

R&D en MPR, Recherche et validation de dispositifs médicaux

Dr Claire de LABACHELERIE, MD

Willy FAGART, MKDE

Pr Arnaud DUPEYRON, MD, PhD



Dipositifs médicaux

- Code de la santé publique (articles L 5211-1)

Tout **instrument**, **appareil**, **équipement**, **logiciel**, **implant**, **réactif**, matière ou autre article, destiné par le fabricant à être utilisé (..) chez l'homme (..) 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 (...)

- **Plus de 20 000 types de produits**, allant des consommables à usage unique ou réutilisables (pansements, compresses, etc.), aux implants (prothèses mammaires, stimulateurs cardiaques, etc.) en passant par les équipements (lits médicaux...).
- Contours flous : exemple : questionnement sur certains logiciels : ça coûte cher et c'est contraignant d'être identifié DM !

Parcours du DM (1)

- Brevet :

PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

COMMENT DÉPOSER UN BREVET ?

Mode d'emploi

Vous avez développé une invention que vous souhaitez protéger ? Quelles démarches effectuer pour obtenir un brevet ?



LES ÉTAPES DU DÉPÔT DE BREVET

- 

1 LA DEMANDE PAR LE DÉPOSANT

Vérification de la brevetabilité de l'invention
Dépôt de la demande auprès de l'INPI* et réception d'un numéro d'enregistrement national
Paiement de la redevance de dépôt
- 

2 EXAMEN TECHNIQUE ET ADMINISTRATIF PAR L'INPI

Vérification de la brevetabilité de l'invention
Rédaction d'un rapport de recherche
Publication du dépôt de brevet au BOP1*
- 

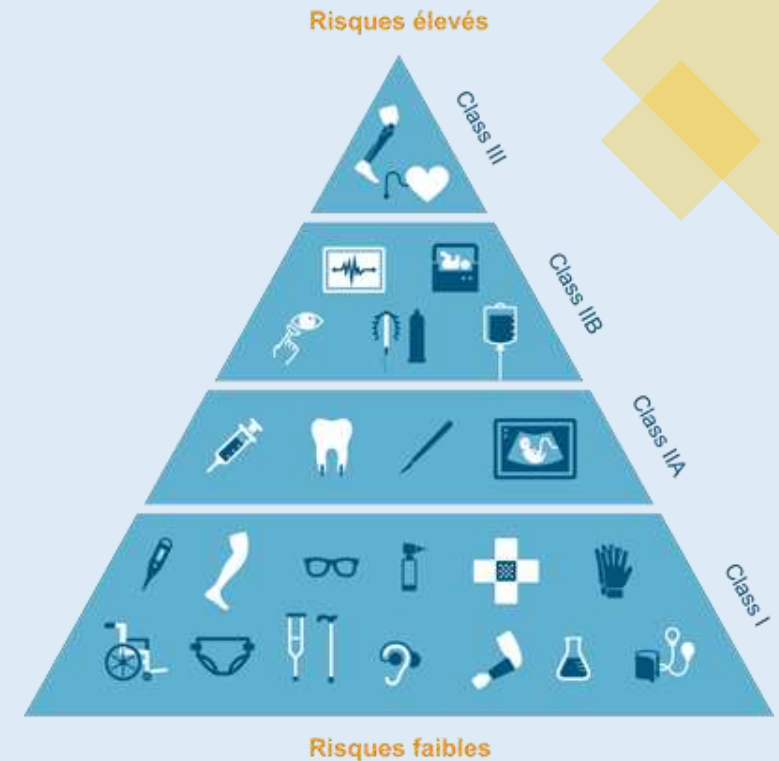
3 VALIDATION

Rapport définitif sur le brevet établi par l'INPI
Paiement par le déposant de la redevance de délivrance
Publication par l'INPI du brevet au BOP1

* Institut National de la Propriété Industrielle
1 Bulletin officiel de la propriété industrielle

Parcours du DM (2)

- Marquage CE :
 - Procédure d'évaluation de conformité aux exigences générales sur la sécurité et la performance.
 - Nécessaire à la mise sur le marché
 - Réalisé par un Organisme Notifié
 - La procédure d'évaluation varie en fonction de la classe de risque et de spécificités propres



Parcours du DM(3)

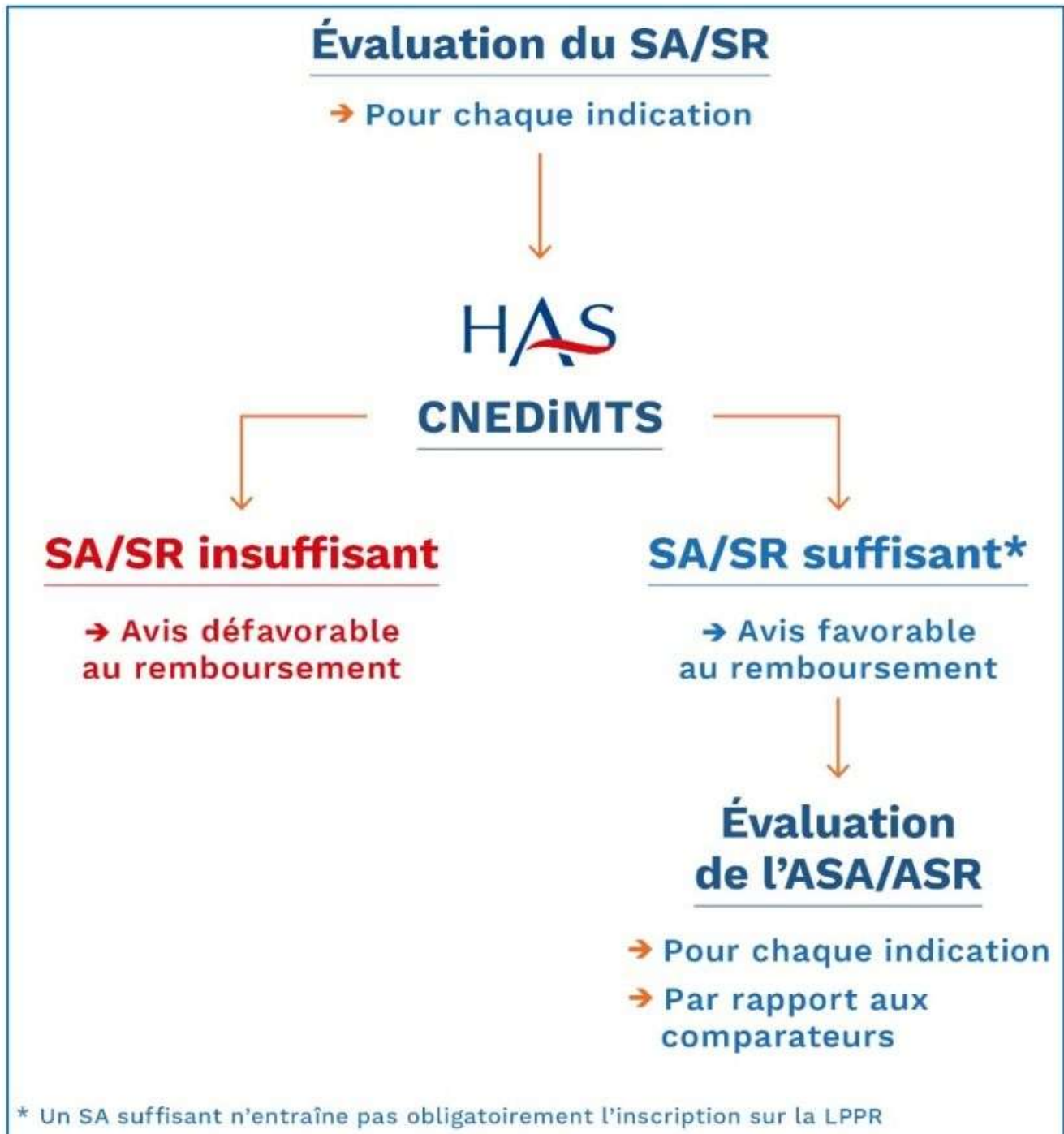


CNEDMITS

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

- Évalue les DM à usage individuel, les produits de santé autres que les médicaments et les prestations associées, en vue de leur remboursement par l'Assurance Maladie
- Avis consultatif recommandant ou non la prise en charge des DM, détermination des conditions de bon usage et de la place dans la stratégie thérapeutique, diagnostique ou de prévention.
- Tient compte du contexte scientifique et médical
- Service attendu (SA) et, si ce dernier est suffisant : amélioration du service attendu (ASA) si première inscription
- Service rendu (SR) ou amélioration du service rendu (ASR) si renouvellement

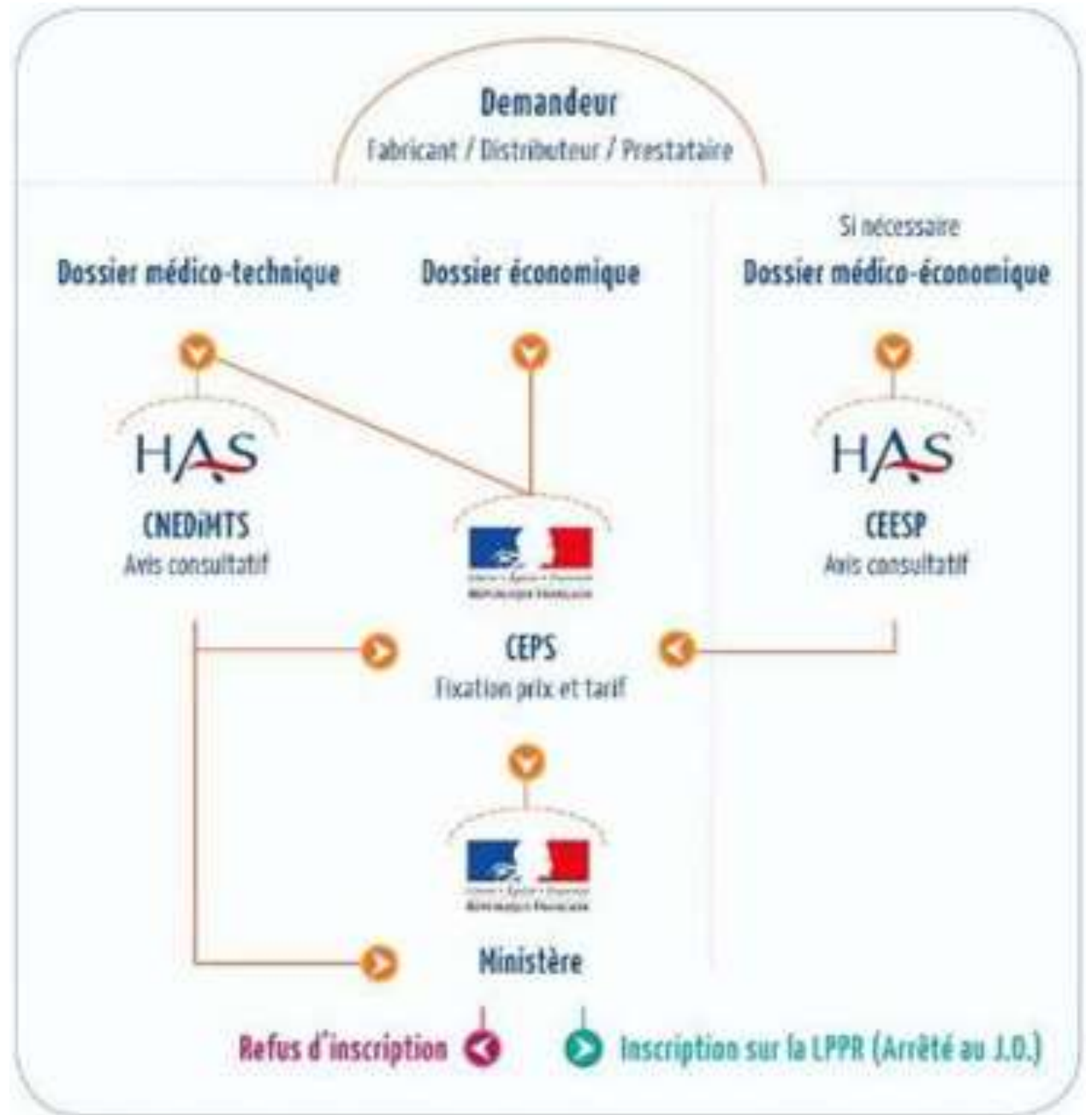
Processus demande de remboursement



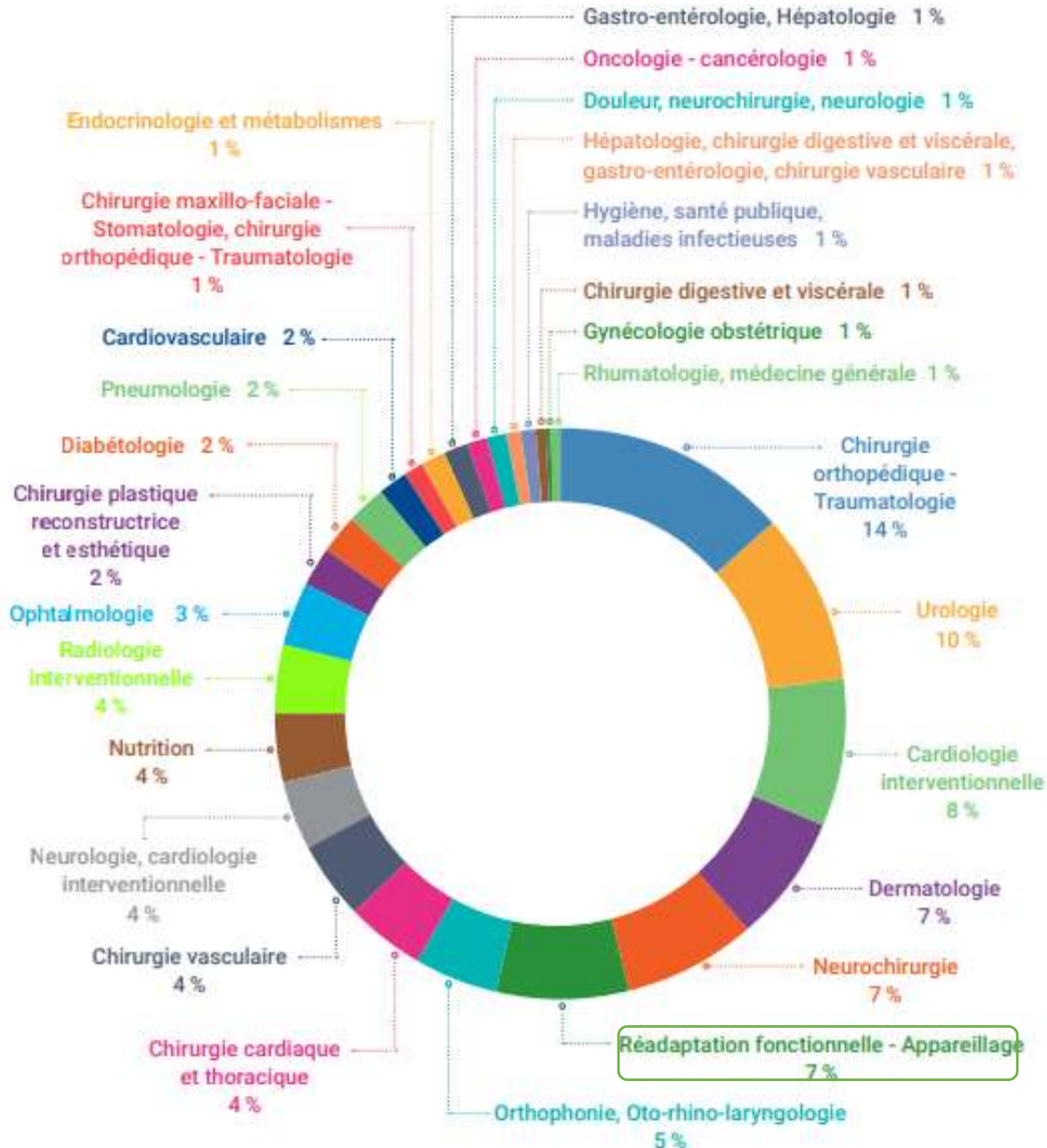


Comité Économique des Produits de Santé : reçoit l'avis de la CNEDIMTS.

La décision de prise en charge revient in fine au ministre chargé de la sécurité sociale et au ministre chargé de la santé



COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

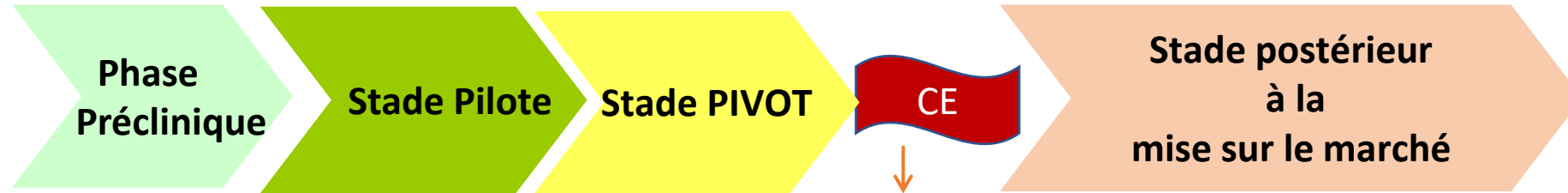


- Premier interlocuteur pour les fabricants et les distributeurs
- Possibilité de **rencontre précoce** : préparer la demande, évaluer la pertinence de l'étude clinique ou médico-économique proposée par le demandeur...
- Nombreux documents publiés pour guider la recherche sur le DM

A pair of hands is shown from a top-down perspective, holding a red string. The string is intricately woven between the fingers of both hands, creating a complex, crisscrossing pattern that resembles a traditional string figure or a complex diagram. The background is a soft, out-of-focus grey. The word "Méthodologies" is centered over the string in a white, sans-serif font.

Méthodologies

Recherche sur Dispositifs Médicaux




Expérimentation in vitro et sur l'animal	Exploratoires ou confirmatoires	Confirmatoires	IC confirmatoires supplémentaires	Observationnelles
Sécurité et toxicité	<ul style="list-style-type: none"> • Première Investigation Clinique chez l'humain • Investigation Clinique de faisabilité initiale • Investigation Clinique de faisabilité traditionnelle 	Investigation Clinique au stade PIVOT	Investigation Clinique après mise sur le marché	<ul style="list-style-type: none"> • Registre • IC après mise sur le marché
	Interventionnelle	Interventionnelle	Interventionnelle	Non Interventionnelle



- Reste la référence (pas toujours applicable)
- Principes généraux identiques : randomisation, aveugle, choix du groupe référence ou comparateur ? (comparateur actif à préférer : ex : placebos de chirurgie), analyse ITT vs per-protocole
- Études de faisabilité préalable envisageable après phase pré-clinique : sélection des patients bénéficiant du DM / acceptabilité, mise au point de la technique, mesure de l'efficacité, complications et risques...

Étude contrôlée randomisée en double aveugle

- Reste la référence (pas toujours applicable)
 - Principes généraux identiques : randomisation, aveugle, choix du groupe référence ou comparateur (actif à préférer : ex : placebos de chirurgie), analyse ITT vs per-protocole
 - Études de faisabilité préalable envisageable après phase pré-clinique : sélection des patients bénéficiant du DM / acceptabilité, mise au point de la technique, mesure de l'efficacité, complications et risques...
- 

Études expérimentales et aveugle

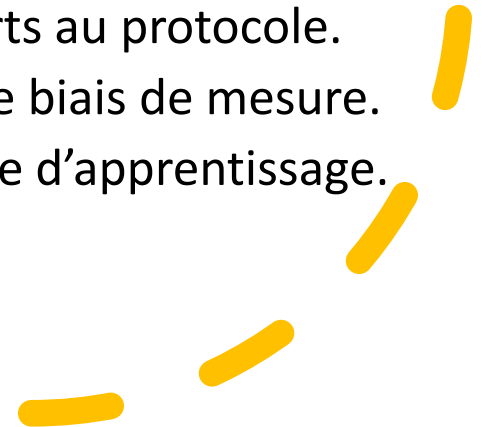
- Obtenir l'aveugle : difficile dans les essais non pharmacologique

Aveugle du patient	Aveugle de l'opérateur	Aveugle de l'équipe assurant le suivi	Évaluation en aveugle
<ul style="list-style-type: none">- Aspect ou perception du dispositif- Cicatrice qui révèle le type d'intervention (ex. : chirurgie <i>versus</i> traitement non interventionnel, laparotomie <i>versus</i> coelioscopie...)	<ul style="list-style-type: none">- Intervention chirurgicale- Aspect ou manipulation du dispositif	<ul style="list-style-type: none">- Effets indésirables spécifiques et caractéristiques d'un des traitements administrés- Coloration ou traces caractéristiques laissées par le dispositif- Aspect en imagerie échographique ou radiologique évocateur d'un des traitements reçus- Cicatrice qui révèle le type d'intervention	<ul style="list-style-type: none">- Organisation pratique : nombre excessif de visites ou de consultations, limitant l'acceptabilité pour le patient- Problème d'acceptabilité pour le chirurgien, et également pour le patient, si la consultation est uniquement réalisée par une personne extérieure

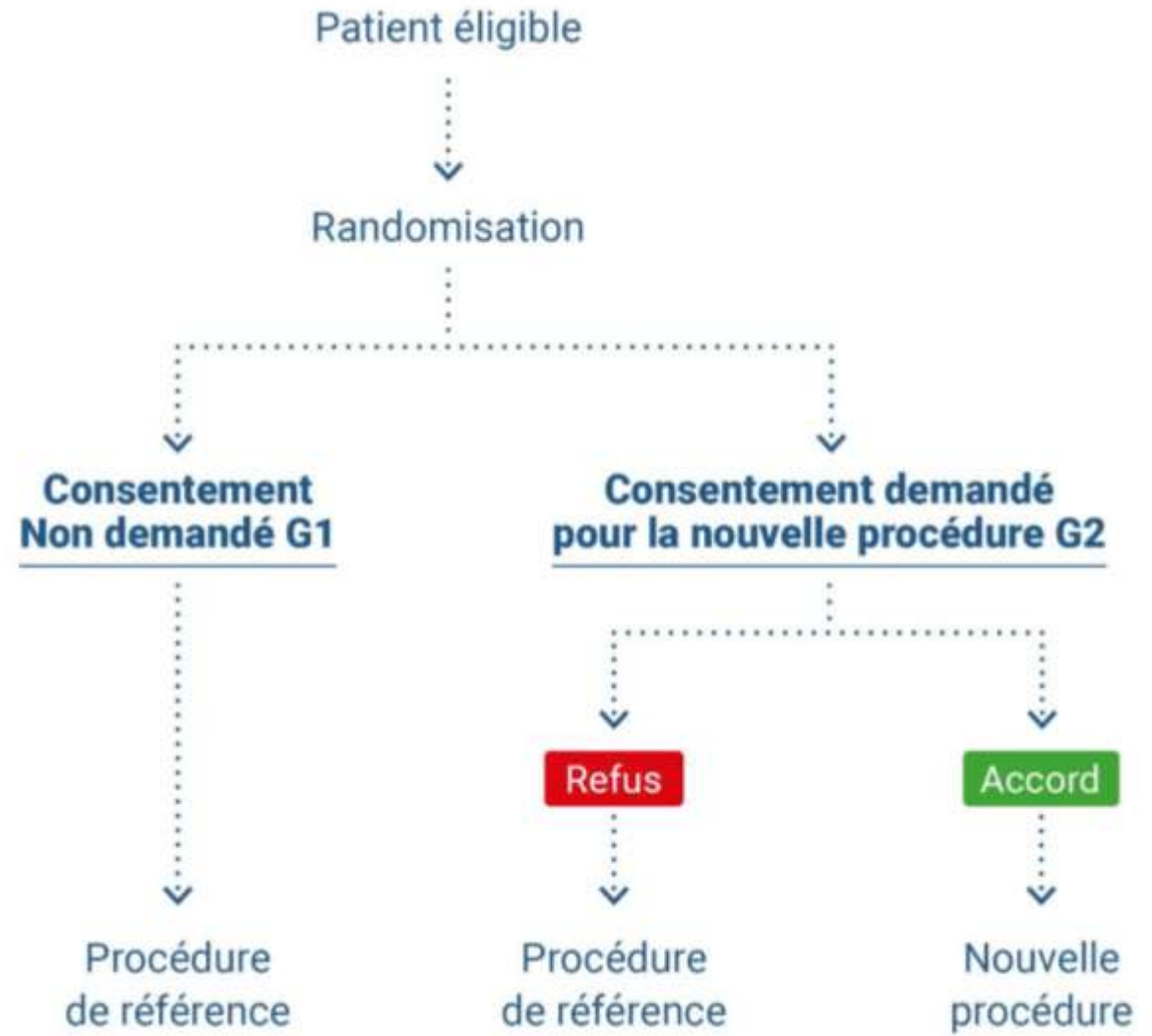


Études expérimentales sans aveugle

- **Compenser l'absence d'aveugle**
Envisager une évaluation en aveugle du critère de jugement
(possibilité aveugle des hypothèses de l'étude pour le patient)
- **Zelen ou randomised consent design trial** = consentement demandé que pour le nouveau dispositif et non le traitement de référence
Biais de sélection / problèmes éthiques
- **Essais fondés sur l'expertise** : randomiser les patients auprès du chirurgien ou de l'équipe qui maîtrise l'intervention dédiée
Absence de biais d'expertise différentielle, limitation des biais liés à l'absence d'aveugle, réduction des écarts au protocole.
Inconvénients : aveugle impossible, risque de biais de mesure.
Intérêt dans situations où il existe une courbe d'apprentissage.




- Zelen



A large orange circle on the left side of the slide, partially cut off by the edge.

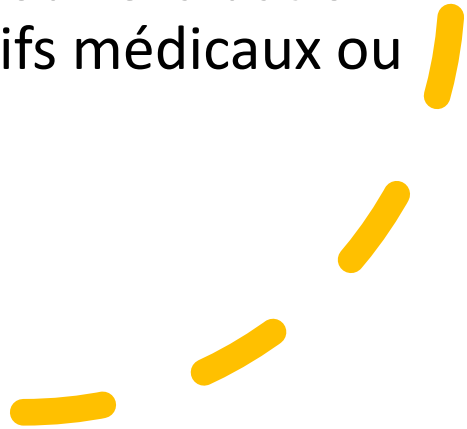
Études expérimentales et evolution technologique

- **Tracker trial design ou essais suiveurs** : des modifications au cours de l'essai sont autorisées, enregistrées et prises en compte dans l'analyse statistique. Les variations dans le schéma d'étude sont également permises
 - Permet de s'adapter aux évolutions de la technologie et de la pratique clinique.
 - Inconvénient : analyse complexe, budget flexibles, organisation pratique difficile. Peu utilisé actuellement.
- 
- A decorative yellow dashed line in the bottom right corner, consisting of several curved segments.

Études expérimentales

- **Essais en cluster** : randomiser des groupes d'individus (centre, hôpital, service) plutôt que les individus directement.
 - Minimise les biais de contamination, simplification logistique.
 - Inconvénient : manque de puissance si effet cluster non pris en compte, mise en péril de la comparabilité des groupes / recrutement différentiel, pb éthique.
 - Utilisé dans le champ d'interventions organisationnelles, comportementales, promotion de la santé...

Études expérimentales

- **Essais en cross-over** : randomiser la séquence dans laquelle chaque traitement est administré. Chaque patient reçoit les deux traitements.
 - Le sujet est son propre témoin → diminution NSN (maladies rares par exemple)
 - Inconvénient : risque de carry-over (effet rémanent d'un traitement / discuter wash-out), durée plus longue, pathologie stable.
 - **Études in silico** : utilisation de la simulation informatique individualisée pour le développement ou l'évaluation réglementaire de produits, de dispositifs médicaux ou d'interventions médicales
- 

Études expérimentales

- Études expérimentales en cas unique (SCED)
 - Étude prospective d'une seule personne ou d'un petit groupe de sujets, chaque patient est son propre contrôle. Mesure répétée et fréquente du critère de jugement, introduction séquentielle et randomisée de l'intervention au cours de l'étude.
 - Trois principaux plans :
 - Essais en introduction retrait de type N-of-1 ABAB (effet immédiat de type on-off, non rémanent ou wash-out court). Exemple : effet d'une orthèse sur la préhension.
 - Essais en traitement alternant : contexte similaire mais possibilité d'étudier au moins 2 interventions différentes
 - Essais en lignes de base multiples : effet non immédiat et durable et changement induit a priori lent.
 - Avantages : applicable si population cible de très petite taille (pathologies rares), bonne validité interne si bonne méthodologie
 - Inconvénient : généralisation des résultats : 3 réplifications nécessaires dans plusieurs centres différents.

Études en vie réelle ou études observationnelles

- Comparaison de groupes de sujets traités ou non pour mettre en évidence une association entre le traitement / dispositif et l'évolution de la pathologie
- Standards méthodologique à respecter
- Avantages : les résultats retrouvés dans les études en vie réelle bien conduites peuvent être comparables aux résultats des essais randomisés contrôlés (mais pas toujours)
- Inconvénients : qualité méthodologique indispensable

Études en vie
réelle ou études
observationnelles



Études en vie réelle ou études observationnelles



Take Home Message



Collaboration comité scientifique / industriel / CNEDIMTS



Respecter la qualité méthodologique et transparence des données



Protocole randomisé contrôlé pas toujours applicable, d'autres méthodologies possibles