021 : « *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 » (4).*

L'article 1er, paragraphe 4 renvoie à l'annexe XVI du règlement 2017/745/UE. Cette annexe constitue une liste exhaustive de produits étant considérés auparavant comme « produits frontières ». C'est-à-dire des produits qui suivaient la réglementation des cosmétiques (plus légère que celle des DM) alors qu'ils présentent un danger potentiel pour l'utilisateur. Ils impliquent une utilisation très proche du médical mais sans revendication liée au diagnostic ou au thérapeutique. Des lentilles de contact fantaisie, des équipements destinés à la liposuction, des équipements émettant des rayonnements électromagnétiques à haute intensité destinés à être utilisés sur le corps humain y sont retrouvés.

Les dispositifs médicaux sont divisés en quatre catégories en fonction de leur risque potentiel pour la santé (5) :

- La classe I, risque faible ;

A noter trois sous-classes spécifiques de la classe I :

- o La classe Is, qui concerne les dispositifs médicaux distribués à l'état stérile ;
 - o La classe Im, qui regroupe les dispositifs ayant une fonction de mesurage ;
 - o La classe Ir, qui rassemble les dispositifs réutilisables c'est-à-dire ceux qui nécessitent un nettoyage.
- La classe IIa, risque potentiel modéré/mesuré ;
 - La classe IIb, risque potentiel élevé/important ;
 - La classe III, risque le plus élevé.

Des exemples de dispositifs médicaux classés sont retrouvés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Exemples de dispositifs médicaux en fonction des classes

Classe I	Classe IIa	Classe IIb	Classe III
Béquille, lunettes correctrices, véhicule pour personne handicapé	Lentille de contact, couronnes dentaires, appareil d'échographie	Machine de dialyse, préservatifs, produits de désinfection des lentilles	Stents, prothèses de hanche, implants mammaires

Ces différentes classes tiennent compte de plusieurs aspects du dispositif :

- La durée d'utilisation du dispositif sur trois niveaux :
 - o Temporaire si la durée d'utilisation est inférieure à soixante minutes ;
 - o Court terme si la durée d'utilisation est comprise entre une heure et trente jours ;
 - o Long terme si la durée d'utilisation est au-delà de trente jours.
- Le critère invasif et implantable :
 - o Un dispositif médical invasif va pénétrer partiellement ou entièrement dans le corps, par un orifice naturel ou suite à un acte chirurgical ;
 - o Un dispositif médical implantable est un dispositif invasif mais destiné à rester dans le corps.
- Le caractère réutilisable, en particulier lors d'un acte chirurgical ;
- Le côté actif, thérapeutique et/ou destiné au diagnostic. Il peut être utilisé seul ou en association avec d'autres dispositifs médicaux ;
- Les sites critiques anatomiques qui sont le système circulatoire central et le système nerveux central.

Le choix de la classification est déterminé par le fabricant. Il devra s'appuyer sur ces règles ainsi que sur la fonction de la finalité médicale revendiquée par son produit.

Il existe un règlement (UE) 2017/746 spécifique concernant les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* adopté en mai 2017 qui est devenu applicable le 26 mai 2022. Il a été adopté en même temps que le règlement relatif aux dispositifs médicaux 2017/745/UE. Ce règlement définit un dispositif médical de diagnostic *in vitro* comme « *tout dispositif médical qui consiste en un réactif, un produit réactif, un matériau d'étalonnage, un matériau de contrôle, une trousse, un instrument, un appareil, un équipement, un logiciel ou un système, utilisé seul ou en association, destiné par le fabricant à être utilisé in vitro dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain, y compris les dons de sang et de tissus, uniquement ou principalement dans le but de fournir des informations sur un ou plusieurs des éléments suivants:*

- a) *Concernant un processus ou état physiologique ou pathologique ;*
- b) *Concernant des déficiences congénitales physiques ou mentales ;*
- c) *Concernant la prédisposition à une affection ou à une maladie ;*
- d) *Permettant de déterminer si un traitement donné est sûr pour des receveurs potentiels et compatible avec eux ;*
- e) *Permettant de prévoir la réponse ou les réactions à un traitement ;*
- f) *Permettant de définir ou de contrôler des mesures thérapeutiques.*

Les récipients pour échantillons sont également réputés être des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro » (6).

Les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* sont donc des produits ou des instruments qui sont à utiliser sur des échantillons biologiques (sang, urine, tissus...) afin de fournir une information sur l'état de santé d'une personne (physiologique ou pathologique). Un large éventail de dispositifs de diagnostic *in vitro* existent comprenant des autotests (de grossesse ou glycémique par exemple) mais également des diagnostics sophistiqués réalisés dans des laboratoires de biologie médicale (dépistage du VIH ou du COVID-19 par exemple).

1.2. Quelques chiffres

Afin d'illustrer l'expansion des dispositifs médicaux au niveau européen, quelques chiffres publiés en 2021 par MedTech Europe (7) :

- Le taux d'investissement mondial moyen en Recherche et Développement (R&D) est estimé à environ 8% dans le secteur de la technologie médicale (dépenses en R&D en pourcentage des ventes).
- L'Europe compte plus de 33 000 entreprises de technologie médicale. Le plus grand nombre d'entre elles sont basées en Allemagne, suivie par l'Italie, le Royaume-Uni, la France et la Suisse.
- Les Petites et Moyennes Entreprises (PME) représentent environ 95 % de l'industrie des technologies médicales.
- L'industrie européenne des technologies médicales emploie directement plus de 760 000 personnes. L'Allemagne a le nombre le plus élevé de personnes employées dans le secteur de la technologie médicale (210 000). Par ailleurs, en comparaison du nombre de personnes employés pour 10 000 habitants, ce sont l'Irlande (83) et la Suisse (74) qui se retrouvent largement en tête. Le nombre de personnes employées par pays est illustré sur la figure 1.

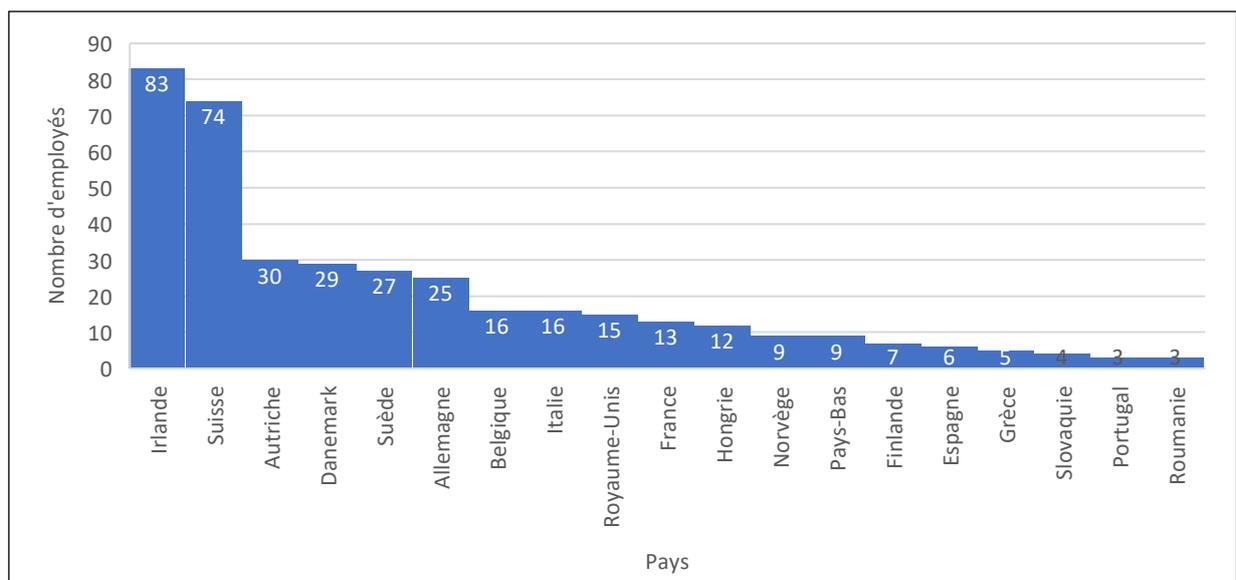


Figure 1 : Nombre de personnes employées dans l'industrie technologique médical pour 10 000 habitants en 2020

- Les dépenses de santé en Europe sont réparties en trois branches majeures :
 - o 77.6% en soins hospitaliers et soins ambulatoires, autres ;
 - o 14.9% en produits pharmaceutiques et autres produits médicaux non durables ;
 - o 7.6% en technologies médicales.

- Sur la base des prix des fabricants, le marché européen des dispositifs médicaux est estimé à 27,6% du marché mondial. Il s'agit du deuxième plus grand marché de dispositifs médicaux après les États-Unis (environ 41,6%). La figure 2 permet de visualiser le marché européen des dispositifs médicaux selon les pays d'Europe.

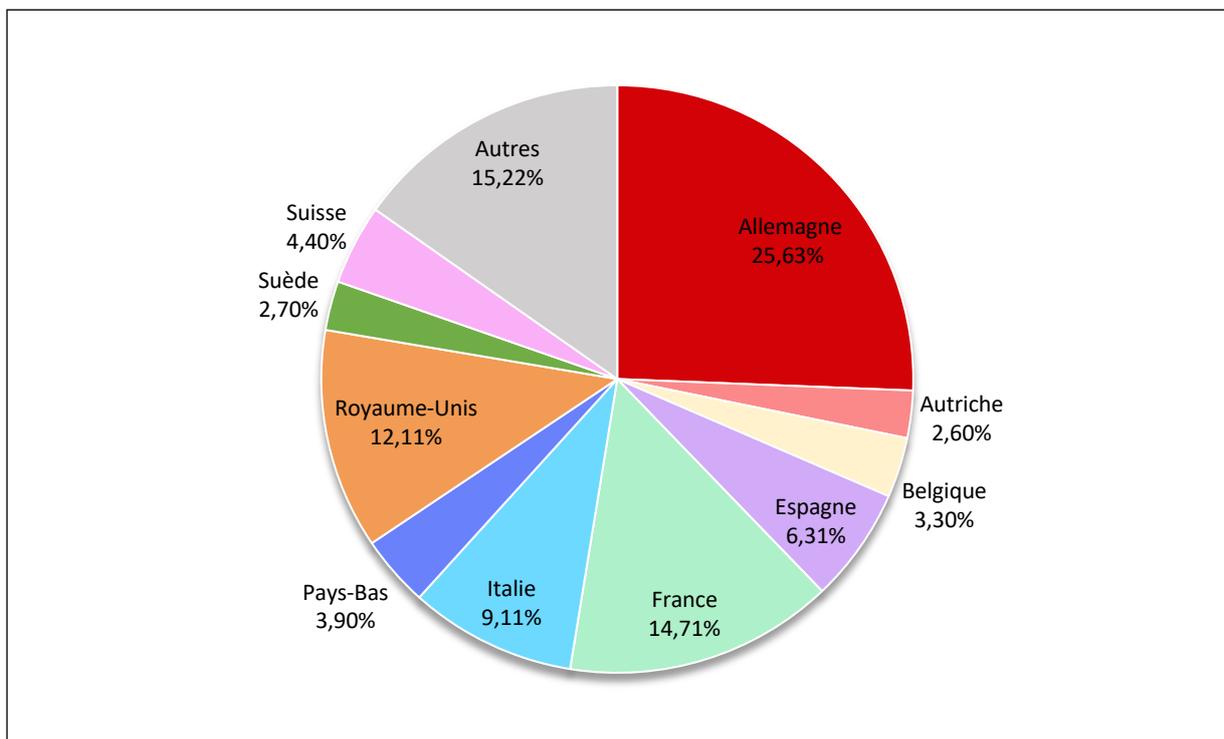


Figure 2 : Marché européen des dispositifs médicaux par pays en 2020

L'ensemble de ces chiffres montre un marché en plein essor depuis plusieurs années. Les dispositifs médicaux ont su trouver leur place au sein du marché de la santé. En Europe, l'Allemagne se démarque des autres pays du marché européen en étant en tête de 25,6% des parts de marché. Cette domination se caractérise par un taux très

élevé de petites et moyennes entreprises ainsi que de start-up au sein du pays. La France, à l'instar de l'Allemagne est également bien placée (14,7%).

Enfin, les chiffres de MedTech démontrent une hausse des taux de croissance du marché des dispositifs médicaux. Certes à des taux variables, mais toujours en augmentation. Le marché européen des dispositifs médicaux a connu une croissance moyenne de 4,2 % par an au cours des dix dernières années. La figure 3 représente le taux de croissance du marché européen des DM entre 2009 et 2020.

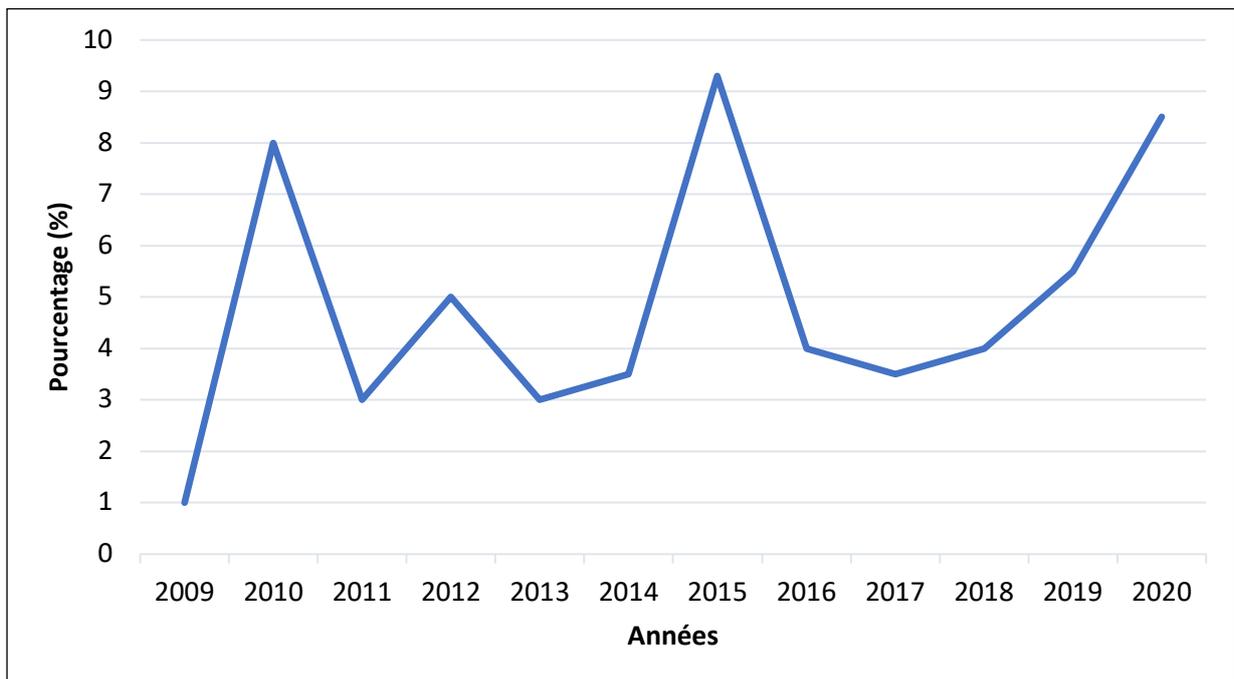


Figure 3 : Taux de croissance du marché européen des dispositifs médicaux

A noter que la crise du Covid-19 a énormément affecté le milieu de l'industrie des technologies médicales en faisant grimper le taux de croissance du marché européen et mondial (Test PCR, autotest, masques...).

1.3. Le marquage CE

L'obtention du marquage CE est obligatoire pour la commercialisation et la mise à disposition d'un dispositif en Europe. Il accorde aux produits le droit de circuler librement dans toute l'Union européenne. Afin d'apposer le marquage CE sur leurs produits, les fabricants doivent réaliser ou faire effectuer des inspections et des essais qui garantissent la conformité du produit aux exigences essentielles, notamment de bénéfice clinique et de sécurité. Les fabricants choisissent librement un Organisme

Notifié (ON) parmi les organismes notifiés européens agréés (s'il s'agit d'un dispositif médical de classe I, il auto-certifie son produit). Cette évaluation est basée sur la combinaison de deux évaluations :

- L'évaluation du produit lui-même (conception, données cliniques, production...);
- L'évaluation du système de management de la qualité de l'entreprise.

Les fabricants doivent présenter le marquage CE avec les initiales « CE » selon le graphisme tel que sur la figure 4 ci-dessous. Les différents éléments du marquage CE ont sensiblement la même dimension verticale, qui ne peut être inférieure à cinq millimètres.

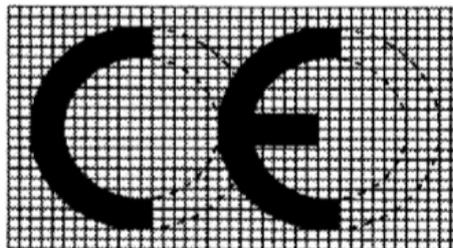


Figure 4 : Marquage CE

Le certificat de marquage CE médical est délivré pour une durée maximale de cinq ans (8).

1.4. Le remboursement

Le système de remboursement varie d'un pays à l'autre. En France, celui-ci est très complexe. Il convient de distinguer le remboursement à l'hôpital et en ville. Concernant les dispositifs médicaux à usage individuel, la demande de remboursement se fait après avoir obtenu le marquage CE. La demande est à faire auprès de deux organismes qui effectuent des évaluations complémentaires (9) :

- La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé (CNEDiMTS), commission spécialisée de la Haute Autorité de Santé (HAS)

- Le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS), qui est chargé de fixer avec les fabricants un tarif de remboursement ou un prix limite de vente.

Ensuite, intervient le remboursement par l'Assurance Maladie qui est une décision appartenant au ministre chargé de la Santé.

A noter que les dispositifs médicaux remboursables figurent déjà sur une liste établie appelée Liste des Produits et Prestations Remboursables (LPPR).

Par ailleurs, certains dispositifs médicaux destinés à être utilisés dans les établissements de santé bénéficient d'une autre option de financement et sont inclus dans les prestations hospitalières.

D'autres dispositifs médicaux, notamment ceux qui ne sont pas à usage individuel mais à usage collectif, sont couverts par l'acte correspondant. Leur prix et leur remboursement est fixé par l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM).

1.5. La surveillance après commercialisation

Une fois le dispositif médical sur le marché, une vigilance post commercialisation est nécessaire. Va être surveillé l'ensemble des incidents ou des risques d'incidents résultant de l'utilisation des dispositifs médicaux ainsi que le rapport bénéfice/risque de façon proactive.

C'est au fabricant de constituer son plan de surveillance et de réaliser des rapports périodiques actualisé de sécurité (Periodic Safety Update Report - PSUR).

Cette surveillance permet d'actualiser les informations concernant la conception, la fabrication, la performance clinique... Elle pousse le fabricant à optimiser davantage son dispositif en améliorant la qualité, la sécurité et les performances.

Finalement, le cycle du dispositif médical peut se résumer à la figure 5.

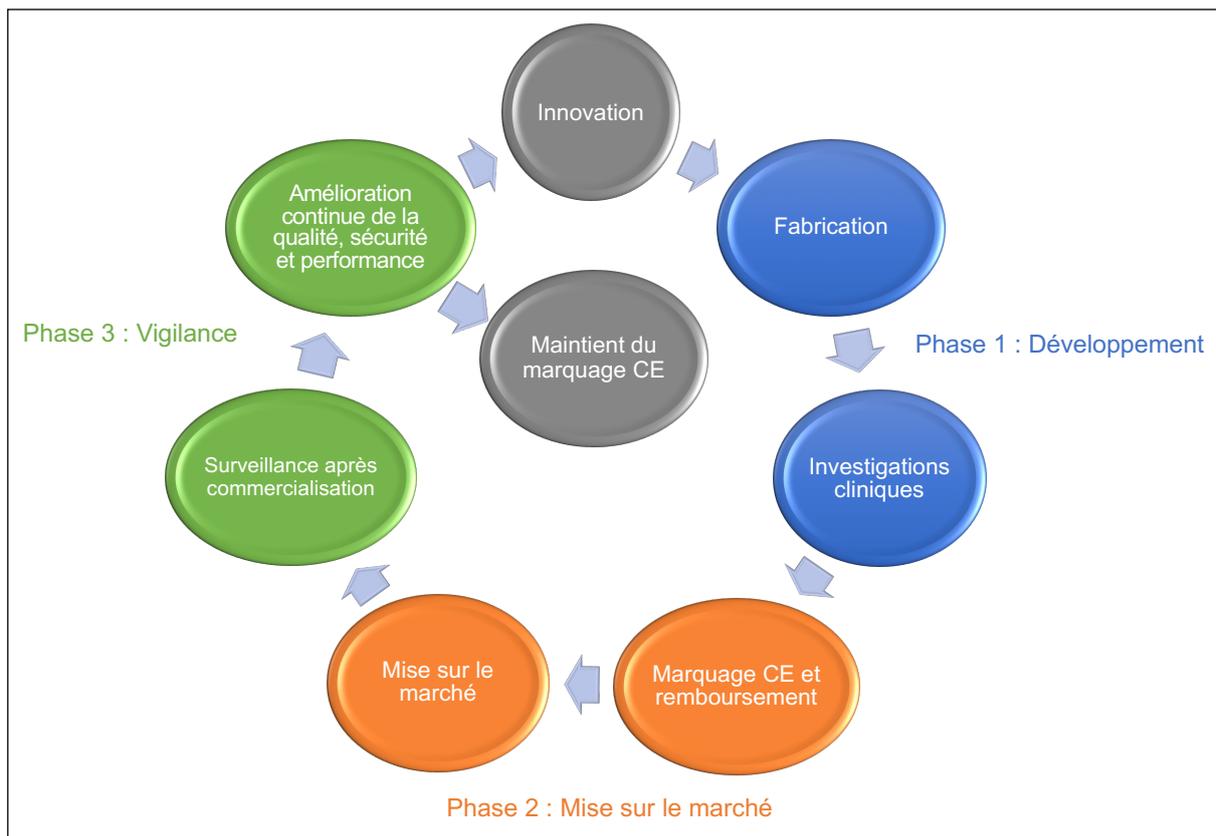


Figure 5 : Cycle de vie du dispositif médical

2. Les changements du règlement européen

2.1. Remplacement de la Directive 93/42/CEE

Plus récemment, le règlement européen 2017/745/UE, est entré en application en mai 2021. Il remplace la précédente directive relative aux dispositifs médicaux : la directive 93/42/CEE appliquée depuis presque 25 ans en Europe (10). Ce règlement qui devait initialement entrer en vigueur en 2020 a vu sa date d'application repoussée d'un an à la suite du COVID-19. Il est important de définir les termes de directive et règlement :

- Une directive est un acte normatif pris par les institutions européennes et qui est transposé par les États membres dans leur législation nationale. C'est-à-dire que chaque pays est libre de transposer la directive dans ses lois nationales.
- Un règlement est un acte législatif contraignant qui est directement et totalement applicable dans les pays concernés.

La directive 93/42/CEE, plusieurs fois modifiée par de nouvelles directives, émane de l'engagement des États membres de l'Union européenne qui favorise la libre circulation des personnes et de biens. L'objectif de cette directive était d'assurer la libre circulation des dispositifs médicaux de façon sûre et efficace au sein de l'UE. Elle décrit les exigences et les procédures d'évaluation de la conformité et introduit des définitions et des explications de notions (organisme notifié, classification des dispositifs médicaux...). Cependant, l'harmonisation de ces pratiques était biaisée du fait de l'interprétation propre par chaque pays.

Par ailleurs, il existe d'autres directives concernant les dispositifs ayant des particularités :

- La directive 90/835/CEE, modifiée par la directive 2007/47/CE relative aux dispositifs médicaux implantables actifs ;
- La directive 98/79/CE, modifiée par la directive 2007/47/CE relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* ;
- La directive 2000/70/CE, relative aux dispositifs médicaux incorporant des dérivés stables du sang ou du plasma humains ;
- La directive 2003/32/CE, relative aux dispositifs médicaux fabriqués à partir de tissus d'origine animale.

Ces directives ont démontré de nombreuses lacunes avec un risque énorme pour le patient. En effet, de nombreux scandales liés à des incidents indésirables ont éclaté. L'exemple le plus marquant étant celui des prothèses mammaires PIP (2010) composées de gel non conforme qui se rompaient et se diffusaient dans le corps. Plus de 400 000 femmes étaient porteuses de ce type de prothèse dans le monde (11). Autre exemple, celui des prothèses de hanche non homologuées qui ont été implantées chez des patients en 2011 de façon « expérimentale ».

Certains dispositifs pouvaient accéder au marché européen sans aucune étude clinique préalable (dispositifs de resurfaçage de hanche et de remplacement des articulations par exemple). D'après la directive MDD, les données cliniques provenant de la littérature d'un dispositif similaire suffisaient à prouver l'efficacité et la sécurité clinique. Malheureusement, une fois mis sur le marché, les patients devaient faire face

à l'apparition des défaillances et des dégradations, pouvant entraîner des conséquences majeures pour lui (invalidité voire décès).

Ces incidents ont prouvé un manque de structuration de la directive sur différents aspects. De plus, l'évolution des nouvelles technologies a poussé la Commission européenne à créer un nouveau règlement en 2017.

Les dates clés de la transition au règlement MDR 2017/745/UE se trouvent en figure 6.

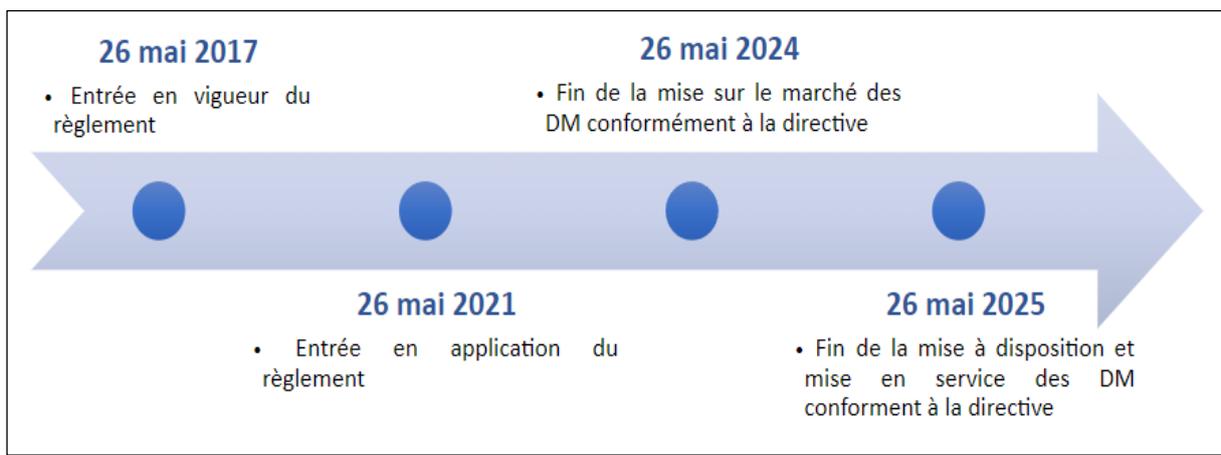


Figure 6 : Chronologie de mise en œuvre du règlement

Le nouveau règlement 2017/745/UE vient apporter certaines précisions afin d'encadrer au mieux les dispositifs médicaux allant de pair avec les évolutions technologiques actuelles. Il a pour objectifs de renforcer la sécurité et les performances des dispositifs en mettant l'accent sur la transparence et la traçabilité des données. De plus, il réévalue le système de qualité par des exigences accentuées.

Le texte du règlement comprend au total 175 pages et 17 annexes versus 63 pages et 12 annexes pour la directive.

2.2. Une nouvelle définition

Une nouvelle définition des dispositifs médicaux, plus longue, apparaît dans le MDR 2017/745/UE. Les définitions de la directive et du règlement apparaissent dans le tableau 2.

Tableau 2 : Définitions du dispositif médical

Directive 93/42/CEE, modifiée par la Directive 2007/47/CE	Règlement (UE) MDR 2017/745
<p>« tout instrument, appareil, équipement, logiciel, matière ou autre article, utilisé seul ou en association, y compris le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostique et/ou thérapeutique, et nécessaire au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 ou de remplacement ou modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique, - de maîtrise de la conception, 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 	<p>« 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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, <p>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</p>

Directive 93/42/CEE, modifiée par la Directive 2007/47/CE	Règlement (UE) MDR 2017/745
<i>peut être assistée par de tels moyen; »</i>	<p><i>dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. Les produits ci-après sont également réputés être des dispositifs médicaux :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>- les dispositifs destinés à la maîtrise de la conception ou à l'assistance à celle-ci,</i> <i>- les produits spécifiquement destinés au nettoyage, à la désinfection ou à la stérilisation des dispositifs ... »</i>

Cette nouvelle définition permet de couvrir un champ de produits plus large et bénéficiant d'une définition plus précise. Elle reste destinée aux usages par l'Homme mais y intègre des produits qui n'ont pas de but médical en première intention. Il s'agit majoritairement de dispositifs esthétiques dont les technologies et les usages sont proches des dispositifs médicaux.

Une liste exhaustive de six nouveaux produits maintenant considérés comme dispositif médical est retrouvé dans l'annexe XVI du règlement. Cette liste nomme spécifiquement :

1. *« Lentilles de contact ou autres articles destinés à être introduits dans l'œil ou posés sur l'œil.*
2. *Produits destinés à être totalement ou partiellement introduits dans le corps humain par un moyen invasif chirurgical en vue de modifier l'anatomie ou de fixer des parties anatomiques, à l'exception des produits de tatouage et des piercings.*
3. *Substances, combinaisons de substances ou articles destinés à effectuer un comblement du visage, de la peau ou des muqueuses par injection sous-*

cutanée, sous-muqueuse ou intradermique ou toute autre mode d'introduction, sauf ceux destinés au tatouage.

4. *Équipements destinés à être utilisés pour réduire, enlever ou détruire des tissus adipeux, tels que ceux destinés à la liposuccion, la lipolyse et la lipoplastie.*
5. *Équipements émettant des rayonnements électromagnétiques à haute intensité (infrarouge, lumière visible, ultraviolet par exemple) et destinés à être utilisés sur le corps humain, y compris les sources cohérentes et non cohérentes, monochromes et à large spectre, tels que les lasers et les équipements à lumière intense pulsée utilisés pour le resurfaçage cutané, la suppression de tatouages, l'épilation ou d'autres traitements cutanés.*
6. *Équipements destinés à la stimulation cérébrale transcrânienne au moyen de courants électriques ou de champs magnétiques ou électromagnétiques afin de modifier l'activité neuronale du cerveau. »*

Par exemple, des produits concernés par cette annexe XVI :

- Les lentilles de contact de couleur ;
- Les seringues préremplies pour combler les rides ;
- Les dispositifs d'aspiration pour liposuccion ;
- Les appareils d'épilation à lumière pulsée ;
- Les cabines de bronzage UV.

Une très grande variété d'applications est ainsi comprise dans la définition d'un dispositif médical : des outils informatiques, de chirurgie, des réactifs de recherche, de l'imagerie, de la robotique, des micro et nanotechnologies appliquées à la médecine...

2.3. Une reclassification

Les quatre classes de dispositifs médicaux sont toujours les mêmes, à savoir :

- La classe I ;
- La classe IIa ;
- La classe IIb ;
- La classe III.

Ce qui évolue par rapport à la directive 93/42/CEE, ce sont les règles de classifications. C'est-à-dire, les textes permettant au fabricant de classer, selon les quatre catégories ci-dessus, son dispositif médical. Les règles de classification sont basées sur la vulnérabilité du corps humain en tenant compte du risque potentiel associé à la méthode de développement et de fabrication.

La directive proposait 18 règles pour 56 critères tandis que le MDR 2017/745/UE cite 22 règles pour 80 critères dans son chapitre III.

Les quatre nouvelles règles apparaissent dans le tableau 3.

Tableau 3 : Nouvelles règles de classification

Règles N°	Sujet
19	Dispositifs incorporant un nanomatériau ou qui en sont constitués
20	Dispositifs invasifs en rapport avec les orifices du corps destinés à administrer des médicaments par inhalation
21	Dispositifs composés de substances destinées à être introduites (par un orifice du corps) ou appliquées au corps humain
22	Dispositifs actifs thérapeutiques ayant une fonction de diagnostic intégrée ou incorporée qui détermine largement la prise en charge du patient par le dispositif

Certains produits se voit ainsi changer de classification, pour se retrouver généralement à un niveau plus élevé. Des exemples sont cités à la figure 7.

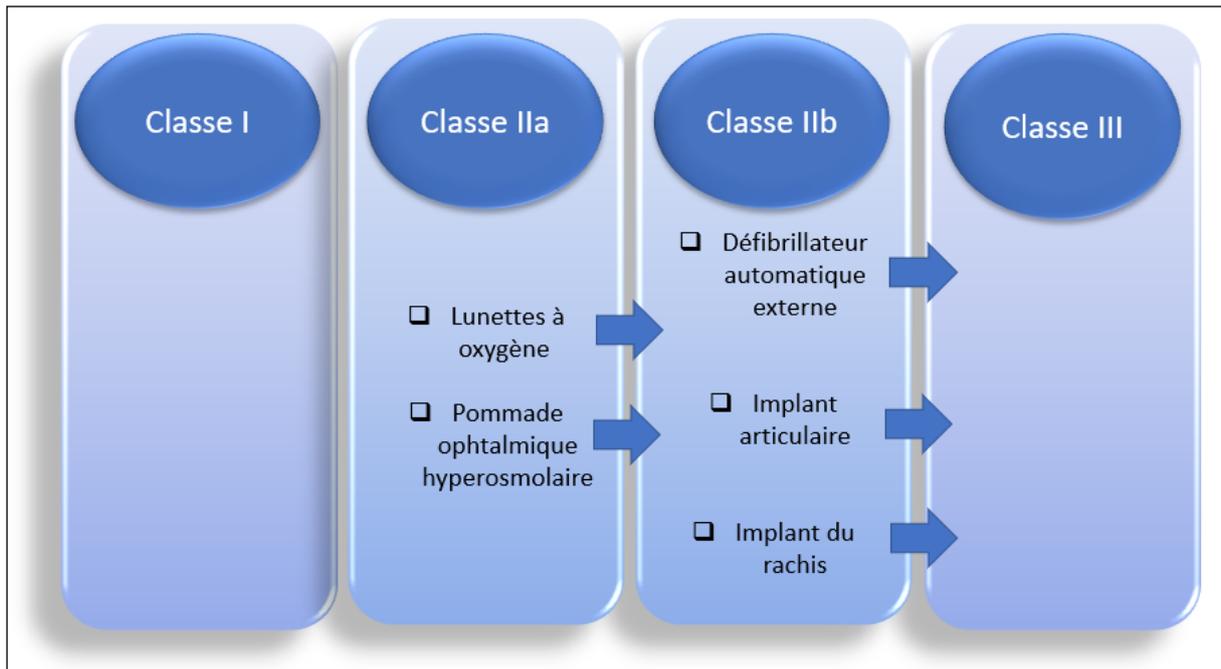


Figure 7 : Exemple de changements de classification

2.4. Les organismes notifiés

Un organisme notifié est une organisation désignée par un État membre de l'Union européenne pour évaluer la conformité de certains produits face au règlement. C'est un organisme privé à but lucratif. Il autorise ou non leur mise sur le marché en délivrant un certificat de conformité et le marquage CE. Le certificat fourni est valable cinq ans et nécessite une nouvelle évaluation au terme de la date.

Avec la directive 93/42/CEE les ON étaient sous la responsabilité de l'autorité compétente du pays. Avec le nouveau règlement, ils sont maintenant placés sous contrôle de l'Union européenne afin de favoriser l'harmonisation des pratiques. Ils sont réévalués chaque année par l'autorité compétente du pays.

Le nombre d'ON s'est réduit à 27 sous le règlement versus une cinquantaine sous la directive. Il y a moins d'ON car le règlement a renforcé les critères pour la désignation et la surveillance de ceux-ci. Le tableau 4 ci-dessous liste les organismes notifiés européens (12).

Tableau 4 : Organismes notifiés

Pays	Nom
Allemagne	DEKRA Certification GmbH
Allemagne	DQS Medizinprodukte GmbH
Allemagne	CERTIFICATION DES DISPOSITIFS MÉDICAUX MDC GMBH
Allemagne	MEDCERT ZERTIFIZIERUNGS- UND PRÜFUNGSGESELLSCHAFT FÜR DIE MEDIZIN GMBH
Allemagne	TÜV NORD CERT GmbH
Allemagne	TÜV Rheinland LGA Products GmbH
Allemagne	TÜV SÜD Product Service GmbH
Belgique	SGS Belgique SA
Croatie	UDEM Adriatic doo
Finlande	Eurofins Electric & Electronics Finland Oy
Finlande	SGS FIMKO OY
France	GMED SAS
Hongrie	CE Certiso Orvos- és Kórháztechnikai Ellenőrző és Tanúsító Kft.
Irlande	Autorité nationale de normalisation d'Irlande (NSAI)
Italie	CERTIQUALITY Srl
Italie	Eurofins Product Testing Italy Srl
Italie	IMQ ISTITUTO ITALIANO DEL MARCHIO DI QUALITÀ SPA
Italie	ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA'
Italie	ITALCERT SRL
Italie	KIWA CERMET ITALIA SPA
Italie	TÜV Rheinland Italia SRL
Norvège	DNV Product Assurance SA
Pays-Bas	Groupe BSI Pays-Bas BV
Pays-Bas	DEKRA Certification BV

Pays	Nom
Pays-Bas	Kiwa Dare BV
Slovaquie	3EC International comme
Slovénie	INSTITUT SLOVENIEN DE LA QUALITE ET DE LA METROLOGIE - SIQ
Suède	Intertek Medical Organisme notifié AB

Les pays possédant le plus d'ON sont l'Allemagne (7) et l'Italie (7).

Le chapitre IV du règlement 2017/745/UE est entièrement destiné aux organismes notifiés. Il y décrit un cahier des charges plus strict à suivre concernant les compétences et les contrôles. De nouvelles procédures deviennent obligatoires pour les ON tels que des visites inopinées chez le fabricant.

L'intervention des organismes notifiés est obligatoire pour certaines classes de dispositifs. Pour d'autres, l'auto-certification par le fabricant lui-même suffit. La figure 8 illustre les certifications par classe de DM.



Figure 8 : Certification des classes de dispositifs médicaux

Il est important de souligner que tous les organismes notifiés ne sont pas certifiés pour toutes les catégories de dispositifs médicaux.

De plus, les ON ont désormais l'obligation de consulter un panel d'expert européens pour chaque dossier clinique comprenant un nouveau dispositif médical implantable de classe III et actif de classe IIb. Ces experts qualifiés sont désignés par les États membres et la Commission.

Un changement est également notable du côté des dispositifs médicaux *in vitro*. En effet, seul 8% étaient soumis au contrôle d'un ON sous la directive. Avec le règlement MDR 2017/746/UE, plus de 80% seront maintenant placés sous contrôle (13).

2.5. Le fabricant

Le fabricant est l'acteur le plus touché par le règlement. Il doit s'adapter à de nombreuses modifications notamment plus exigeantes.

Le règlement européen définit le fabricant comme « *toute personne physique ou morale qui fabrique ou remet à neuf un dispositif ou fait concevoir, fabriquer ou remettre à neuf un dispositif, et commercialise ce dispositif sous son nom ou sous sa marque* ».

La liste des exigences essentielles auxquelles le fabricant doit répondre pour garantir une utilisation sûre de son dispositif en vue de l'obtention du marquage CE a été légèrement modifiée. Contrairement à la directive MDD qui parlait « d'exigences essentielles », le règlement européen parle « d'exigences générales de sécurité et performance ». Elles sont au nombre de 29 versus 23 respectivement. Dans le MDR, elles sont certes moins nombreuses mais cela s'explique par le fait que certaines ont été déplacées dans d'autres parties. Dans l'ensemble, les exigences restent les mêmes mais sont tout de même plus détaillées dans le règlement européen en donnant des précisions spécifiques sur certains domaines (14).

Afin d'améliorer la transparence, le fabricant devra publier les données de performances cliniques et de sécurité des dispositifs médicaux implantables et des dispositifs de classe III, à l'exception des dispositifs faisant l'objet d'une investigation. Ces données seront accessibles au public.

La présence obligatoire, au sein de son équipe, d'une personne chargée de veiller au respect de la réglementation est une nouveauté. Cette personne justifiera d'un diplôme

ou d'une expérience adéquate. Une exception est faite pour les entreprises de moins de 50 salariés qui peuvent alors sous-traiter cette activité.

Le fabricant se chargera d'établir un Résumé des Caractéristiques de Sécurité et des Performances Cliniques (RCSPC) pour les dispositifs implantables et les dispositifs de classe III. Le résumé inclut notamment l'identifiant du dispositif, la destination du DM, les autres solutions diagnostiques ou thérapeutiques possibles, une référence aux normes harmonisées appliquées, une description du DM, et un résumé de l'évaluation clinique.

La documentation technique de son dispositif doit être mis à jour régulièrement. Cela concerne le plan de Surveillance Après Commercialisation (SAC), le Suivi Clinique Après Commercialisation (SCAC) et les Rapports d'Évaluation Clinique (CER)

Concernant la gestion des risques, le fabricant a dû revoir ses procédures. En effet, il est désormais nécessaire de mettre en place des mesures de maîtrise pour tous les risques même ceux qui sont négligeables.

Contrairement à la directive, le règlement précise clairement l'obligation de posséder une assurance ainsi qu'une couverture financière suffisante pour couvrir les frais en cas de dommage. C'est au fabricant de s'en charger.

Enfin, le fabricant fournira une carte d'implant aux patients pour les dispositifs implantables (sauf exception) indiquant :

- Le numéro de série ;
- Le numéro de lot ;
- L'identifiant du dispositif ;
- Le modèle du dispositif
- Le nom, l'adresse et le site internet du fabricant.

2.6. Le distributeur

Contrairement à la directive, le rôle du distributeur est clairement défini dans le règlement.

Ce dernier définit le distributeur comme « *toute personne physique ou morale faisant partie de la chaîne d'approvisionnement, autre que le fabricant ou l'importateur, qui met un dispositif à disposition sur le marché, jusqu'au stade de sa mise en service* ».

Avant la mise sur le marché du DM, le distributeur définit une stratégie pour contrôler des lots sur plusieurs aspects :

- La présence et la validité du marquage CE ;
- La déclaration de conformité ;
- Les documents d'accompagnement ;
- L'Identification Unique du Dispositif (IUD) si besoin.

Il doit être en mesure de prouver qu'il a effectué ces contrôles (par une procédure ou un enregistrement).

Les conditions de transport ainsi que de stockage sont de la responsabilité du distributeur. C'est à lui de maintenir la conformité des produits durant ces périodes définies.

L'un des points clés du règlement joue en faveur d'une meilleure traçabilité. Le distributeur est ainsi soumis à de nouvelles obligations de traçabilité :

- Il doit identifier les maillons de la chaîne de distribution et enregistrer leur contact ;
- Il doit enregistrer et conserver l'identification unique de dispositif pour les DM de classe III ;
- Il doit être capable d'identifier les établissements, les professionnels de santé ou les opérateurs économiques à qui il a fourni un dispositif médical (ou inversement, qui lui ont fourni un dispositif). Ces renseignements nécessitent d'être conservés pendant 15 ans pour les DM implantables et 10 ans pour les DM non implantables après la fin de l'investigation clinique ou de la mise sur le marché du dispositif (s'il est mis sur le marché).

Le distributeur doit rester vigilant au droit national. En effet, concernant les délais de conservation des enregistrements, ceux-ci peuvent être allongés dans certains pays européens. De plus, leur enregistrement sur la base de données européenne EUDAMED n'est pas nécessaire mais certains États membres peuvent lui demander de s'enregistrer sur une base nationale.

Le distributeur a également un rôle à tenir lors de la surveillance du dispositif sur le marché en :

- Tenant à jour un tableau de suivi des réclamations et des produits non conformes ;
- Transmettant toutes les suspicions de non-conformité, les observations, les réclamations et les incidents au fabricant ;
- Transmettant tous les cas d'incidents graves et suspicions que le DM présente un risque grave à l'autorité du pays dans lequel le dispositif est distribué.

L'ensemble de ces cas doivent être tracés dans des registres, tout comme les rappels ou les retraits.

De plus, le distributeur doit rédiger des procédures relatives aux mesures correctives dans l'éventualité d'une non-conformité.

Le distributeur a un rôle central qui nécessite une bonne communication avec son fabricant et l'autorité compétente.

2.6. Le système de vigilance

Le système de vigilance est renforcé. Il est détaillé dans le chapitre VII du règlement dédié à la surveillance après commercialisation, la matériovigilance et la surveillance du marché.

La mise en place d'un système de surveillance après commercialisation est officiellement applicable sur les différentes classes de DM. Il doit être conçu par le fabricant via un plan dont les caractéristiques sont détaillées à l'annexe III du règlement. Cette annexe y expose les documents techniques nécessaires à la réalisation du plan SAC. A travers ce suivi, le fabricant se doit de mettre à jour les avantages et les risques de son dispositif ainsi que l'évaluation clinique. Il peut

également identifier (si besoin) des actions préventives et correctives. Enfin, le fabricant peut déterminer des axes d'amélioration à propos de la convivialité, des performances et de la sécurité de son dispositif, essence même de l'innovation.

La constitution d'une base de données européenne (EUDAMED) des incidents permet également de renforcer la traçabilité et la transparence.

De plus, il devient obligatoire pour le fabricant de dispositifs de classes IIa, IIb et III, de créer des rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR) et des rapports de suivi clinique post-commercialisation (Post-Market Clinical Follow-up - PMCF) de manière régulière. Le PSUR est finalement le résultat du plan de surveillance post-commercialisation. La fréquence de mise à jour des rapports et les modalités de revue par l'organisme notifié dépendent de la classe de risque du dispositif médical. Les classes IIb et III doivent avoir un PSUR chaque année. Concernant les classes IIa, le PSUR doit être fait au moins tous les deux ans.

Coté vigilance des investigations cliniques, le règlement définit clairement les termes d'événement indésirable et événement indésirable grave à l'article 2 du chapitre I :

- Évènement indésirable « *toute manifestation nocive, toute maladie ou blessure non intentionnelle ou tout signe clinique malencontreux, y compris un résultat de laboratoire anormal, chez des participants, des utilisateurs ou d'autres personnes, dans le cadre d'une investigation clinique, lié ou non au dispositif faisant l'objet d'une investigation clinique* »
- Évènement indésirable grave « *tout événement indésirable ayant entraîné :*
 - *La mort ;*
 - *Une dégradation grave de l'état de santé du participant, laquelle est à l'origine :*
 - *D'une maladie ou blessure mettant en danger la vie du patient ;*
 - *D'une déficience permanente d'une structure ou fonction anatomique ;*
 - *D'une hospitalisation ou de la prolongation de l'hospitalisation du patient ;*

- *D'une intervention médicale ou chirurgicale visant à prévenir toute maladie ou blessure mettant en danger la vie du patient ou toute déficience permanente d'une structure ou fonction anatomique ;*
- *D'une maladie chronique ;*
- *Une souffrance fœtale, la mort du fœtus, des déficiences physiques ou mentales congénitales ou une malformation congénitale. »*

Ces définitions sont désormais la référence pour le promoteur dans la gestion des éventuels événements indésirables.

1.7. Le système de management de la qualité

La directive imposait déjà un Système de Management de la Qualité (SMQ) au fabricant associé à une documentation. Pour se faire, le fabricant se réfère toujours à la norme EN ISO 13485 : 2016.

Par ailleurs, le règlement introduit la notion d'amélioration en continu du système de gestion de la qualité au niveau de l'article 10.9.

La mise en place d'un système de qualité concerne désormais tous les fabricants, quelle que soit la classe de dispositif concernée. Les fabricants sont désormais audités par un organisme notifié, à l'exception des dispositifs de classe I.

Deux nouvelles exigences doivent intégrer le SMQ :

- Le système d'Identification Unique des Dispositifs médicaux (IUD). Il sera attribué via EUDAMED. Il y aura un identifiant de dispositif (IUD-ID) qui est propre au fabricant et au dispositif, et un identifiant de production (IUD-IP) qui identifie l'unité de production du dispositif. Cette IUD devra être apposée sur l'étiquetage du dispositif et de tous les niveaux de conditionnement supérieurs. Pour les dispositifs réutilisables, l'IUD devra être apposée directement sur le DM.
- L'enregistrement et la communication de l'ensemble des données aux autorités doit se faire sur EUDAMED.

Enfin, les exigences évoquées dans la partie 1.2.5 font partie intégrante de l'amélioration de la qualité.

2.8. EUDAMED

Comme évoqué précédemment, un autre changement du règlement européen est la constitution d'une base de données européenne : EUDAMED. Cette plateforme a pour but d'améliorer la traçabilité, la transparence, la qualité et la sécurité des dispositifs.

EUDAMED va permettre d'inclure plusieurs éléments (en fonction de la classe du dispositif) :

- L'enregistrement des fabricants, des mandataires et des dispositifs (identification unique du dispositif) ;
- La déclaration de conformité par les organismes notifiés
- Un système de vigilance et de traçabilité ;
- L'étiquetage et les instructions du dispositif ;
- La justification de la classification par le fabricant ;
- La copie du certificat ISO et/ou la preuve d'un système de management de la qualité ;
- Les informations sur les investigations cliniques ;
- Les documents supplémentaires si besoin.

Cette plateforme étant accessible pour l'ensemble des acteurs du dispositif (autorité compétente, ON, fabricant), elle sera un point central de communication entre chacun.

3. Les difficultés du règlement européen

Le règlement 2017/745/UE étant plus strict que la directive, cela soulève plusieurs difficultés à sa mise en application pour les différents acteurs du dispositif médical.

3.1. Les ressources humaines

La prise de connaissance d'un nouveau règlement est consommateur de temps. Les équipes nécessitent d'être sensibilisées et formées à celui-ci, leur temps se focalisant sur la transition du règlement plutôt que l'innovation. Actuellement il y a entre 50 % et jusqu'à 90 % de la capacité R&D des entreprises du secteur qui est consacrée à la mise à niveau vers le MDR (15).

La charge de travail devient plus élevée afin que l'entreprise s'adapte, planifie et mette en œuvre le règlement. L'embauche de nouvelles personnes est nécessaire :

- En réglementaire afin de faciliter la compréhension et la mise en place du règlement ;
- En qualité afin d'appliquer le système de management de la qualité décrit dans le règlement.

3.2. Les coûts

Le recrutement de personnel implique un coût pour l'entreprise. Cependant, il est important de rappeler que le monde du dispositif médical est constitué par une large majorité de PME ou start-up. Bien évidemment, les moyens financiers sont bien loin des moyens retrouvés habituellement chez les grands laboratoires pharmaceutiques.

Certains dispositifs marqués CE sous la MDD nécessitent de recueillir de nouvelles données rétrospectives ou prospectives les concernant. Afin de garder leur marquage CE, les entreprises se voient obligées de réaliser de nouvelles investigations cliniques. Malheureusement, les investigations cliniques représentent un coût non négligeable dans le développement d'un produit.

Toujours dans la catégorie d'élévation des coûts : les organismes notifiés. Ceux-ci ayant vu leur nombre réduit d'une cinquantaine à 27, leurs prix ont cependant augmenté (presque triplé).

3.3. L'harmonisation

Même si ce règlement est un grand pas en avant concernant l'harmonisation entre les pays de l'UE, il faut tout de même rester vigilant. En effet, des exigences nationales peuvent être applicables dans le pays concerné en complément du règlement européen. C'est à l'entreprise de vérifier les obligations nationales du pays qu'il a choisi pour commercialiser son produit.

3.4. Les délais

Un des points délicats du règlement concerne les organismes notifiés. Un nombre plus restreint d'ON entraîne une augmentation de délai pour l'obtention du marquage CE ainsi qu'un surcoût pour une demande d'évaluation.

De plus, les dossiers administratifs sont beaucoup plus lourds (passant de 800 à 8 000 pages).

A titre indicatif, 25 000 certificats nécessitent une nouvelle évaluation par un ON avant d'être considéré comme caduque en mai 2024. En 2021, seuls 1 000 certificats ont été délivrés. Le délai moyen d'obtention d'un certificat est de 18 mois. Il est donc impossible que l'ensemble des dossiers soient certifiés dans le temps imparti (16).

D'autre part, les retards de mise en place de la base de données EUDAMED mettent les entreprises en difficulté. Les opérateurs ne peuvent pas appliquer les exigences du règlement tant que les modules ne sont pas disponibles.

3.5. L'interprétation

Certains termes du règlement ne sont pas définis. C'est le cas du mot « substance » employé au point 11 de l'article 52 : *"Outre les procédures applicables conformément au paragraphe 3, 4, 6 ou 7, dans le cas des dispositifs qui sont composés de substances ou de combinaisons de substances qui sont destinées à être introduites dans le corps humain par un orifice du corps ou par application sur la peau et qui sont absorbées par le corps humain ou dispersées localement dans celui-ci, la procédure établie à l'annexe IX, section 5.4, ou à l'annexe X, section 6, selon le cas, s'applique également."* Ce terme étant vague, il est laissé à l'interprétation de chacun.

Or, les interprétations qui peuvent différer entre les organismes notifiés et les fabricants entraînent des litiges lors de l'évaluation de conformité. Sans guide d'application suffisamment précis, ni de précisions du règlement ce sont les organismes notifiés qui définissent leurs propres exigences.

3.6. L'approvisionnement

Ces allongements de délais peuvent entraîner de lourdes conséquences, et notamment sur les approvisionnements. Les dispositifs qui n'auront pas eu leur certificat à temps se verront retirés du marché en 2025.

Un effet en cascade en découle avec une destruction massive de ces dispositifs médicaux pourtant conformes. Et finalement, le patient n'aura plus accès à des produits indispensables pour sa santé.

3.7. Les conséquences

Deux grands dangers émanent de ces difficultés.

La première concerne la santé du patient qui va se voir privé des dispositifs qui n'ont pas eu de temps suffisant pour renouveler leur certification CE.

La seconde concerne l'innovation en Europe. Les coûts qu'engendrent ce nouveau règlement est un frein pour les petites entreprises, avec une perte de compétitivité de l'Europe qui prend du retard face aux géants américains et chinois.

Le Syndicat National de l'Industrie des Technologies Médicales (SNITEM) a réalisé une étude en 2021 auprès d'entreprises françaises spécialisées dans les dispositifs médicaux (17). Elle illustre les difficultés ci-dessus :

- 80% des entreprises ont engagé des dépenses nouvelles pour se conformer au règlement ;
- 79% des entreprises annoncent rationaliser leurs gammes ou arrêter certains produits ;
- 21% des entreprises pensent que la mise en œuvre du règlement menace la pérennité de leurs de production en France.

3.8. Les solutions proposées

Plusieurs solutions peuvent être proposées afin d'améliorer la transition vers le nouveau règlement :

- Augmenter le délai pour la validation des certificats ;

- Ne pas jeter ou détruire les dispositifs conformes sous le MDD. Proposer de les garder jusqu'à leur date de validité habituelle ou alors, les envoyer dans des pays en voie de développement ;
- Augmenter le nombre d'organismes notifiés ;
- Prévoir une grille de coût unique pour les ON en fonction de la classe du dispositif médical ;
- Apporter des précisions sur le règlement et guides d'application.

Deux entités imposantes dans le milieu du dispositif médical, le SNITEM (français) et le BVMed (allemand) se sont concertés en mars 2022 et ont proposé des solutions comme évoquées ci-dessus en détaillant leurs idées.

PARTIE II : LES INVESTIGATIONS CLINIQUES

1. Généralités

1.1. Définitions

La recherche clinique est au cœur de l'innovation. Elle participe au progrès médical en permettant d'évaluer la sécurité et l'efficacité de produits de santé sur des sujets sains ou malades.

Le terme d'évaluation clinique est défini dans le règlement européen comme « *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* ».

L'évaluation clinique est obligatoire pour tous les dispositifs quelle que soit la classe à laquelle il appartient. Il en existe deux types :

- L'investigation clinique qui implique un ou plusieurs participants humains ;
- Le principe de l'équivalence qui implique la comparaison du dispositif à un dispositif équivalent déjà sur le marché.

Une étude clinique, ou investigation clinique, ou essai clinique est une étude scientifique pratiquée sur la personne humaine dans le but d'évaluer la tolérance et/ou l'efficacité d'un traitement.

Il existe une nuance entre les termes d'investigation et d'essai clinique. Une investigation clinique désigne une étude effectuée chez l'Homme afin d'obtenir des données cliniques concernant un dispositif médical. C'est l'équivalent d'un essai clinique pour le médicament.

Par ailleurs, une investigation clinique peut faire l'objet de contraintes spécifiques, que l'on ne retrouve pas dans un essai clinique : des exigences de performance du dispositif, des exigences de fabrication (la stérilisation par exemple), un recueil de données plus conséquent lors de la constitution du dossier, une impossibilité d'étude en aveugle...

Il existe un long chemin, dès le moment où une idée innovante apparaît pour qu'un produit arrive jusqu'à la commercialisation. L'étape indispensable des études cliniques se trouve au bout du processus. D'un point de vue légal, l'approbation d'une autorité compétente et d'un comité éthique est indispensable pour la réalisation d'études cliniques (18).

Avant la mise sur le marché d'un dispositif médical, il est nécessaire de mener une ou plusieurs études cliniques et ce afin de collecter les données permettant de réaliser l'évaluation clinique du dispositif et ainsi de démontrer sa conformité aux exigences générales de sécurité et de performance du règlement 2017/745/UE. Ces études cliniques se déroulent généralement en deux étapes :

- 1) Investigation clinique de faisabilité : les résultats servent à perfectionner les données d'entrée de conception ;
- 2) Étude pivot : les résultats confirment la sécurité et les performances.

Lorsque l'évaluation clinique est concluante, le fabricant peut envisager la commercialisation de son produit, qui se fait par le biais d'une demande de marquage CE en Europe.

Enfin, des études sont réalisées après la commercialisation du dispositif. Elles permettent de confirmer la sécurité et la performance du dispositif ainsi que de collecter des données sur le long terme. C'est la matériovigilance.

A noter qu'il existe des études dites observationnelles ou non interventionnelles. Ce sont des études qui vont observer des produits sur le marché, des populations, des comportements, des pratiques médicales... Les études observationnelles ne cherchent pas à développer un nouveau produit mais plutôt à recueillir des informations, les analyser voire les modifier par la suite en fonction des résultats.

1.2. Les acteurs

De nombreux métiers sont impliqués dans le monde de la recherche clinique. Chaque acteur, avec un rôle défini, permet le bon déroulement d'une étude clinique (19).

Le promoteur : c'est une personne physique ou morale qui prend la responsabilité de mettre en place, de gérer et ou de financer une investigation clinique. Il existe deux types de promoteurs :

- Industriels (les laboratoires par exemple) ;
- Institutionnels ou académiques (les hôpitaux ou des associations par exemple).

C'est le promoteur qui est responsable de la sécurité des personnes participant à la recherche et de la qualité de son étude.

Différents professionnels interviennent sur les missions dédiées au promoteur :

- Le chef de projet qui participe à la rédaction du protocole et à sa mise en œuvre. Il applique la réglementation, gère le budget de l'étude et assure le bon déroulement de l'étude en encadrant les Attachés de Recherche Clinique (ARC).
- Les ARC se retrouvent plus régulièrement sur le terrain investigateur. Leur rôle est de se déplacer dans les établissements où se déroule l'étude afin de mettre en place, de suivre et de clôturer l'étude. Ils réalisent des contrôles pour assurer la qualité des données.
- Le responsable pharmacovigilance veille aux événements indésirables liés à l'étude ou au produit. Il rédige également les rapports de sécurité annuel qui tiennent compte de l'ensemble des informations de sécurité disponibles.

L'investigateur : c'est un professionnel de santé qui dirige et surveille la réalisation de l'étude clinique. C'est en général un médecin qui est présent sur le lieu de la recherche, et qui est amené à inclure les patients correspondant à l'étude souhaitée. Il est qualifié pour la recherche et doit respecter les Bonnes Pratiques Cliniques.

Sur le terrain investigateur, il peut y avoir des Techniciens d'Etude Clinique (TEC) qui assistent l'investigateur, que ce soit pour les visites des patients ou pour la saisie et la traçabilité des données.

Les instances réglementaires qui approuvent l'investigation clinique sont :

- Le comité d'éthique ;
- L'autorité compétente.

Les acteurs sont représentés sur la figure 9 en fonction de leur rôle dans l'étude.

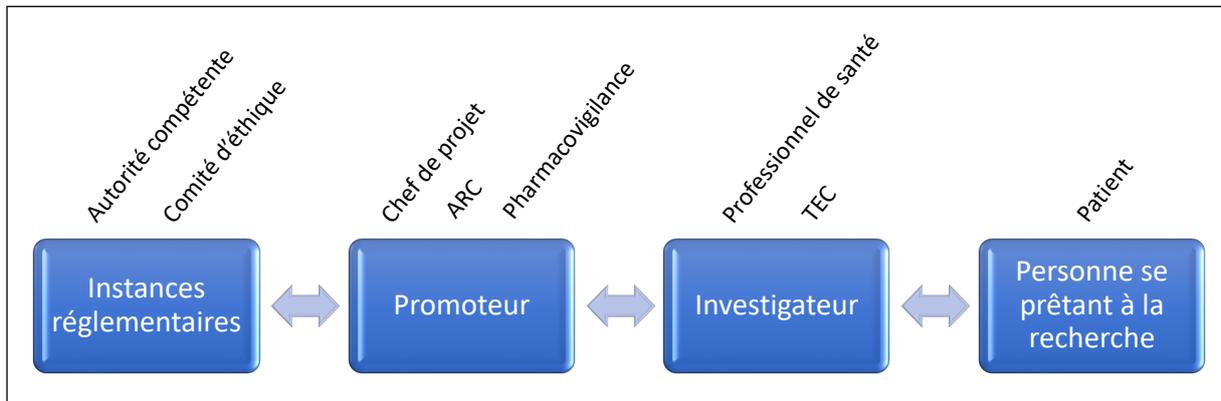


Figure 9 : Acteurs d'étude clinique

Les instances en charge de la protection des données personnelles sont incontournables dans le cadre des études cliniques, même si elles ne représentent pas, à proprement parler des acteurs de ces essais. En effet, il existe un règlement européen sur la protection des données personnelles : le Règlement Général de Protection des Données (RGPD) entré en application le 25 mai 2018 (20). Ce règlement est obligatoire et directement applicable aux États membres. Au cours d'une investigation clinique la manipulation de données sensibles concernant les personnes se prêtant à la recherche est inéluctable. Chaque État membre possède sa propre autorité de protection veillant au bon usage et à la protection des données personnelles. Par exemple, en France, le promoteur se doit d'informer la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

2. La réglementation des investigations cliniques

Depuis plusieurs décennies, il existe au sein des pays de l'Union européenne des lois, des normes et des directives relatives aux études cliniques.

2.1. Le règlement européen 2017/745

Le domaine des investigations cliniques est également impacté par le règlement UE 2017/745. Le chapitre VI est totalement dédié à l'évaluation clinique et les investigations cliniques.

Il est désormais nécessaire de réaliser un plan d'évaluation clinique qui doit être établi en amont par les fabricants. Il se trouve à l'annexe XIV du règlement et y spécifie les grandes lignes du déroulement de l'évaluation clinique. L'ensemble des résultats de l'évaluation clinique devra être reporté dans un rapport d'évaluation clinique.

Une autre nouveauté a également vu le jour : la procédure de consultation détaillée dans l'article 106. Il est possible de consulter un groupe d'expert afin d'obtenir, en tant que fabricant, un avis scientifique sur le plan de développement clinique. La décision après consultation d'un groupe d'experts européens est même obligatoire pour les DM de classes III et certains IIb.

Lors de l'évaluation clinique, le règlement européen tiens désormais compte des alternatives thérapeutiques disponibles dans les indications revendiquées du dispositif. Ceci permettant d'évaluer où se situe la stratégie thérapeutique du dispositif.

Contrairement à la précédente directive, tous les dispositifs implantables et les dispositifs de classe III devront réaliser une investigation clinique. Sauf pour deux exceptions :

- Lorsqu'un dispositif est le résultat d'une modification d'un précédent dispositif, tous deux venant du même fabricant et où l'équivalence a été prouvée ;
- Lorsqu'un dispositif, approuvé par un ON, a su démontrer son équivalence avec un autre dispositif d'un autre fabricant sur le marché et que les deux fabricants ont signé un contrat permettant au fabricant du dispositif équivalent de laisser le libre accès à sa documentation technique au fabricant innovant.

Les dispositifs médicaux ayant été mis sur le marché sous la directive actuelle, avec des données cliniques suffisantes, ne sont pas dans l'obligation de réaliser des investigations cliniques. Cela n'est applicable que pour les nouveaux produits.

Afin de mettre en place une harmonisation de la documentation nécessaire dans l'application d'une investigation clinique, une liste de documents obligatoires a été publiée. Elle se trouve au chapitre II de l'annexe XV.

La base de données EUDAMED sera le point d'entrée à toutes les demandes ou notifications d'investigation clinique avec la création du numéro d'identification unique. EUDAMED sera également un outil de communication. Cette base permettra les

échanges d'informations entre les États membres et la Commission européenne. Également la communication d'informations par le promoteur en fin d'investigation clinique, d'interruption, d'évènements indésirables, de rapport... se fera via EUDAMED. Le module investigation d'EUDAMED sera disponible dans le courant de l'année 2023.

En parallèle de cela, un nouveau règlement relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE est entré en vigueur le 31 janvier 2022 : le règlement (UE) n°536/2014. Ses objectifs principaux sont relativement similaires au règlement sur les dispositifs médicaux :

- Favoriser l'harmonisation au sein des pays européens par un point d'entrée unique aux demandes et autorisations d'essais cliniques ;
- Renforcer l'attractivité en Europe ;
- Augmenter la transparence et l'accès aux données d'essais cliniques.

Les années 2021 et 2022 marquent ainsi un grand tournant du côté de la réglementation des études cliniques en Europe.

2.2. La réglementation éthique

Plusieurs textes sont apparus au fil des années permettant d'encadrer les bonnes pratiques et les règles éthiques.

2.2.1. Le code de Nuremberg

Le *Code de Nuremberg* est le premier code qui émerge en 1947. Il indique les conditions que doivent satisfaire les expérimentations pratiquées sur l'être humain pour être considérées comme « acceptables ». Il va ainsi poser dix principes fondamentaux d'éthique de la recherche biomédical (21) :

- 1) Le consentement volontaire du malade est essentiel et doit être suffisamment renseigné (nature, durée et but de l'expérience) ;
- 2) L'expérimentation doit apporter des résultats pratiques et bénéfiques, utiles pour la société et impossibles à obtenir par d'autres moyens ;
- 3) L'expérimentation doit reposer sur les résultats de l'expérimentation animale antérieure ainsi que sur la connaissance de la maladie afin qu'elle soit justifiée ;

- 4) L'expérience doit être réalisée en évitant toute souffrance physique et mentale ;
- 5) Aucune expérience ne doit être faite lorsque qu'il y a des raisons de croire qu'elle puisse entraîner la mort ou l'invalidité du sujet ;
- 6) Le niveau de risque encouru ne doit jamais excéder celui de l'importance humaine du problème que doit résoudre l'expérience ;
- 7) Le sujet doit être mis à l'écart si, au cours de l'expérience, il y a un risque de blessures, d'invalidité ou de mort ;
- 8) Les expérimentations ne peuvent être pratiquées que par des personnes scientifiquement qualifiées ;
- 9) Durant l'expérience, le sujet doit être libre de mettre fin à cette dernière ;
- 10) Pendant le déroulement de l'expérience, le scientifique doit être prêt à interrompre l'expérience s'il juge que cette dernière pourrait entraîner des blessures, une invalidité ou la mort pour le sujet.

Ce texte est issu du procès des médecins à la suite des expérimentations humaines dans les camps nazis effectuées durant la Seconde Guerre Mondiale. Il est applicable au niveau mondial.

2.2.2. La déclaration d'Helsinki

La *Déclaration d'Helsinki* arrive en 1964 et établit les principes dont l'objectif est de fournir des recommandations aux et autres participants à la recherche médicale sur des êtres humains (22). Elle a été écrite par l'Association Médicale Mondiale et introduit la notion de données identifiables. La déclaration a été revue en 2016 afin de mieux considérer les données de santé et les bio-banques. En effet, le développement de ces bases nécessite un équilibre entre les droits des donneurs et des utilisateurs.

2.2.3. La déclaration de Manille

La *Déclaration de Manille* de 1981 est une étape clé dans la réflexion internationale concernant l'organisation des recherches biomédicales (23). C'est un projet commun à l'Organisation Mondiale de la Santé et du Conseil des Organisations Internationales des Sciences Médicales. Ces lignes directrices posent des limites aux dérives parfois constatées aux cours d'essais cliniques dans des pays où la réglementation est peu présente.

Ces textes ont évolué et se sont spécifiés au fil du temps afin d'encadrer de façon plus humaine et éthique les études de recherche sur l'Homme.

2.3. L'environnement normatif

2.3.1. Les Bonnes Pratiques Cliniques

D'autre part, il existe en Europe et dans le monde entier les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC). Elles sont entrées en vigueur en juillet 1991 au sein de l'Union européenne. Ce sont des exigences qui permettent de satisfaire la qualité d'une étude clinique (d'un point de vue éthique et scientifique). Plusieurs points sont abordés (24):

- L'élaboration et la planification ;
- La conduite ;
- Le suivi ;
- Le contrôle qualité ;
- Le recueil des données ;
- L'analyse et l'expression des résultats.

Les BPC sont reconnues pour garantir la protection des droits, la sécurité et le bien-être des personnes tout en assurant une crédibilité des données issues de la recherche.

2.3.2. La norme ISO 14155 : 2020

Il existe une norme dédiée aux investigations cliniques menées sur des sujets humains en vue d'évaluer la sécurité ou les performances des dispositifs médicaux. C'est la norme ISO 14155 qui a été révisée en 2020. Elle vient annuler et remplacer celle de 2011. Ce document traite des BPC applicables à la conception, la conduite, l'enregistrement et les rapports concernant les investigations cliniques des dispositifs médicaux. De nouvelles parties apparaissent (25) :

- Des recommandations concernant le management de la qualité clinique ;
- Une introduction de la stratégie de surveillance basée sur les risques ;
- De nouvelles recommandations pour les comités d'éthique ;

- Une consolidation de la gestion des risques tout au long du processus d'investigation clinique ;
- Des recommandations relatives aux audits de l'investigation clinique.

Ces modifications vont de pair avec l'apparition du règlement (UE) MDR 2017/745 dans le but de renforcer la sécurité et l'efficacité des dispositifs médicaux.

Cette norme ne s'applique pas aux dispositifs médicaux *in vitro*. Pour ce type de DM, il faut tenir compte de la norme ISO 20916 : 2019.

2.3.3. Les guides MDCG

Les guides Medical Device Coordination Group (MDCG) viennent remplacer les guides MEDDEV. Les guides MEDDEV et MDCG sont des documents spécifiques concernant les dispositifs médicaux. Ils permettent de favoriser une approche commune à suivre pour les fabricants et organismes notifiés de la zone économique européenne. Ils sont fournis par la Commission Européenne afin d'aider les parties prenantes, à savoir, les fabricants, les organismes notifiés et les autorités compétentes des États membres.

Cependant les guides MEDDEV répondaient aux exigences de la directive 93/42/CEE. En accord avec le nouveau règlement européen, ce sont les guides MDCG qu'il faut désormais suivre.

Il existe presque cent MDCG abordant différents sujets : la classification des dispositifs, les nouvelles technologies, les cartes d'implant, les dispositifs médicaux *in vitro*...

A propos des investigations cliniques et de l'évaluation, il y en a dix. Les références sont listé dans le tableau 5 (26).

Tableau 5 : Guides MDCG relatif aux investigations cliniques et l'évaluation

Référence	Sujet	Date de publication
MDCG 2021-28	Les modifications substantielles des investigations cliniques	Décembre 2021
MDCG 2021-20	Les instructions pour générer le CIV-ID pour les investigations cliniques	Juillet 2021
MDCG 2021-8	Les documents de demande d'investigation clinique	Mai 2021
MDCG 2021-6	Les questions et réponses sur les investigations cliniques	Avril 2021
MDCG 2020-13	Le modèle de rapport d'évaluation clinique	Juillet 2020
MDCG 2020-10	Les lignes directrices pour le rapport de sécurité	Mai 2020
MDCG 2020-8	Le guide sur le modèle du rapport d'évaluation PMCF	Avril 2020
MDCG 2020-7	Le guide sur le modèle du plan PMCF	Avril 2020
MDCG 2020-6	Le guide sur les preuves cliniques suffisantes	Avril 2020
MDCG 2020-5	Les lignes directrices sur l'évaluation clinique	Avril 2020
MDCG 2019-9 - Rev.1	Le résumé de la sécurité des performances	Mars 2019

Bien que ces documents d'orientation ne soient pas obligatoires et n'aient aucune valeur réglementaire, leur utilisation est généralement attendue.

3. La recherche clinique sur les dispositifs médicaux dans le cadre européen

Le promoteur, après avoir monté un dossier clinique et réglementaire solide peut ensuite déposer son dossier aux organismes agréés. Ces organismes doivent fournir un avis positif afin que le promoteur puisse commencer son investigation clinique. Ils sont propres à chaque pays européen et fonctionnent différemment.

Il existe deux procédures d'évaluation :

- La procédure d'évaluation non coordonnée (nationale) : lorsque l'investigation clinique est menée dans un seul État membre de l'UE. Les évaluations scientifique et éthique restent au niveau national.
- La procédure d'évaluation coordonnée : lorsque l'investigation clinique est conduite dans plus d'un État membre. L'évaluation scientifique est alors coordonnée par un État membre parmi les États membres concernés. L'examen éthique reste national.

Lors du choix d'un pays pour la réalisation d'une investigation clinique, le promoteur va se pencher sur l'attractivité des pays dans le domaine de la recherche clinique.

Les facteurs influençant la sélection du site d'étude clinique en Europe s'articulent autour (27) :

- Du délai de réponse (approbation et avis) par l'autorité compétente et le comité d'éthique ;
- De la complexité du dossier à monter pour l'investigation.

Même si le prix n'intervient qu'en seconde ligne, il peut être crucial pour la mise en place d'une étude provenant d'une start-up. Un promoteur aura tendance à rechercher une mise en place peu chère et rapide.

3.1. Les autorités compétentes

L'autorité compétente d'un pays va fournir, en fonction de la classe du dispositif, son autorisation pour la réalisation d'investigation clinique sur son territoire. Son évaluation s'oriente essentiellement sur le côté scientifique du dispositif médical en se focalisant sur la pertinence du produit ainsi que ses performances.

Différents points seront examinés tels que : la balance bénéfiques/risques pour les personnes, les tests sur la sécurité et au niveau préclinique, la fiabilité et robustesse des données de l'investigation clinique...

Chaque pays possède une seule et unique autorité compétente. Elles sont citées dans le tableau 6.

Tableau 6 : Liste des autorités compétentes de l'UE

Pays	Autorité compétente
Allemagne	Federal Institute for Drugs and Medical Devices
Autriche	Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Belgique	Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé
Bulgarie	Bulgarian Drug Agency
Chypre	Cyprus Medical Devices Authority
Croatie	Agency for medicinal products and medical devices of Croatia
Danemark	Danish Medicines Agency
Espagne	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
Estonie	Health Board, Medical Devices Department
Finlande	The Finnish Medicines Agency Fimea
France	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
Grèce	National Organization for Medicines
Hongrie	Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet
Irlande	Health Products Regulatory Authority
Italie	Ministero della salute
Lettonie	State Agency of Medicines
Lituanie	The State Health Care Accreditation Agency
Luxembourg	Ministère de la santé
Malte	Malta Medicines Authority
Pays-Bas	Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
Pologne	Office for Registration of Medicinal Products, Medical Devices and Biocidal Products
Portugal	National Authority of Medicines and Health Products ; Infarmed
République Tchèque	State Institute for Drug Control
Roumanie	National Authority of Medicines and Medical Devices
Slovaquie	State Institute for Drug Control
Slovénie	Agency for Medicinal Products and Medical Devices of the Republic of Slovenia
Suède	Medical Products Agency

Les délais de réponse des autorités compétentes se doivent de suivre le règlement (UE) 2017/745 indiquant une réponse sous soixante jours. Cependant, les délais en vie réelle sont bien souvent plus longs. Concernant le respect des délais sous le règlement il n'y a pas encore assez de recul depuis sa mise en place.

3.2. Les comités d'éthique

Le comité éthique réalise un examen du dossier clinique et émet son avis en veillant à la protection des personnes qui se prêtent à une recherche médicale. Son approbation est obligatoire pour chaque investigation clinique de n'importe quelle classe de dispositif. Le règlement européen stipule à l'article 62.3 : « *L'examen éthique est réalisé par un comité d'éthique conformément au droit national* ». Le promoteur se doit alors de se référer aux textes réglementaires du pays où aura lieu l'investigation clinique.

C'est un organisme indépendant instauré dans chaque État Membre. Son domaine de jugement se portant envers le bénéfice attendu qui justifie le risque, le consentement éclairé, le respect du droit à l'intégrité physique et mentale, le respect de la vie privée et protection des données, l'absence de contrainte exercée...

Chaque pays de l'UE a développé sa propre manière concernant la gestion de leurs comités d'éthique. Il en existe généralement plusieurs par pays. L'examen éthique est ainsi réalisé conformément au droit national, ce qui implique de nombreuses différences au sein de l'Union européenne.

Une enquête menée par le Professeur Hansel-Esteller en 2019, a permis de collecter des informations en provenance de plusieurs comités d'éthique en Europe (28). Malgré le manque de réponse conséquente (moins de 50% des pays européens), les pays à forte attractivité ont répondu présents. Ces informations comprennent l'évaluation de dossiers cliniques de médicaments et dispositifs médicaux. Elle a pu mettre en évidence les différences notables sur plusieurs points :

- Le nombre et la qualité des membres

Tableau 7 : Membres des comités éthique

Pays	Nombre membres	Médicale et scientifique	Autre : Éthique, juridique...
Allemagne	Variable	Majorité	?
Belgique	8 à 12	50%	50% (1 patient, 1 éthique)
Danemark	7 à 11	40%	60%
Espagne	18	55%	45% (1 patient, 5 éthiques)
Finlande	15	73%	27% (patient, éthique)
France	14	50%	50% (2 patients, 1 éthique)
Italie	18	78%	22% (1 patient, 1 éthique, 1 ingénieur)
Lituanie	9	60%	40% (patient, éthique)
Luxembourg	12	75%	25%
Portugal	35	60%	40% (1 patient, 10 éthiques)

Des membres qui ont déjà une connaissance du dispositif présenté et de son environnement peuvent être plus exigeants. Les membres scientifiques pourraient donc demander plus de précisions ou de modifications sur le dossier du dispositif médical. La Finlande, l'Italie et le Luxembourg sont les pays dont le comité possède le plus de membres scientifiques.

- Le choix du comité

Lorsqu'il s'agit de comités nationaux, c'est le promoteur qui décide à quel comité national il va vouloir soumettre son dossier.

Lorsqu'il s'agit de comités locaux, le choix revient à l'investigateur.

La France a une particularité : un tirage au sort pour désigner le comité auquel le dossier sera attribué. La France est donc le seul pays qui évite les biais de sélection par son mode de tirage au sort.

La rapidité de mise en place d'une étude clinique étant étroitement liée au délai d'obtention des autorisations, il est intéressant de connaître les différences pouvant être observées selon le pays dans lequel on souhaite réaliser cette étude. L'enquête menée par le Professeur Hansel-Esteller permet d'avoir plusieurs informations sur le nombre et la compétence des comités, la fréquence de leurs réunions et le nombre des dossiers qu'ils examinent annuellement, leur délai de réponse.

- Le nombre et compétences des comités

Tableau 8 : Nombre de comités d'éthique et compétences

Pays	Nombre	Compétences
Allemagne	53	Nationale et locale
Belgique	180	Locale
Danemark	1 + 12	Nationale et locale
Espagne	90 + 32	Nationale et locale
Finlande	1 + 9	Nationale et locale
France	39	Nationale
Irlande	12 + 100	Nationale et locale
Italie	90	Locale
Lituanie	1 + 2	Nationale et locale
Luxembourg	1	Nationale
Portugal	1 + 100	Nationale et locale

Un nombre plus élevé de comités serait de nature à permettre une réponse plus rapide. De plus, les comités locaux pouvant être choisis par l'investigateur, le comité pourrait être ainsi influencé lors de sa décision, d'où l'intérêt de la position française qui organise un tirage au sort pour le choix du comité. Les pays qui se démarquent en terme de nombre de comités sont la Belgique, l'Irlande et le Portugal (plus de cent comités locaux).

- Le nombre et la fréquence des dossiers

Tableau 9 : Nombre et fréquence des dossiers étudiés

Pays	Dossier/an/comité	Réunion/mois
Allemagne	Variable	?
Belgique	Variable	1 à 4
Danemark	~ 100	1
Espagne	350	2
Finlande	80	1
France	~ 90	1
Italie	60 à 800	1
Lituanie	80 - 100	1
Luxembourg	40 - 50	1
Portugal	129	2

Le nombre et la fréquence de dossiers étudiés doit vraisemblablement dépendre du nombre de comités d'éthique dans le pays. Les données de l'Allemagne et de la Belgique ne sont malheureusement pas exploitables. L'Italie et l'Espagne s'avèrent très efficaces quant à l'examen des dossiers.

- Le délai de réponse

Tableau 10 : Délai moyen de réponse des comités d'éthique

Pays	Durée évaluation moyenne (jours)
Allemagne	60
Belgique	28
Danemark	60 à 80
Espagne	11 à 16
Finlande	60

Pays	Durée évaluation moyenne (jours)
France	85
Italie	30
Lituanie	45 à 60
Luxembourg	30
Portugal	60

Le délai de réponse est un critère très important à regarder. Malheureusement, les délais théoriques trouvés dans les textes sont généralement différents, voire très différents des délais pratiques. En effet, les délais de réponse sont régulièrement dépassés. Il peut être difficile de les estimer car cela dépend de la quantité de dossiers à étudier au moment où on doit faire appel à un comité donné.

En regard des réponses obtenues, l'Espagne se démarque des autres pays avec un délai de réponse très court de 11 à 16 jours. Quant à la France, elle se retrouve en dernière place avec le délai le plus long de 85 jours.

Les données des tableaux ci-dessus datant de 2019 expriment de nombreuses différences sur plusieurs aspects. Alors que les règlements européens (dispositifs médicaux et médicaments) tendent à une harmonisation au sein de l'Union européenne, l'aspect éthique reste totalement dépendant de chaque pays.

4. La recherche clinique sur les dispositifs médicaux dans le cadre français

En France, les dispositifs médicaux suivaient la réglementation française : la loi Jardé depuis 2012. Cette loi encadre les Recherches Impliquant la Personne Humaine (RIPH) portant sur un médicament, un dispositif médical ou un autre produit de santé. Elle divise les recherches en trois catégories :

- RIPH 1 : Recherches interventionnelles. Elles comportent un risque pour le patient ;
- RIPH 2 : Recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales ;

- RIPH 3 : Recherches non interventionnelles. Elles ne comportent aucun risque ni contrainte et dans lesquelles tous les actes sont pratiqués de manière habituelle.

La loi Jardé est basée sur les risques et contraintes de la recherche. Or le règlement européen prend en compte les risques liés au dispositif médical (classe et marquage CE).

Le droit français a dû s'adapter au règlement afin d'obtenir une cohérence entre les deux textes réglementaires. L'Ordonnance n°2022-582 a été publiée le 20 avril 2022 sous 17 articles (29). La notion de dispositif médical y est élargie par les termes « d'accessoire du dispositif médical » ainsi que l'ajout des dispositifs sans finalité médicale.

Les investigations cliniques sont maintenant exclues du régime des RIPH mais possèdent leur propre chapitre dans le code de la santé publique : Articles R511-36-2 à R5211-38. Ces articles incorporent des notions du règlement tels que :

- Les investigations cliniques devenues obligatoires pour les DM actifs et de classe III ;
- Le fabricant doit certifier que son dispositif est conforme aux exigences essentielles et que toutes les précautions ont été prises pour protéger la santé et la sécurité du patient et qu'il doit informer son intention à l'ANSM ;
- Le fabricant informe l'ANSM de son intention et lui met à disposition un rapport contenant les données obtenues lors de son évaluation clinique et de ses investigations cliniques.

4.1. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé a mis à disposition sur son site les documents nécessaires lors du dépôt de dossier, en fonction de la classe du dispositif (mis à jour en février 2022).

Les grandes étapes de l’instruction pour les demandes d’investigation clinique sont (30) :

- 1) Le dépôt par le promoteur le même jour au comité d’éthique via SIRIPH et à l’ANSM par mail (en attente d’EUDAMED) le même dossier ;
- 2) La coordination de la validation de la demande par l’ANSM (champ d’application du règlement et complétude du dossier) ;
- 3) L’évaluation éthique (CPP) ;
- 4) L’évaluation scientifique pour certains dossiers (ANSM) ;
- 5) L’avis favorable du CPP et autorisation de l’ANSM (si besoin) ;
- 6) Le début de l’investigation clinique.

L’ANSM a divisé les investigations cliniques en sept catégories en fonction : du marquage CE, de la classe du dispositif, du caractère invasif ou non... (voir Annexe 1)

En 2020, l’ANSM a autorisé 98 études cliniques pour les dispositifs médicaux avec un délai moyen d’instruction de 49.6 jours (31). Le tableau 11 y décrit le nombre de demandes et d’autorisations entre 2017 et 2020.

Tableau 11 : Demandes d’investigations cliniques à l’ANSM

DM et DM in vitro	2017	2018	2019	2020
Nombre de demandes soumises	216	190	177	200
Nombre d’autorisations	97	93	99	98

Une diminution du nombre de demandes est constatée pour 2018 et 2019 mais elle est augmentée de 11.5% entre 2019 et 2020. Par ailleurs le nombre d’autorisations reste stable d’année en année avec environ 50% de dossiers autorisés.

La figure 10 représente la répartition des études cliniques de DM par domaine thérapeutique en 2020.

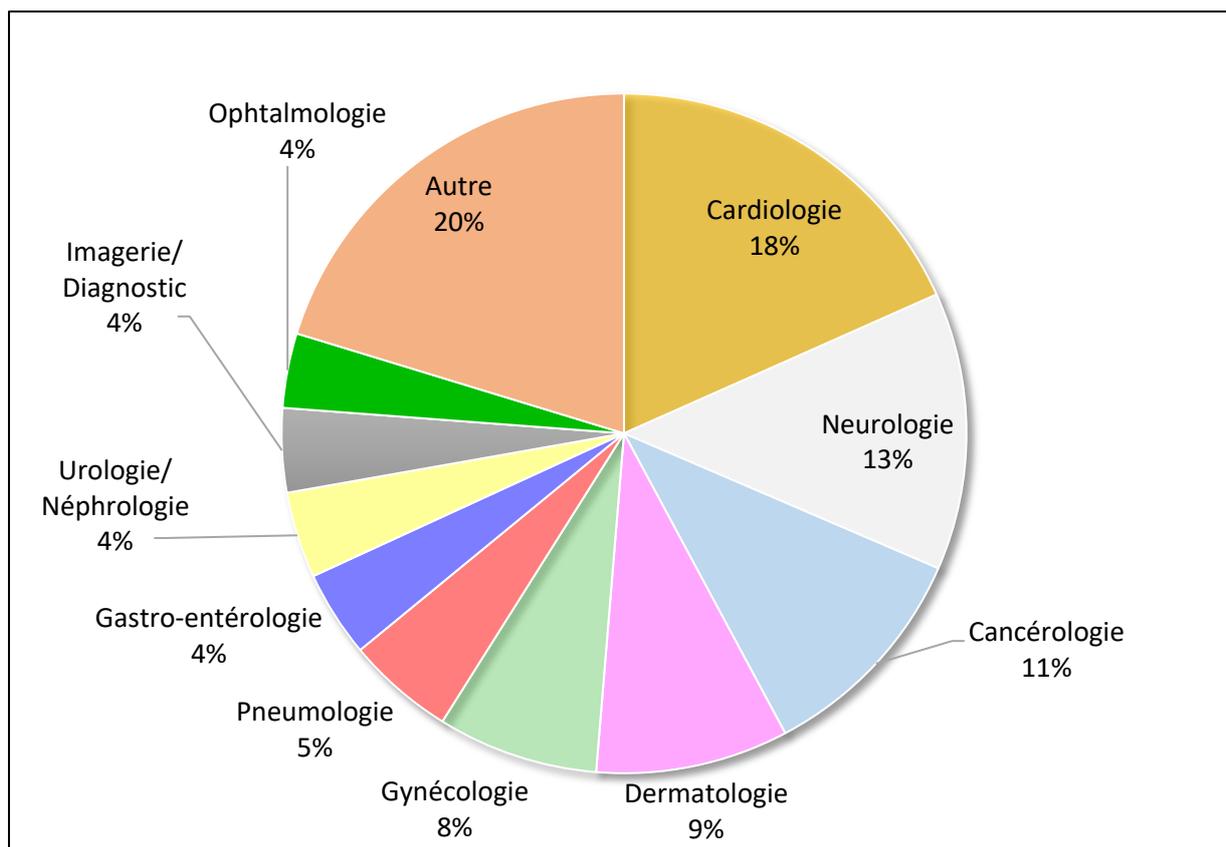


Figure 10 : Répartition des études cliniques de DM par domaine thérapeutique en 2020

En 2020, les études cliniques des DM concernaient majoritairement la cardiologie (18%), la neurologie (13%) et la cancérologie (11%).

Entre le 26 mai 2021 et le 28 février 2022, l'ANSM a pu réaliser un premier bilan depuis l'entrée en vigueur du règlement européen MDR 2017/745 (32).

284 dossiers d'investigation clinique ont été soumis à l'ANSM. La majorité des dossiers (39.79%) concernait des dispositifs marqués CE avec des procédures additionnelles non lourdes et non invasives. Comparé aux années précédentes, il y a eu une hausse significative du nombre de dossiers soumis.

La figure 11 détaille les décisions de l'ANSM concernant les demandes d'investigations cliniques depuis la mise en place du règlement européen.

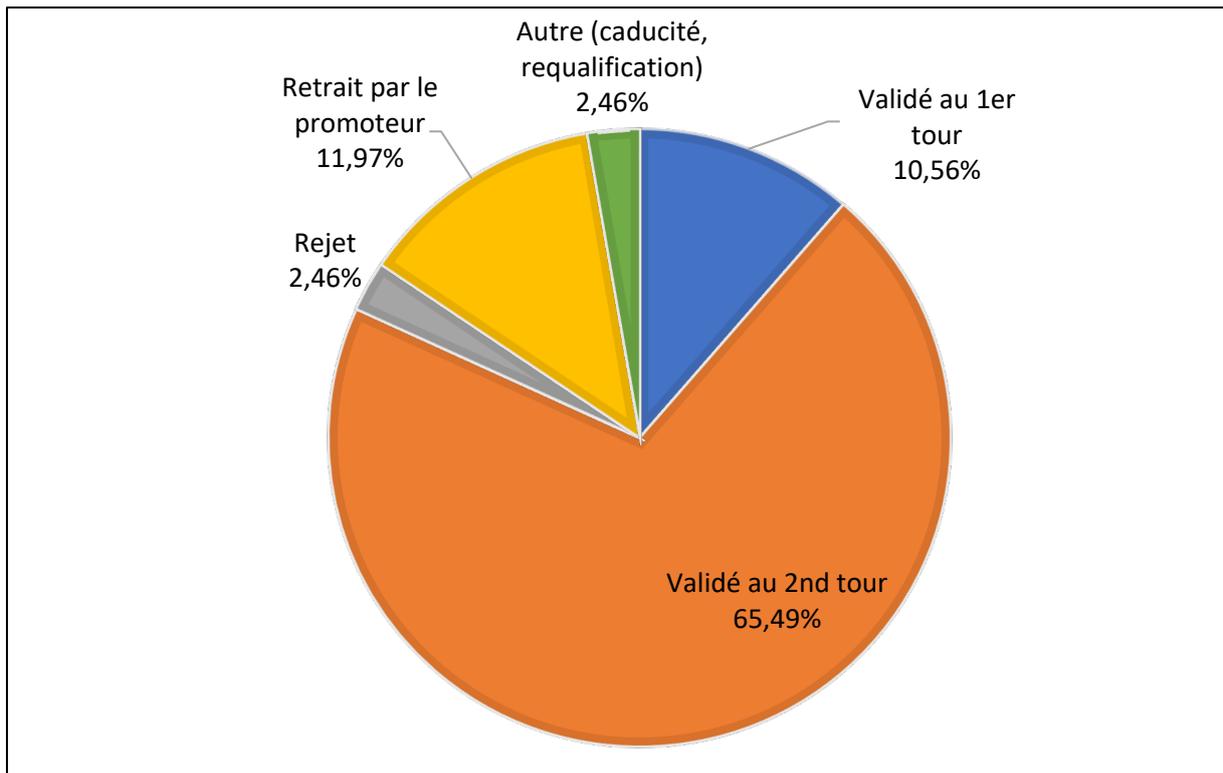


Figure 11 : Décisions de validation des dossiers de DM entre le 26 mai 2021 et le 28 février 2022

Sur ces 284 dossiers 76% ont été validés (25% de plus que 2020). Ce taux est relativement élevé en tenant compte du changement de réglementation au cours de l'année ainsi que l'épidémie du COVID. Le taux validé au premier tour reste largement plus faible que celui du deuxième tour. Les raisons d'une non validation sont majoritairement représentées par la présence de dossiers incomplets ou des demandes de modifications substantielles (demandes d'informations complémentaires par l'ANSM) retrouvés sans réponse par le promoteur.

Le délai moyen d'évaluation, sans recours à l'expertise externe est de 48.9 jours en moyenne. Il reste donc proche de celui de 2020. Le délai maximum théorique est de 57 jours.

Le délai moyen d'évaluation, avec recours à l'expertise externe est de 74.7 jours en moyenne. Le délai maximum théorique est de 77 jours.

Les délais pratiques, bien que proches des délais théoriques sont respectés.

4.2. Le Comité de Protection des Personnes (CPP)

Selon l'article 62.3 du règlement européen MDR 2017/745, les investigations cliniques font l'objet d'un examen éthique conformément au droit national. C'est-à-dire, en France, conformément aux articles L1123-1 à L1123-14 du Code de la santé publique.

L'avis du CPP sur la validité de la recherche se fonde sur :

- La protection des personnes ;
- L'adéquation des informations écrites dans les documents ;
- La procédure d'obtention du consentement éclairé ;
- La justification de la recherche sur des personnes incapable de donner leur consentement éclairé ;
- Le délai de réflexion ;
- L'interdiction de participer simultanément à une autre recherche ;
- La pertinence de la recherche et du ratio bénéfice/risque ;
- La concordance des objectifs et des moyens ;
- La qualification des investigateurs ;
- Les montants et modalités d'indemnisation pour les participants ;
- Les modalités de recrutement des participants ;
- La pertinence (scientifique et éthique) des collections d'échantillons biologiques ;
- La méthodologie de la recherche.

Le 4 mars 2022 est apparu un nouveau décret, le décret n°2022-323 relatif aux recherches impliquant la personne humaine et aux essais cliniques de médicament (33). Plusieurs changements y sont retrouvés, parmi les principaux :

- Le nombre des membres des CPP qui a augmenté, passant de 28 à 36 (réparti en deux collèges de 18 membres) ;
- Une même personne peut faire partie d'un ou plusieurs comités ;
- Les délibérations du comité nécessitent la présence d'au moins 5 membres (versus 7 auparavant) ;
- Le promoteur dispose d'un délai de 12 jours pour communiquer une réponse au CPP lorsque celui-ci lui demande des informations complémentaires ;

- Un membre du comité qui a rendu l'avis défavorable ne peut siéger dans le comité qui réexamine le dossier.
- Si la recherche n'a pas débuté dans le temps imparti (2 ans après l'avis du comité) et qu'une justification pour ce délai est disponible avant son expiration, l'avis peut être prolongé de deux ans.

De nombreux articles ont également été ajoutés, étroitement liés aux nouvelles réglementations européennes. Ce sont les articles R1124-2 à R1124-17.

Le nombre de CPP en France est de 39, répartis sur l'ensemble du territoire, par région (34). Ils sont cités dans l'annexe 2.

Leur attribution est faite de manière aléatoire lorsque le promoteur soumet son dossier sur le Site Impliquant la Recherche sur la Personne Humaine (SIRPH2G). La soumission se fait simultanément au CPP et à l'ANSM. La France est le seul pays européen qui fonctionne par tirage au sort. La validation est faite de façon coordonnée par l'ANSM. Le délai de réponse est le même quel que soit le type d'investigation clinique. Selon le règlement, il doit être respecté sous 45 jours.

La figure 12 ci-dessous regroupe plusieurs délais sur la période de juin 2021 à mi-février 2022 spécifiques aux dossiers de dispositifs médicaux. Y sont représentés :

- Les délais de recevabilité ou demande de complément ;
- Les délais d'évaluation du complément ;
- Les délais d'émission de l'avis des dossiers recevables ;
- Les délais d'émission de l'avis des dossiers recevables après soustraction des délais de réponse promoteurs.

Mois et année de soumission	Nombre de dossiers soumis	Nombre de dossiers encore en cours d'évaluation	Nombre de clôtures sans avis (non recevable, abandonné, caduc)	Délai de recevabilité ou demande de complément (Médiane [Q1 ; Q3])	Délai d'évaluation du complément (Médiane [Q1 ; Q3])	Délai d'émission de l'avis sur les dossiers recevables (Médiane [Q1 ; Q3])	Délai d'émission de l'avis sur les dossiers recevables après soustraction des délais de réponse des promoteurs (Médiane [Q1 ; Q3])
6 2021	25	0	5	8 [6 - 10] (n= 25)	4 [2 - 5] (n= 18)	31 [23 - 51.25] (n= 20)	23 [18.5 - 43.25] (n= 20)
7 2021	30	0	6	8.5 [5.25 - 10.75] (n= 30)	5 [3 - 6] (n= 13)	47 [31 - 52] (n= 24)	39 [27.75 - 42.25] (n= 24)
8 2021	31	0	7	9 [7 - 10] (n= 31)	4 [1 - 5] (n= 21)	54 [34.25 - 62.75] (n= 24)	43.5 [25.5 - 48.25] (n= 24)
9 2021	29	0	15	10 [8 - 11] (n= 29)	3 [0.5 - 4.5] (n= 15)	31.5 [18.25 - 48] (n= 14)	20.5 [10.25 - 37] (n= 14)
10 2021	41	0	12	11 [9 - 19] (n= 41)	4.5 [4 - 5.25] (n= 16)	39 [20 - 47] (n= 29)	29 [11 - 37] (n= 29)
11 2021	32	4	7	10 [9 - 11.25] (n= 32)	4 [3 - 5] (n= 21)	34 [22 - 48] (n= 21)	23 [15 - 38] (n= 21)
12 2021	36	18	8	10 [8 - 15] (n= 34)	5 [1 - 6] (n= 17)	22 [21 - 25.5] (n= 10)	18 [13.25 - 21.75] (n= 10)
1 2022	41	32	7	9.5 [6.25 - 13] (n= 26)	5.5 [3 - 6.5] (n= 8)	12.5 [6.25 - 18.75] (n= 2)	11.5 [5.75 - 17.25] (n= 2)
2 2022	8	8	0	NA [NA - NA] (n= 0)	NA [NA - NA] (n= 0)	NA [NA - NA] (n= 0)	NA [NA - NA] (n= 0)

Note : les statistiques sur les délais d'évaluation d'un mois sont susceptibles d'être plus élevées lors du prochain bilan tant qu'au mois un des dossiers soumis ce mois est encore en cours d'évaluation.

Figure 12 : Délais des CPP spécifiques aux DM

Source : <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/recherche-impliquant-la-personne-humaine/donnees-de-suivi/article/delai-d-evaluation-ethique-des-projets-de-recherche>

Un frein à l'attractivité de la France pour les industriels du dispositif médical était le délai de réponse des CPP. Une grande variabilité des délais entre chaque comité (2, 3, 4 ou encore 5 mois), leurs compétences et leur joignabilité était constaté. Les délais d'émission de l'avis sont à la baisse depuis juin 2021 jusqu'à janvier 2022 malgré une hausse sur les mois d'été 2021 (lié aux vacances et donc au manque de personnel). Pour environ 75%, les délais sont en dessous des 45 jours et sont donc respectés.

Dans la partie II.3.2, le Professeur Hansel-Esteller avait retrouvé une moyenne des délais de 85 jours concernant des comités d'éthique français en 2019. Même si elle reprenait des délais sur l'ensemble des études cliniques (médicaments et DM), le bilan de 2022 sur les DM est très positif.

Les documents nécessaires lors de la demande au CPP pour une RIPH1 (35):

- Le courrier de demande d'avis ;
- Le formulaire de demande d'avis ;
- Le document additionnel ;
- Le protocole ;
- Le résumé en français ;
- La brochure investigateur ;
- Le document d'information destinée aux personnes se prêtent à la recherche

- Le formulaire de consentement ;
- L'attestation d'assurance ;
- La justification de l'adéquation des moyens humains, matériels et techniques ou l'autorisation de lieu de recherche ;
- La liste des centres et des investigateurs principaux ;
- Le ou les Curriculum Vitæ (CV) des investigateurs.

Il y a 20 CPP dédié à l'évaluation des investigations cliniques avec 2 places réservées par mois aux DM.

Le règlement européen MDR 2017/745 complète généralement les textes nationaux mais il se peut que les deux textes soient contradictoires. Par exemple, le MDR parle de consentement écrit. Tandis que le texte français évoque un consentement écrit ou express ou de non-opposition qui dépend du type de recherche (RIPH 1, 2 ou 3). Le règlement prime sur le texte français ce qui veut dire que toute investigation clinique nécessite désormais un consentement écrit.

L'assurance était également obligatoire pour un certain type de recherche uniquement (RIPH 1 et 2). Elle devient obligatoire pour toutes les investigations cliniques sous le règlement européen.

4.3. L'attractivité

En 2020, la recherche clinique a été fortement impactée par le COVID. Le nombre d'études sur ce virus a augmenté en prenant la place des autres recherches qui ont été mises sur pause. En 2021, la tendance s'est inversée avec une reprise des recherches hors COVID et une chute des études COVID.

L'association française des entreprises de la recherche clinique (AFCROs) a réalisé une extraction du nombre d'études cliniques en Europe via le site *clinicaltrial.gov* visible sur la figure 13. Ce site regroupe toutes les études cliniques qu'il y a dans le monde. La figure 13 y représente les cinq pays européens ayant le plus d'études cliniques (interventionnelles et observationnelles, médicament, DM...) en Europe (36).

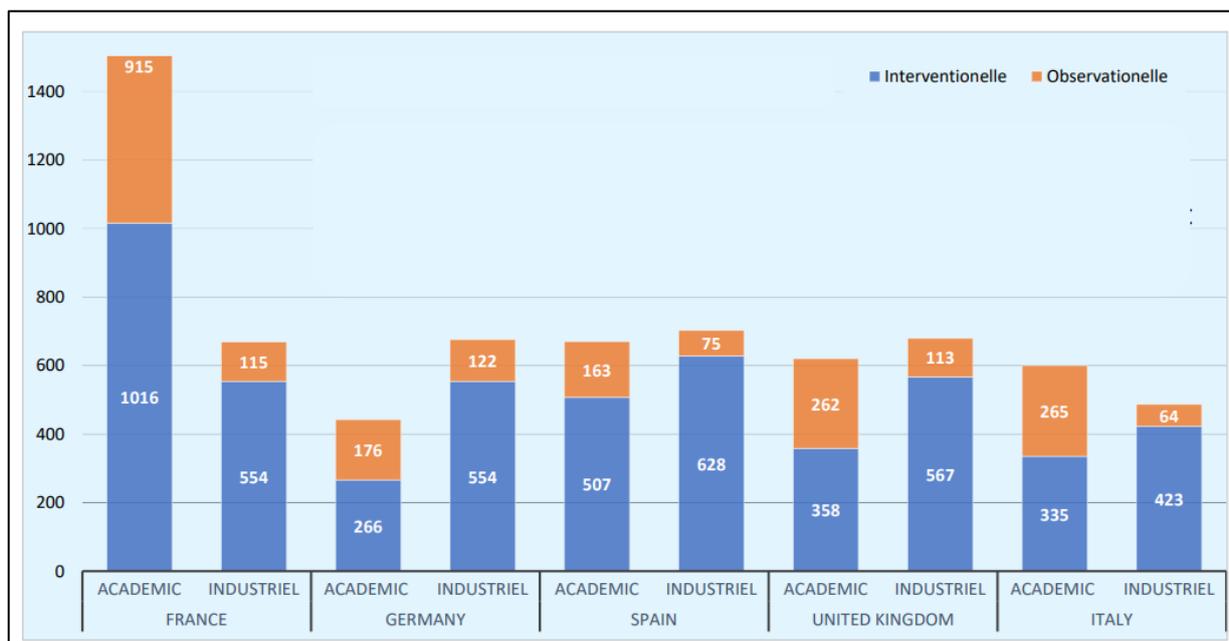


Figure 13 : Nombre d'études cliniques en 2021

Source : https://www.afcros.com/wp-content/uploads/2022/05/BAROMETRE_2022_AFCROS-JRC-2022-17-03-22.pdf

La France se place première avec une majorité d'études menée par le secteur académique pour la France. Elle se démarque également par un nombre considérable d'études observationnelles. Un total de 2 600 études a été réalisées sur le territoire. La France se place devant l'Espagne (1 373) et le Royaume-Uni (1 300).

Bien entendu, la quantité d'études cliniques n'est pas synonyme de qualité. Cependant, cela démontre un dynamisme marqué de la France dans le domaine de la recherche clinique.

D'après une enquête réalisée par le LEEM en 2021 sur les essais cliniques spécifiques aux médicaments, la France conserve une bonne posture (37). En effet, elle remonte sur le podium européen, en 3^{ème} place, du nombre d'essais cliniques promus au niveau mondial. La figure 14 permet de visualiser le pourcentage des études cliniques entre les pays européens les plus présents dans le domaine de la recherche clinique. La France se classe derrière l'Espagne et l'Allemagne.

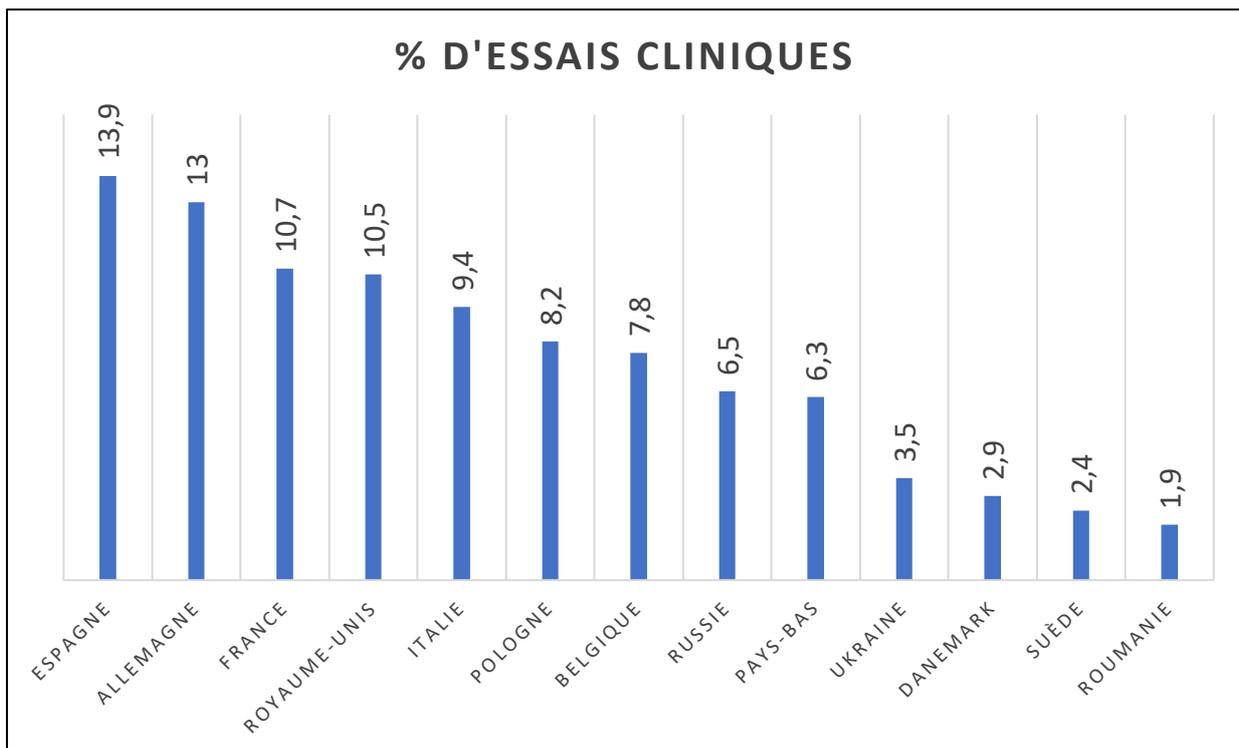


Figure 14 : Pourcentage du nombre d'essais cliniques en Europe en 2021

L'oncologie est la spécialité de la France concernant les essais cliniques de médicaments, avec plus de 45% de ses essais dédiés.

En 2020, la France a participé à 319 essais cliniques sur 2 972 dans le monde. Cela représente 11% du total mondial et ce malgré la crise du COVID.

Ces études permettent de prouver la performance et l'attractivité de la France au niveau mondial. La France bénéficie de compétences et d'une organisation en recherche et développement très compétitive.

D'un point de vue continental, l'Europe (38%) descend d'une place sur le podium, laissant la deuxième position à l'Asie (39%). La zone États-Unis/Canada (53%) reste en tête.

En juin 2021 a été annoncé le Plan Santé Innovation 2030 qui a pour but de renforcer l'attractivité et l'innovation en France. Plus de sept milliards d'euros sont mobilisés pour le secteur de la santé, dont 400 millions d'euros pour accompagner les entreprises du dispositif médical en France (38). Il a comme ambition de positionner la France en tant que leader européen sur la recherche clinique en :

- Simplifiant et accélérant le système d'autorisation par les CPP concernant les demandeurs d'études cliniques ;
- Ajoutant une reconnaissance et une valorisation des experts se mobilisant pour l'évaluation éthique des études cliniques ;
- Renforçant le pilotage national et en mobilisant l'écosystème autour des établissements de santé pour améliorer la coordination et accélérer les inclusions ;
- Développant une expertise méthodologique et opérationnelle dans de nouveaux types d'études cliniques.

La France se situe donc comme un pays très attractif pour mener des études cliniques. C'est un pays dynamique qui réussit à s'adapter aux évolutions du monde actuel. Cependant, l'Europe a encore un bout de chemin à faire pour détrôner le leader américain.

CONCLUSION

Les dispositifs médicaux et la recherche clinique sont des domaines en pleine évolution à l'heure actuelle.

Avec ce nouveau règlement européen 2017/745, les acteurs des dispositifs médicaux se retrouvent plus ou moins impactés. Il entraîne de nombreux changements qui demandent une nouvelle organisation, de nouvelles procédures dans le but d'offrir au patient une sécurité accrue des DM. Cependant, ces modifications peuvent être difficiles à mettre en œuvre pour les fabricants notamment. Un an après l'entrée en vigueur du règlement, même si les délais de transition ne sont pas encore atteints, certaines conséquences sont prévisibles. Des conséquences pouvant être dramatiques pour l'innovation, l'accessibilité des produits et donc le patient. C'est pour cela qu'il est nécessaire de réaliser quelques ajustements.

La transition du règlement étant compliquée pour certains acteurs du DM, il est important de souligner l'intérêt de ce changement, et même la nécessité. Lorsque celui-ci sera correctement mis en place, la sécurité du dispositif et surtout du patient sera nettement améliorée et renforcée.

L'enjeu d'harmonisation de ce règlement est également une grande avancée pour l'Europe. Cela démontre une réelle envie de coordonner les pratiques entre les pays européens.

Concernant la réalisation des investigations cliniques, le rôle et les objectifs des autorités compétentes sont clairement détaillés dans le règlement. Ce qui différencie les pays européens, ce sont les comités d'éthiques qui obéissent à leurs lois nationales, propres à chacun. Le choix du lieu de l'investigation par le promoteur peut donc dépendre des comités d'éthique mais également de l'attractivité du pays.

L'Europe reste un pilier de la recherche clinique avec l'Amérique du Nord et l'Asie.

Quant à la France, elle possède de très bons résultats depuis la mise en place du règlement 2017/745/UE mais également de façon plus générale en comprenant les études cliniques des médicaments et autres. Elle reste donc un pays très attractif au sein de l'Europe.

Avec la crise du COVID, les études cliniques ont dû s'adapter. De nouveaux moyens se sont développés face aux confinements tels que la télémédecine, la téléconsultation ou encore la signature électronique sécurisée. L'avenir de la recherche clinique se trouve certainement sous forme d'études cliniques décentralisées car seules 20% des personnes volontaires participant aux études cliniques sont proches d'un centre de recherche ou d'un établissement hospitalier (39). Afin de rester attractif, le France devrait peut-être miser sur ces évolutions informatisées permettant de faciliter la réalisation d'études cliniques.

Annexe 1 : Classification et process d'évaluation des investigations cliniques (DM) selon le règlement 2017/745 (MDR)

	IC conduites pour établir la conformité du DM (art. 62.1 RDM)		Autres IC (art. 82 RDM)
	<p>IC portant sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - DM non marqué CE (y compris les DM sur mesure ou DM en interne dits « in house »² même s'ils ne font pas l'objet d'un marquage CE) quand l'IC vise à établir la conformité - DM marqué CE, utilisé hors destination 	<p>IC SCAC :</p> <ul style="list-style-type: none"> - DM marqué CE, utilisé dans sa destination - et comportant des procédures additionnelles invasives/lourdes <p>(toute classe de DM)</p>	<p>Cas ④ . 1. IC SCAC (DM marqué CE, toute classe, utilisé dans sa destination) avec des procédures additionnelles <u>non</u> lourdes et <u>non</u> invasives</p> <p>Cas ④ . 2. IC sur DM marqué CE (toute classe), utilisé dans sa destination sans objectif d'établissement de la conformité, et avec procédure additionnelle invasive ou lourde ou avec procédure additionnelle non invasive et non lourde (par exemple par des équipes d'établissement de santé avec un promoteur institutionnel)</p> <p>Cas ④ . 3. IC sur DM marqué CE (toute classe), utilisé hors destination sans objectif de marquage CE ou d'établissement de la conformité (par exemple par des équipes d'établissement de santé avec un promoteur institutionnel)</p> <p>Cas ④ . 4. IC sur DM non marqué CE (toute classe y compris DM sur mesure / DM en interne dits « in house »), sans objectif de marquage CE ou d'établissement de la conformité (par exemple par des équipes d'établissement de santé avec un promoteur institutionnel)</p>
Articles du RDM	Art. 62, 70, 70.7.a et 74.2	Art. 62, 70, 70.7.b et 74.2	Art. 74.1 et art 62 (certaines dispositions mentionnées dans l'art.74.1)
Cas n°	①	②	③
			④

² Catégorie de DM décrite à l'article 5§5 du RDM, réservée aux établissements de santé.

Annexe 2 : Répertoire des CPP

CPP	Régions	Département	Ville
EST I	Bourgogne-Franche Comté	21	Dijon
EST II	Bourgogne Franche Comté	54	Besançon
EST III	Grand-Est	54	Nancy
EST IV	Grand-Est	67	Strasbourg
IDF I	Ile de France	75	Paris
IDF V		75	Paris
IDF VIII		92	Boulogne-Billancourt
IDF IV		75	Paris
IDF III		75	Paris
IDF VI		75	Paris
IDF II		75	Paris
IDF VII		94	Le Kremlin Bicêtre
IDF X		93	Aulnay-sous-Bois
IDF XI		78	Saint-Germain en Laye
NORD-OUEST I		Normandie	76
NORD-OUEST III	Normandie	14	Caen
NORD-OUEST II	Hauts-de-France	80	Amiens
NORD-OUEST IV	Nord Pas de Calais	59	Lille
OUEST I	Centre-Val de Loire	37	Tours
OUEST II	Centre-Val de Loire	49	Angers

CPP	Régions	Département	Ville
OUEST IV	Centre-Val de Loire	44	Nantes
OUEST V	Bretagne	35	Rennes
OUEST VI	Bretagne	29	Brest
OUEST III	Poitou-Charentes	86	Poitiers
SUD-OUEST & OUTRE-MER III	Nouvelle-Aquitaine	33	Bordeaux
SUD-OUEST & OUTRE-MER IV	Nouvelle-Aquitaine	87	Limoges
SUD-OUEST & OUTRE-MER I	Occitanie	31	Toulouse
SUD-OUEST & OUTRE-MER II	Occitanie	31	Toulouse
SUD EST I	Auvergne-Rhône-Alpes	42	Saint-Etienne
SUD-EST II	Auvergne-Rhône-Alpes	69	Lyon
SUD-EST III	Auvergne-Rhône-Alpes	69	Lyon
SUD-EST IV	Auvergne-Rhône-Alpes	69	LYON
SUD-EST V	Auvergne-Rhône-Alpes	38	Grenoble
SUD-EST VI	Auvergne-Rhône-Alpes	63	Clermond-Ferrand
SUD-MED I	Provence-Alpes-Côte-d'Aur	13	Marseille
SUD-MED II	Provence-Alpes-Côte-d'Aur	13	Marseille
SUD-MED V	Provence-Alpes-Côte-d'Aur	6	Nice
SUD-MED III	Occitanie	30	Nimes
SUD-MED IV	Occitanie	34	Montpellier

Source : <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/article/la-commission-nationale-des-recherches-impliquant-la-personne-humaine-cnriph>

Bibliographie

1. LEEM. La part du marché de l'Europe en croissance [Internet]. 2021 [cité 21 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.leem.org/marche-mondial#:~:text=En%202020%2C%20le%20march%C3%A9%20mondial,8%20%25%20par%20rapport%20%C3%A0%202019.>
2. Journal officiel n° L 311 du 28/11/2001 p. 0067 - 0128. Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain [Internet]. 2001 [cité 5 févr 2022]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32001L0083>
3. Journal officiel de l'Union européenne. RÈGLEMENT (CE) No 1223/2009 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques [Internet]. [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:342:0059:0209:fr:PDF>
4. Journal officiel de l'Union européenne. RÈGLEMENT (UE) 2017/745 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) no 178/2002 et le règlement (CE) no 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE [Internet]. 2017 [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0745>
5. Vidal. Les dispositifs médicaux [Internet]. 2022 [cité 29 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/utilisation/regles-bon-usage-parapharmacie/dispositifs-medicaux-dm-ce.html>
6. Journal officiel de l'Union européenne. RÈGLEMENT (UE) 2017/746 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro et abrogeant la directive 98/79/CE et la décision 2010/227/UE de la Commission [Internet]. 2017 [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0746&from=EN>
7. Medtecheurope. The European Medical Technology Industry in figures 2021

[Internet]. [cité 15 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.medtecheurope.org/wp-content/uploads/2021/06/medtech-europe-facts-and-figures-2021.pdf>

8. Snitem. Les 4 étapes du marquage CE médical [Internet]. [cité 17 mars 2022]. Disponible sur: <https://fr.calameo.com/snitem/read/000610542726071edef00>

9. HAS. La prise en charge des dispositifs médicaux par l'assurance maladie [Internet]. 2011 [cité 17 févr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_930603/fr/la-prise-en-charge-des-dispositifs-medicaux-par-l-assurance-maladie

10. Journal officiel des Communautés européennes. DIRECTIVE 93/42/CEE DU CONSEIL du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux [Internet]. 1993 [cité 5 févr 2022]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:31993L0042&from=DE>

11. Le monde. Prothèses mammaires PIP : chronologie d'un scandale [Internet]. 2012 [cité 17 janv 2022]. Disponible sur: https://www.lemonde.fr/societe/article/2012/01/18/les-grandes-dates-du-scandale-des-implants-pip_1625045_3224.html

12. European comission. Notified bodies Nandos [Internet]. 2022 [cité 29 mai 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/nando/index.cfm?fuseaction=directive.notifiedbody&dir_id=34

13. Commission européenne. Questions et réponses sur la mise en œuvre progressive du nouveau règlement relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro [Internet]. 2021 [cité 16 avr 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/fr/qanda_21_5210

14. Vasiljeva K, van Duren BH, Pandit H. Changing Device Regulations in the European Union: Impact on Research, Innovation and Clinical Practice. IJOO. avr 2020;54(2):123-9.

15. RENARD P. Les dangers liés au MDR : la profession tire la sonnette d'alarme ! [Internet]. 2022 [cité 5 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.devicemed.fr/dossiers/reglementation/les-dangers-lies-au-mdr-la->

23. United Nations Audiovisual Library of International Law. Déclaration de Manille sur le règlement pacifique des différends internationaux [Internet]. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: https://legal.un.org/avl/pdf/ha/mdpsid/mdpsid_ph_f.pdf
24. Le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain [Internet]. 2006 [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000819256>
25. Organisation Internationale de Normalisation. ISO 14155:2020 Investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains [Internet]. 2020 [cité 7 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:14155:ed-3:v1:fr>
26. Commission européenne. Guidance - MDCG endorsed documents and other guidance [Internet]. [cité 29 mai 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/medical-devices-sector/new-regulations/guidance-mdcg-endorsed-documents-and-other-guidance_fr#sec1
27. Gehring M, Taylor RS, Mellody M, Casteels B, Piazzini A, Gensini G, et al. Factors influencing clinical trial site selection in Europe: the Survey of Attitudes towards Trial sites in Europe (the SAT-EU Study). *BMJ Open*. nov 2013;3(11):e002957.
28. Hansel-Esteller S. Les comités d'éthique dans la recherche en Europe [Internet]. 2019 [cité 10 nov 2021]. Disponible sur: <https://cncpp.fr/wp-content/uploads/2020/05/Comites.pdf>
29. Ordre national des pédicures-podologues. Au Journal officiel a été publiée l'ordonnance n°2022-582 du 20/04/2022 portant adaptation du droit français au règlement (UE) du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux. [Internet]. 2022 [cité 30 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.onpp.fr/communication/actualites/actualites-ordinales/reglementation-sur-les-dispositifs-medicaux.html>
30. ANSM. Dispositifs médicaux - Demander une autorisation pour une investigation clinique [Internet]. 2022 [cité 10 avr 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/chercheur/demander-une-autorisation-pour-un->

31. ANSM. Synthèse d'activité 2020 [Internet]. 2021 [cité 4 mars 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/10/01/20211001-ra-2020-synthese-210x210-v2.pdf>
32. ANSM. Les investigations cliniques DM selon le règlement 2017/745 - Webinaire #5 [Internet]. 2022 [cité 20 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=wOEsXkeJDPY>
33. Pharmès. Décret n° 2022-323 du 4 mars 2022 relatif aux recherches impliquant la personne humaine et aux essais cliniques de médicament [Internet]. 2022 [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.pharmes.fr/wp-content/uploads/2022/03/Tableau-comparatif-decret-essais-cliniques-mars2022.pdf>
34. Ministère des solidarités et de la santé. Répertoire des CPP [Internet]. 2022 [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/article/la-commission-nationale-des-recherches-impliquant-la-personne-humaine-cnriph>
35. Ministère des solidarités et de la santé. Guide de nommage et format des documents des dossiers soumis pour avis à un Comité de Protection des Personnes (CPP) pour les Recherches Impliquant la Personne Humaine [Internet]. 2021 [cité 15 avr 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/2021_05_19_guide_nommage.pdf
36. AFCROS. Chiffres clés de la recherche clinique en France - La place de la France en Europe [Internet]. 2022 [cité 30 mai 2022]. Disponible sur: https://www.afcros.com/wp-content/uploads/2022/05/BAROMETRE_2022_AFCROS-JRC-2022-17-03-22.pdf
37. LEEM. La France revient dans le top 3 européen sur la recherche clinique [Internet]. 2021 [cité 13 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.leem.org/presse/la-france-revient-dans-le-top-3-europeen-sur-la-recherche-clinique>
38. Gouvernement français. Innovation santé 2030 - Faire de la France la 1^{re} nation européenne innovante et souveraine en santé [Internet]. 2021 [cité 16 mai 2022].

Disponible sur: https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/contenu/piece-jointe/2021/06/sante_innov30_a4_07_vdefdp.pdf

39. AFCROS. 2022 : essai transformé pour la Recherche Clinique [Internet]. 2022 [cité 30 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.mypharma-editions.com/2022-essai-transforme-pour-la-recherche-clinique>

Nom - Prénoms : MILLION Julia, Laureline, Alexane

Titre de la thèse : Nouvelles réglementation des dispositifs médicaux : conséquences sur les investigations cliniques.

Résumé de la thèse :

L'application du nouveau règlement 2017/745 en Europe entraîne de nombreux changements. Cette thèse permet d'analyser les changements liés à ce règlement mais également les difficultés rencontrées avec la transition de l'ancienne directive. La deuxième partie se focalise sur les investigations cliniques et précisément les instances réglementaires en Europe et en France.

MOTS CLÉS : Dispositifs médicaux, règlement européen 2017/745, investigation clinique, instances réglementaires, attractivité.

JURY

Président : M Johann Clouet, Professeur des universités Praticien Hospitalier, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

Directeur de thèse : M Jean-Marie Bard, Professeur des université Praticien Hospitalier, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

Membres du jury : Mme Eva Briand, Attachée de recherche clinique, Nantes
