



HAL
open science

Evaluation clinique des dispositifs médicaux

Laure Huot

► **To cite this version:**

Laure Huot. Evaluation clinique des dispositifs médicaux. Médecine humaine et pathologie. Université Claude Bernard - Lyon I, 2012. Français. NNT : 2012LYO10345 . tel-00983482

HAL Id: tel-00983482

<https://theses.hal.science/tel-00983482>

Submitted on 25 Apr 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE DE L'UNIVERSITE DE LYON
Délivrée par
L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

ECOLE DOCTORALE INTERDISCIPLINAIRE SCIENCES-SANTE
ED N°205 – Spécialité Recherche Clinique

DIPLOME DE DOCTORAT
(Arrêté du 7 août 2006)

Soutenue publiquement le 21 décembre 2012

par

Mlle HUOT Laure
Docteur en Pharmacie

EVALUATION CLINIQUE DES DISPOSITIFS MEDICAUX

Directeur de thèse : Professeur Yves MATILLON
Co-Directeur de thèse : Professeur François CHAPUIS

JURY :

Président	Mr le Professeur Dominique FRANCO, Paris
Rapporteurs	Mr le Professeur Pascal AUQUIER, Marseille Mr le Professeur Jean-Pierre DAURES, Montpellier
Membres	Mr le Professeur Gilles AULAGNER, Lyon Mr le Professeur François CHAPUIS, Lyon Mr le Professeur Yves MATILLON, Lyon

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université

M. François-Noël GILLY

Vice-président du Conseil d'Administration

M. le Professeur Hamda BEN HADID

Vice-président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire

M. le Professeur Philippe LALLE

Vice-président du Conseil Scientifique

M. le Professeur Germain GILLET

Secrétaire Général

M. Alain HELLEU

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard

Directeur : M. le Professeur J. ETIENNE

Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles Mérieux

Administrateur provisoire : M. le Professeur G. KIRKORIAN

UFR d'Odontologie

Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA.

Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation

Directeur : M. le Professeur Y. MATILLON

Département de formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine

Directeur : M. le Professeur P. FARGE

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies

Directeur : M. le Professeur F. De MARCHI

Département Biologie

Directeur : M. le Professeur F. FLEURY

Département Chimie Biochimie

Directeur : Mme le Professeur H. PARROT

Département GEP

Directeur : M. N. SIAUVE

Département Informatique

Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE

Département Mathématiques

Directeur : M. le Professeur A. GOLDMAN

Département Mécanique

Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID

Département Physique

Directeur : Mme S. FLECK

Département Sciences de la Terre

Directeur : Mme la Professeure I. DANIEL

UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Directeur : M. C. COLLIGNON

Observatoire de Lyon

Directeur : M. B. GUIDERDONI

Polytech Lyon

Directeur : M. P. FOURNIER

Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique

Directeur : M. G. PIGNAULT

Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1

Directeur : M. C. VITON

Institut Universitaire de Formation des Maîtres

Directeur : M. R. BERNARD

Institut de Science Financière et d'Assurances

Directeur : Mme la Professeure V. MAUME-DESCHAMPS

Remerciements

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Dominique FRANCO, Président du jury,

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en ayant accepté de juger ce travail et de présider mon jury de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur Jean-Pierre DAURES, Rapporteur,

Monsieur le Professeur Pascal AUQUIER, Rapporteur,

Dont les expertises en recherche clinique et en évaluation en santé publique ont été mises à contribution pour évaluer ce travail. Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Soyez assurés de ma profonde gratitude.

Monsieur le Professeur Gilles AULAGNER,

Je vous remercie pour votre soutien et l'opportunité que vous m'avez offerte par les travaux que vous m'avez confiés. Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

Monsieur de Professeur Yves MATILLON,

Je vous remercie pour vos précieux conseils. J'ai eu la chance de bénéficier de votre expérience nationale et internationale, et de votre enseignement sur les fondements de l'évaluation des technologies médicales. Veuillez trouver ici l'expression de ma respectueuse considération.

Monsieur le Professeur François CHAPUIS,

Vous m'avez accueillie dans votre équipe et m'avez permis de poursuivre ma carrière dans le domaine de la recherche clinique. Je vous remercie de m'avoir confié ce travail et de l'avoir dirigé. J'espère avoir pu contribuer à un domaine dont je sais qu'il vous est cher. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A toute l'équipe de l'unité de recherche clinique,

Je remercie plus particulièrement Evelyne pour ton aide et notre collaboration scientifique, ton soutien et ton amitié.

A toutes les personnes des Hospices Civils de Lyon avec lesquelles j'ai la chance et l'opportunité de travailler, l'équipe du Pôle Information Evaluation Recherche, les membres de la Cellule Innovation, et tous les investigateurs qui m'ont fait confiance.

A tous mes amis,

A Martine, ma mère, pour l'éducation que tu m'as donnée, ta confiance et ton soutien,

A Xavier, pour ta présence à mes côtés.

RESUME

Les dispositifs médicaux (DM) sont des produits de santé qui représentent un ensemble hétérogène de plus de 500 000 technologies, allant de la plus simple à la plus complexe. Contrairement au médicament, il n'existe pas de démarche formelle quant aux étapes du développement clinique des DM, notamment pour ceux les plus à risque.

L'objectif de ce travail de thèse était de décrire les données cliniques disponibles en France lorsqu'un DM accède au marché, et de proposer des solutions pour améliorer la quantité et la qualité des études cliniques réalisées. Pour cela, nous avons exploré deux voies : l'accompagnement des industriels pour la mise en place d'études cliniques qui répondent aux attentes des différents acteurs ; et l'utilisation de registres pour améliorer le niveau de preuve disponible, en générant des données cliniques complémentaires dès la diffusion.

L'évaluation clinique des DM est complexe et difficile ; elle nécessite un apprentissage des industriels et des interactions avec les autorités de santé. Toutefois, le niveau des données cliniques disponibles pour évaluer les DM doit et peut être amélioré, notamment par la spécialisation de méthodologistes et l'accompagnement des industriels par des plateformes proches du terrain clinique.

TITLE

Clinical evaluation of medical devices

SUMMARY

Medical devices are health products representing a heterogeneous set of more than 500 000 technologies, from the simplest to the most complex ones. Unlike drugs, there is no formal framework for the stages of clinical development of medical devices, especially those with a higher degree of risk.

The objective of this thesis was to describe clinical data available in France when a medical device is launched, and suggest some options to improve the quality and quantity of clinical studies performed. To this end, we explored two ways: supporting enterprises for the implementation of clinical studies that meet the expectations of all stakeholders; and using registries to improve the level of available evidence by generating additional post-marketing clinical data.

The clinical evaluation of medical devices is complex and difficult, and must go through the learning of industrials and interactions with health authorities. However, the level of clinical evidence should and can be improved, including the specialization of methodologists and the accompaniment of enterprises through platforms close to the clinical field.

DISCIPLINE

Recherche clinique

MOTS-CLES

Dispositifs médicaux ; Evaluation des Technologies Médicales ; Recherche clinique ; Innovations

INTITULE ET ADRESSE DU LABORATOIRE

Laboratoire Santé Individu Société EAM 4128 (Pr. Yves MATILLON, Directeur)

Faculté de Médecine Laënnec, 7-11 rue Guillaume Paradin, 69372 Lyon Cedex 08, France

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	13
LISTE DES FIGURES	15
LISTE DES TABLEAUX	17
LISTE DES ENCADRES	19
CONTEXTE	21
1 LE MONDE DU DISPOSITIF MEDICAL.....	23
2 ENVIRONNEMENT REGLEMENTAIRE ET ECONOMIQUE DU DISPOSITIF MEDICAL EN FRANCE	27
2.1 <i>Réglementation européenne</i>	27
2.2 <i>Accès au marché : la place spécifique du marquage CE en France</i>	27
2.3 <i>Accès au remboursement par l'Assurance Maladie</i>	33
3 PLACE DES ETUDES CLINIQUES DANS LE DEVELOPPEMENT ET LA DIFFUSION D'UN DISPOSITIF MEDICAL.....	37
3.1 <i>Données cliniques attendues pour l'obtention et le renouvellement du marquage CE</i>	37
3.2 <i>Données cliniques attendues pour l'accès au remboursement et son maintien</i>	41
3.3 <i>Données cliniques attendues par les établissements de santé</i>	45
3.4 <i>Préconisations pour le développement clinique des DM</i>	47
4 SPECIFICITES DE L'EVALUATION CLINIQUE DES DISPOSITIFS MEDICAUX.....	53
4.1 <i>Données cliniques disponibles pour l'évaluation du DM</i>	53
4.2 <i>Spécificités des études cliniques évaluant les DM</i>	55
4.3 <i>Objectifs du travail</i>	59
PARTIE I : QUELLES ETUDES CLINIQUES SONT REALISEES POUR L'EVALUATION DES DISPOSITIFS MEDICAUX ?	63
1 INTRODUCTION.....	65
2 DONNEES CLINIQUES DISPONIBLES POUR L'EVALUATION DES DM EN VUE DE LEUR REFERENCEMENT PAR LES ETABLISSEMENTS DE SANTE – EXEMPLE DU LASER GREENLIGHT™.....	69
2.1 <i>Contexte clinique</i>	69
2.2 <i>Evaluation du dispositif médical</i>	77
2.3 <i>Evolution des données cliniques disponibles pour l'évaluation clinique du laser GreenLigth™</i>	105
2.4 <i>Conclusion</i>	107

3	DONNEES CLINIQUES DISPONIBLES POUR L'EVALUATION DES DM EN VUE DE LEUR PRISE EN CHARGE PAR L'ASSURANCE MALADIE – EXEMPLE DES AVIS DE LA CNEDIMTS	111
3.1	<i>Objectifs</i>	111
3.2	<i>Méthode</i>	111
3.3	<i>Résultats</i>	115
3.4	<i>Conclusion</i>	119
4	DISCUSSION	121
PARTIE II : UNE ACTION POUR FACILITER LA REALISATION DES ETUDES CLINIQUES EVALUANT LES DISPOSITIFS MEDICAUX.....		129
1	INTRODUCTION : UNE ACTION ORIGINALE EN RHONE-ALPES.....	131
2	PRATIQUES ET BESOINS RESSENTIS PAR LES ENTREPRISES DE LA REGION RHONE-ALPES	137
2.1	<i>Objectifs</i>	137
2.2	<i>Méthode</i>	137
2.3	<i>Résultats</i>	139
3	ACCOMPAGNEMENT DES ENTREPRISES DANS LEUR PROJET D'EVALUATION CLINIQUE D'UN DISPOSITIF MEDICAL	145
3.1	<i>Objectifs</i>	145
3.2	<i>Méthode</i>	145
3.3	<i>Résultats</i>	147
4	ANALYSE DES DIFFICULTES METHODOLOGIQUES POUR L'EVALUATION CLINIQUE DES DISPOSITIFS MEDICAUX	151
4.1	<i>Objectifs</i>	151
4.2	<i>Méthode</i>	151
4.3	<i>Résultats</i>	153
5	DISCUSSION	167
PARTIE III : UN REGISTRE POUR EVALUER DES DISPOSITIFS MEDICAUX IMPLANTABLES		175
1	INTRODUCTION	177
2	CONTEXTE CLINIQUE : LES PROTHESES TOTALES DE CHEVILLE.....	183
2.1	<i>Description des prothèses totales de cheville (PTC)</i>	183
2.2	<i>Données cliniques disponibles</i>	183
3	METHODOLOGIE ET VALIDITE DU REGISTRE DE SUIVI FRANÇAIS DE PROTHESES TOTALES DE CHEVILLE	189

3.1	<i>Critères de fonctionnalité et de validité d'un registre de données médicales évaluant les prothèses articulaires.....</i>	189
3.2	<i>Description des caractéristiques des registres nationaux d'arthroplastie existants</i>	193
3.3	<i>Application des critères de qualité d'un registre national d'arthroplastie au suivi français des prothèses totales de cheville</i>	203
4	DISCUSSION	213
	CONCLUSION GENERALE.....	223
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	235
	PUBLICATIONS	257

Liste des abréviations

AAP	Antiagrégant plaquettaire
AFCP	Association Française de Chirurgie du Pied
AFSSaPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AOFAS	<i>American Orthopaedic Foot & Ankle Society</i>
ARDI	Agence Régionale du Développement et de l'Innovation Rhône-Alpes santé
ARTEB	Agence Rhône-Alpes pour le développement des Technologies médicales et des Biotechnologies
ASA	Amélioration du Service Attendu
ASR	Amélioration du Service Rendu
ATT	Aérateurs trans-tympanique
AVK	Anti-vitamine K
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CCTIRS	Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé
CE	Conformité Européenne
CEPP	Commission d'Évaluation des Produits et Prestations
CEPS	Comité Economique des Produits de Santé
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
CMA	Complication ou Morbidité Associée
CNEDiMTS	Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et Technologies de Santé
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
COMEDIMS	Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles
CPP	Comité de Protection des Personnes
DIRECCTE	Direction Régionale des Entreprises, de la Concurrence, de la Consommation, du Travail et de l'Emploi
DM	Dispositif Médical
DMI	Dispositif Médical Implantable
DMIA	Dispositif Médical Implantable Actif
DMDIV	Dispositif Médical de Diagnostic In Vitro
DRIRE	Direction Régionale de l'Industrie de la Recherche et de l'Environnement
ECR	Étude clinique randomisée

EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ENC	Echelle nationale des coûts
ETM	Evaluation des Technologies Médicales
FDA	Food and Drug Administration
GHM	Groupe Homogène de Malades
HAS	Haute Autorité de Santé
HCL	Hospices Civils de Lyon
HBP	Hypertrophie bénigne de la prostate
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IPSS	<i>International Prostate Symptom Score</i>
KTP	Potassium-titanyl-phosphate
LPPR	Liste des Produits et Prestations Remboursables
NABM	Nomenclature des Actes de Biologie Médicale
NGAP	Nomenclature Générale des Actes Professionnels
ON	Organisme Notifié
PHRC	Programme hospitalier de recherche clinique
PMA	<i>Pre-market approval</i>
PME	Petite et Moyenne Entreprise
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PSTIC	Programme de soutien aux technologies innovantes et coûteuses
PTC	Prothèse Totale de Cheville
PV	Photoselective vaporisation
Qmax	Débit urinaire maximal
RNM	Reprogrammation neuromusculaire
RTUP	Résection trans-urétrale de la prostate
SA	Service Attendu
SOFCOT	Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
SR	Service Rendu
T2A	Tarifcation à l'activité
TUBA	Troubles urinaires du bas appareil
TURP	<i>Transurethral resection of the prostate</i>
VPP	Vaporisation photo-sélective de la prostate
VRP	Volume résiduel post-mictionnel
YAG	Yttrium-aluminium-garnet

Liste des figures

Figure 1 : Le « monde » du dispositif médical.....	22
Figure 2 : Appréciation du Service Attendu ou Rendu et de l'Amélioration du Service Attendu ou Rendu d'un dispositif médical par la Haute Autorité de Santé en vue de l'accès au remboursement.....	34
Figure 3 : Etapes clés du développement clinique d'un Dispositif Médical selon la Haute Autorité de Santé.....	46
Figure 4 : Processus de validation et de prise en charge de l'innovation médicale en France selon la Direction Générale de l'Organisation des Soins	48
Figure 5 : Proposition d'étapes pour le développement de l'évaluation d'une nouvelle procédure interventionnelle, traduit d'après Lourenco et al. [46].....	50
Figure 6 : Flow-chart de la recherche bibliographique réalisée lors de la demande de référencement du dispositif médical GreenLight™ PV®	78
Figure 7 : Nombre de publications indexées dans Medline concernant l'évaluation du GreenLight™ par année (situation en décembre 2011 ; n=202)	104
Figure 8: Exemple de prothèse de cheville : la prothèse STAR® (<i>Scandinavian Total Ankle Replacement</i> , Société Small Bone Innovations Inc.)	182
Figure 9 : Schéma résumant les facteurs clé du succès d'un registre national d'arthroplastie, traduit d'après Kolling et al 2007 [197].....	190

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification des catégories de Dispositifs Médicaux selon l'agence de la <i>Global Medical Devices Nomenclature</i>	24
Tableau 2 : Exemples de premières mondiales réalisées dans les Centres Hospitalo-Universitaires (CHU) français et impliquant un dispositif médical	26
Tableau 3 : Répartition des Organismes Notifiés (ON) par pays, agréés pour la certification du marquage CE conformément aux Directives Européennes applicables aux Dispositifs Médicaux.....	28
Tableau 4 : Arborescence de la Liste des Produits et Prestations Remboursables.....	32
Tableau 5 : Résultats concernant l'efficacité clinique de GreenLight™ PV® (analyse de la littérature réalisée lors de la demande de référencement ; n=13 articles).....	80
Tableau 6 : Résultats concernant la sécurité de GreenLight™ PV® (analyse de la littérature réalisée lors de la demande de référencement ; n=13 articles).....	82
Tableau 7 : Calcul du nombre de sujets nécessaires pour la réalisation de l'étude clinique évaluant GreenLight™ versus résection trans-urétrale de la prostate (comparaison historique) aux Hospices Civils de Lyon	88
Tableau 8 : Caractéristiques initiales des patients inclus dans l'étude clinique évaluant GreenLight™ versus résection trans-urétrale de la prostate aux Hospices Civils de Lyon (n=105).....	94
Tableau 9 : Caractéristiques de l'intervention par laser dans l'étude clinique évaluant GreenLight™ versus résection trans-urétrale de la prostate aux Hospices Civils de Lyon (n=50)	94
Tableau 10 : Résultats cliniques des patients opérés par laser dans l'étude clinique évaluant GreenLight™ versus résection trans-urétrale de la prostate aux Hospices Civils de Lyon (n=50)	96
Tableau 11 : Complications per- et post-opératoires des patients opérés par laser dans l'étude clinique évaluant GreenLight™ versus résection trans-urétrale de la prostate aux Hospices Civils de Lyon (n=50)	96
Tableau 12 : Coût par intervention de la technologie GreenLight™ (euros 2008).....	98
Tableau 13 : Description des demandes d'inscription sur la Liste des Produits et Prestations Remboursables en 2008 (102 avis).....	114
Tableau 14 : Répartition du SA/SR et de l'ASA/ASR en fonction du type de demande.....	114
Tableau 15 : Description des caractéristiques des études présentant le plus haut niveau de preuve parmi celles analysées par la CNEDIMTS dans ses avis en 2008	116

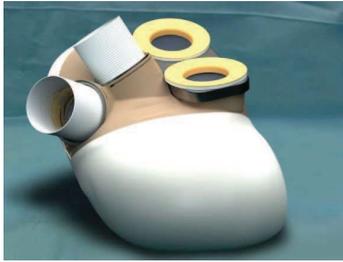
Tableau 16 : Calendrier prévisionnel et étapes du déroulement de l'action collective menée en Rhône-Alpes.....	132
Tableau 17 : Nature des dispositifs médicaux concernés par un projet d'étude clinique accompagné dans le cadre de l'action collective Rhône-Alpes (de mars 2007 à mars 2010)	146
Tableau 18 : Devenir des projets d'études cliniques pour l'évaluation d'un dispositif médical (17 entreprises accompagnées dans le cadre de l'action collective Rhône-Alpes)	148
Tableau 19 : Conformité des principales caractéristiques méthodologiques des protocoles rédigés au regard des recommandations de la HAS.....	164
Tableau 20: Prothèses totales de cheville disponibles en France en 2012	182
Tableau 21 : Données disponibles pour l'évaluation de l'efficacité clinique des prothèses totales de cheville.....	184
Tableau 22 : Nombre de séjours hospitaliers pour arthroplastie et arthrodèse réalisés en France entre 2006 et 2011 (établissements publics et privés)	188
Tableau 23 : Liste des registres d'arthroplastie identifiés dans le monde (n=28)	192
Tableau 24 : Caractéristiques du fonctionnement des registres d'arthroplastie identifiés dans le monde (n=28).....	194
Tableau 25 : Méthodes de vérification de l'exhaustivité des données utilisées par les registres d'arthroplastie identifiés (n=28).....	196
Tableau 26 : Taux de couverture, de participation et de remplissage des registres d'arthroplastie identifiés (n=28)	198
Tableau 27 : Caractéristiques des registres en fonction de l'exhaustivité des données (n=21)	200

Liste des encadrés

Encadré 1 : Stratégie de recherche bibliographique réalisée dans la base Pubmed lors de la demande de référencement du dispositif médical GreenLight™ PV®	76
Encadré 2 : Structure d'un document présentant un avis de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et technologies de santé (CNEDiMTS)	110
Encadré 3 : Résumé de la première partie	126
Encadré 4 : Questionnaire destiné à analyser les besoins des industriels en matière d'évaluation des dispositifs médicaux.....	136
Encadré 5 : Construction d'une étude pour la démonstration du bénéfice clinique d'un dispositif médical	150
Encadré 6 : Résumé de la deuxième partie	172
Encadré 7 : Paramètres à prendre en compte pour un registre de prothèses articulaires fonctionnel et valide.....	202
Encadré 8 : Résumé de la troisième partie.....	220

CONTEXTE

Figure 1 : Le « monde » du dispositif médical



Cœur artificiel Carmat®



Lunettes



Seringue



Prothèse Totale de Hanche



Robot chirurgical da Vinci®



Scanner

D'après la Global Medical Device Nomenclature :
- 500 000 technologies
- 10 000 groupes génériques

1 Le monde du dispositif médical

Un dispositif médical (DM) est un produit de santé, dont la définition s'établit par complémentarité à celle des médicaments et aux produits biologiques. Il est défini dans le Code de la Santé Publique comme « *tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels intervenant dans son fonctionnement, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. Constitue également un dispositif médical le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostiques ou thérapeutiques* » [1].

Comme le présuppose cette définition, les DM représentent un ensemble vaste et hétérogène, allant de la technologie apparemment la plus simple (pansement, seringue, fil de suture...) à la plus complexe (prothèse articulaire, scanner, robot chirurgical...) (Figure 1). L'agence de la *Global Medical Device Nomenclature* a élaboré une classification internationale des technologies médicales, qui couvre plus de 500 000 technologies réparties en 10 000 groupes génériques environ (Tableau 1) [2]. On peut notamment distinguer les DM à usage individuel (utilisés ou portés par un patient), les DM dits d'équipements (utilisés pour un ensemble de patients), et les DM de diagnostic *in vitro*.

D'un point de vue économique, les technologies médicales représentent en Europe 4,2% des dépenses totales de santé pour 95 milliards d'euros de ventes en 2009, dont 20% pour la France [2]. En 2008, la dépense moyenne de DM était d'environ 580 euros par assuré concerné en France [3], sachant qu'une personne sur 5 serait porteuse d'un DM parmi la population des pays développés. A titre de comparaison, en 2009 en France, le chiffre d'affaire des médicaments était de 50 milliards d'euros [4] contre 16 milliards d'euros pour le DM [5].

Ces dépenses sont amenées à s'accroître, car la consommation de DM augmente avec l'âge des patients : on peut citer par exemple le port de lunettes, de prothèses diverses (dentaires, auditives, articulaires), mais également l'utilisation de différents équipements à visée diagnostique tels que la mammographie, l'ostéodensitométrie, etc... qui sont autant de DM dont l'utilisation pèse sur le budget de l'Assurance Maladie du fait du vieillissement de la population.

Tableau 1 : Classification des catégories de Dispositifs Médicaux selon l'agence de la *Global Medical Devices Nomenclature*

Code*	Catégorie[†]	Exemples
01	Dispositifs médicaux implantables actifs	<i>Stimulateurs cardiaques, neurostimulateurs</i>
02	Dispositifs d'anesthésie et respiratoires	<i>Masque à oxygène, unité de distribution de gaz, circuit d'inhalation d'anesthésie</i>
03	Matériel dentaire	<i>Instruments dentaires, alliages, résines, fil dentaire, brosses</i>
04	Appareils médicaux électromécaniques	<i>IRM, laser, scanner</i>
05	Matériel hospitalier	<i>Lit médicalisé</i>
06	Dispositifs de diagnostic <i>in vitro</i>	<i>Tests de grossesse, tests génétiques, bandelettes urinaires</i>
07	Dispositifs implantables non-actifs	<i>Prothèses de hanche ou de genou, stents cardiaques</i>
08	Matériel ophtalmologique et optique	<i>Lunettes, lentilles de contact, lentilles intraoculaires, ophtalmoscope</i>
09	Matériel réutilisable	<i>Instruments chirurgicaux, endoscopes rigides, brassards de tensiomètre, stéthoscopes, électrodes cutanées</i>
10	Matériel à usage unique	<i>Seringues, aiguilles, gants en latex, cathéters à ballonnet</i>
11	Aides techniques pour personnes handicapées	<i>Chaises roulantes, déambulateurs, appareils auditifs</i>
12	Dispositifs de radiation à visée diagnostique ou thérapeutique	<i>Unités radiothérapeutiques</i>
13	Dispositifs de thérapie complémentaire	<i>Orthèses, corsets, attelles</i>
14	Dispositifs d'origine biologique	<i>Valves cardiaques d'origine animale</i>

* La *Global Medical Device Nomenclature* est une classification internationale (système ISO 15225) dont la structure est composée des 3 niveaux suivants : catégorie du DM ; groupe générique du DM ; type de DM

[†] Présentation des 14 premières catégories principales actives (septembre 2010)

Sources : Sites internet de EUCOMED <http://www.eucomed.org/medical-technology> (consulté le 24/07/2012) et Agence Nationale de Sécurité du Médicament et produits de santé [6].

L'industrie du DM en Europe représenterait environ 22 500 entreprises (dont 5% sont situées en France, contre 49% en Allemagne) et 500 000 employés [2]. Ces entreprises sont pour 80% des Petites et Moyennes Entreprises (PME) ; il est à noter qu'en France ces structures de moins de 250 employés représentent 94% des entreprises du DM [5]. La structure industrielle du DM est donc très particulière, et très différente de celle du médicament, puisqu'il s'agit principalement d'entreprises de petite taille (voire même des microstructures de type start-up) et souvent spécialisées dans le développement d'une catégorie spécifique de DM.

Le Ministère de l'industrie recensait 1 079 fabricants présents en France en 2011, dont 790 étaient d'origine française, les autres structures étant des filiales d'entreprises provenant principalement des Etats-Unis d'Amérique ou de Suisse, pays leaders dans le domaine. Rhône-Alpes est la seconde plus importante région française du secteur (après l'Île-de-France, et devant la Provence-Alpes-Côte-d'Azur et l'Alsace), avec 227 entreprises implantées soit 21% du secteur [5].

A l'instar des médicaments, les DM contribuent aux progrès médicaux et à l'amélioration de la prise en charge des patients, jouant un rôle dans l'augmentation de l'espérance de vie et la diminution du taux de mortalité globale. Le monde des DM est un domaine de forte innovation, notamment de par les évolutions technologiques qui se sont développées au cours des trois dernières décennies [7].

Si l'on prend l'exemple de la cardiologie, premier secteur en termes de dépenses [8], l'apparition de DM innovants au début des années 2000 (stimulateurs cardiaques, défibrillateurs cardiaques implantables, systèmes d'assistance ventriculaire) a permis d'apporter une véritable amélioration de la prise en charge de patients insuffisants cardiaques sévères [9].

Il faut souligner que le développement des DM est fortement lié au monde hospitalier, comme en témoignent les premières innovations mondiales réalisées dans les Centres Hospitalo-Universitaires français (Tableau 2).

Afin de définir le contexte dans lequel s'inscrit notre travail, nous présenterons l'environnement réglementaire et les spécificités du parcours du DM en France, du marquage CE jusqu'à l'accès au remboursement et à la diffusion dans les établissements de santé ; puis la place des études cliniques qu'il est nécessaire de réaliser pour l'évaluation du DM tout au long de son parcours. Enfin, les problématiques associées à l'évaluation clinique des DM et les objectifs de notre travail de thèse seront mis en perspectives.

Tableau 2 : Exemples de premières mondiales réalisées dans les Centres Hospitalo-Universitaires (CHU) français et impliquant un dispositif médical

Année	Innovation, Médecin, CHU
1968	Première annuloplastie mitrale, Pr Carpentier, AP-HP
1968	Mise en place d'une bio-prothèse pour remplacement de la valve mitrale, Pr Carpentier, AP-HP
1970	Prothèse totale de hanche sans ciment, Pr Judet, AP-HP
1974	Implants cochléaires à huit canaux, pour le traitement des surdités profondes de l'adulte et de l'enfant, Pr Chouard, Pr Mac Leod et Pr Meyer, AP-HP
1979	Première dilatation coronaire (angioplastie), Pr Marco, CHU de Toulouse
1981	Implantation d'une pompe à insuline chez un diabétique, Pr Mirouze, Pr Selam, CHU de Montpellier
1984	Première angioplastie protégée (protection cérébrale en angioplastie carotidienne), CHU de Caen
1984	Première cardiomyoplastie (utilisation d'un muscle squelettique strié avec un stimulateur électrique dans des cas d'insuffisances cardiaques sévères ou en attendant une greffe), Prs Carpentier et Chachques, AP-HP
1984	Désobstruction coronaire per-opérateur par laser argon, Pr Gérard Fournial, Pr Marco, CHU de Toulouse
1986	Pose du premier stent endo-coronaire, Pr Puel en collaboration avec les Prs Rousseau et Joffre (radiologues), CHU de Toulouse, Inserm U858 12MR
Depuis 1989	Mise en œuvre des Gestes Médico-Chirurgicaux Assistés par Ordinateur, sous l'impulsion des Drs Cinquin, Demongeot, Lavalée et Troccaz, dans le cadre d'un partenariat étroit entre le CHU de Grenoble, la clinique Mutualiste et le laboratoire TIMC-IMAG : neurochirurgie stéréotaxique, orthopédie (visée des pédicules vertébraux, ligamentoplastie du genou, pose de prothèses totales de genou, visée sacro-iliaque), cardiologie (ponction de péricarde), urologie (radiothérapie conformatrice et curiethérapie de la prostate), chirurgie reconstructrice (chirurgie orthognathique), Drs Benabid, Bettega, Blin, Bolla, Chavanon, Descotes, Giraud, Julliard, Merloz, Picard, Raphaël, Saragaglia, Tonnetti, Vassal
1990	Pose du premier stent carotidien, Pr Jacques Theron, CHU de Caen
1993	Stimulation sous thalamique pour traiter la maladie de Parkinson, Prs Pollak et Benabib, CHU de Grenoble
1996	Première opération à cœur ouvert par vidéo chirurgie et mini thoracotomie, Pr Carpentier, AP-HP
1998	Opération à cœur ouvert assistée par ordinateur, Pr Carpentier, AP-HP
2000	Implantation d'une valve pulmonaire par voie percutanée pour une insuffisance pulmonaire chez un enfant, Pr Kachaner et Dr Bonhoeffer, AP-HP
2002	Implantation d'un prototype de pancréas artificiel, Pr Bringer, CHU Montpellier
2006	Participation à la mise au point et première installation d'un gammaknife Perfexion pour la radiochirurgie, Prs Regis et Peragut, AP-HM
2006	Premier implant du genou dessiné pour le sexe féminin, Pr Argenson, AP-HM, en simultanée avec le Pennsylvania Hospital (Philadelphie)
2011	Greffe d'une bronche artificielle chez un patient de 78 ans atteint de cancer afin de lui éviter l'ablation complète du poumon, Pr Martinod, AP-HP (intervention le 28 octobre 2009 rendue publique le 3 mars 2011)

Source : Site internet du Réseau des Centre Hospitalo-Universitaires
<http://www.reseau-chu.org/mieux-connaître-les-chu/1eres-medicales-mondiales/> (consulté le 24/07/12)

2 Environnement réglementaire et économique du dispositif médical en France

2.1 Réglementation européenne

La définition réglementaire des DM a été établie en Europe au début des années 1990, par une série de directives européennes dont l'objectif était d'encadrer leur mise sur le marché communautaire. Les premières directives publiées concernaient : les DM implantables actifs (DMIA) (Directive 90/385/CEE du 20 juin 1990) [10] ; les dispositions générales pour l'ensemble des DM (Directive 93/42/CEE du 14 juin 1993) [11] ; et enfin les DM de diagnostic *in vitro* (DMDIV) (Directive 98/79/CEE du 27 octobre 1998) [12]. D'autres directives ont été publiées entre 2000 et 2005 pour encadrer plus spécifiquement certaines catégories de DM (DM incorporant des dérivés stables du sang, du plasma humain, ou des produits d'origine animale) [13-15] et pour re-classifier les implants mammaires et les prothèses articulaires [16, 17].

Une nouvelle directive générale concernant les DM a été publiée au Journal Officiel de la Communauté Européenne en 2007 (Directive 2007/47/CE du 5 septembre 2007) [18] puis transposée en droit français dans le Code de la Santé Publique [19, 20] ; elle est applicable depuis le 21 mars 2010. Cette directive visait notamment à modifier les directives 90/385/CEE et 93/42/CEE, et à renforcer les dispositions concernant l'évaluation clinique des DM en matière d'accès au marché et de suivi post-marketing. Il faut noter que le cadre réglementaire européen des DM est actuellement en cours de révision, sous la forme d'un règlement communautaire dont une proposition a été publiée le 26 septembre 2012 [21].

Dans la suite de ce chapitre, seront résumées les deux étapes charnières du parcours d'un DM : son accès au marché et son accès au remboursement.

2.2 Accès au marché : la place spécifique du marquage CE en France

Le principe de la mise sur le marché d'un DM, repris par les directives européennes, est qu'il ne doit pas compromettre l'état clinique et la sécurité des patients dans les conditions de son utilisation normale, telles qu'elles sont prévues par le fabricant. Un DM doit présenter un risque acceptable au regard du bénéfice qu'il apporte au patient.

Tableau 3 : Répartition des Organismes Notifiés (ON) par pays, agréés pour la certification du marquage CE conformément aux Directives Européennes applicables aux Dispositifs Médicaux

Pays	Nombre d'ON
Allemagne	16
Italie	7
Royaume-Uni	6
Turquie	6
République Tchèque	5
Suisse (ARM*)	5
Hongrie	4
Slovaquie	4
Pologne	3
Autriche	2
Belgique	2
Norvège	2
Suède	2
Australie (ARM)	1
Danemark	1
Espagne	1
Finlande	1
France	1
Grèce	1
Irlande	1
Lituanie	1
Luxembourg	1
Pays-Bas	1
Portugal	1
Roumanie	1
Slovénie	1
Total général	77

*ARM : accord de reconnaissance mutuelle

Source : Site Internet de la Commission Européenne.
<http://ec.europa.eu/enterprise/newapproach/nando/index.cfm> (consulté le 24/07/12)

Pour vérifier ce rapport bénéfice / risque, les directives européennes fixent les exigences essentielles de sécurité, santé et environnement, auxquelles doivent se conformer les DM commercialisés dans les états membres de l'Union Européenne. Tout dispositif médical mis sur le marché en France (à l'exception des DM sur mesure) doit être conforme à ces exigences essentielles et doit avoir obtenu un certificat attestant de cette conformité : c'est le marquage de Conformité Européenne (CE) [22].

Les exigences essentielles définissent des résultats et des objectifs à atteindre, les dangers et les risques à prendre en considération et à traiter. Pour y répondre, le fabricant va devoir mettre en place un système d'assurance qualité adapté.

Les exigences essentielles vont varier selon la classe des DM. Quatre classes ont été définies selon le niveau de risque lié à l'utilisation [23] :

- Classe I : Faible degré de risque
- Classe IIa : Degré moyen de risque
- Classe IIb : Potentiel élevé de risque
- Classe III : Potentiel très sérieux de risque (comprend les DM implantables et implantables actifs)

Les règles de classification sont basées sur : la durée d'utilisation du DM ; son caractère invasif ou non et son degré d'invasivité (un DM invasif pénètre partiellement ou entièrement à l'intérieur du corps, soit par un orifice du corps, soit à travers la surface du corps) ; la possibilité de réutilisation ou non du DM ; la visée médicale (thérapeutique ou diagnostique) ; la dépendance ou non à une source d'énergie ; et la partie du corps concernée par l'utilisation du dispositif [24].

Le fabricant est responsable de la conception et de la fabrication de son DM en vue de sa mise sur le marché. Il doit définir la destination du DM, rédiger sa notice d'utilisation et les consignes pour sa maintenance. C'est également lui qui détermine la classe du DM.

Pour obtenir le marquage CE, deux procédures existent en fonction de la classe du DM. S'il s'agit d'un DM de classe I non stérile ou n'ayant pas de fonction de mesure, le fabricant réalisera une auto-certification [25]. Dans les autres cas, le fabricant va devoir saisir un Organisme Notifié (ON) pour obtenir la certification. Les ON sont des organismes indépendants, agréés par la communauté européenne ; 77 sont actuellement autorisés en Europe dont six dans des états non Européen mais bénéficiant d'un accord de reconnaissance mutuelle (Tableau 3) [26]. Vingt-quatre pays en Europe disposent d'au moins un ON ; l'Allemagne compte 16 ON, tandis qu'en France un seul ON a été agréé : il s'agit du Laboratoire National d'Essais / G-MED. Parmi l'ensemble des ON, 5 (dont le G-MED français) se partagent 70% des demandes de certification [27].

Ce sont les Autorités Compétentes nationales des états de l'Union Européenne qui désignent et contrôlent les ON de leur pays (en France, il s'agit de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé [ANSM, anciennement Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé – AFSSaPS]). L'ON a pour rôle de vérifier la qualité et la conception du DM, sur la base d'un dossier technique fourni par le fabricant et éventuellement d'un audit du système d'assurance qualité mis en place. Il faut noter que le fabricant peut choisir l'ON avec lequel il souhaite travailler, indépendamment du pays où il se trouve.

L'obtention du marquage CE matérialise donc la conformité du DM à des exigences essentielles de santé et de sécurité, notamment la sécurité d'emploi du DM pour le patient et l'utilisateur [28]. Le marquage CE valide que les performances du DM, telles que définies par le fabricant, sont atteintes et maintenues. Il est valable pour une durée de 5 ans, pendant laquelle l'ON pourra réaliser des audits de l'entreprise pour vérifier la conformité de son système qualité. A l'issue des 5 ans, le renouvellement sera conditionné par un audit approfondi et l'examen du dossier mis à jour par le fabricant.

Cette procédure de mise sur le marché est très différente de celle qui est appliquée aux médicaments, notamment car elle ne met pas en œuvre une centralisation de la décision par une autorité compétente nationale ou européenne, telle que l'ANSM pour la France ou l'Agence européenne des médicaments (*European Medicines Agency – EMA*).

En France, l'ANSM intervient pendant la commercialisation des DM en tant qu'autorité assurant la surveillance du marché, et plus spécifiquement la sécurité liée à l'utilisation des DM. La surveillance de la sécurité repose principalement sur la vigilance (matérovigilance pour les DM en général ; réactovigilance pour les DMDIV), système passif reposant sur la déclaration des incidents et risques d'incidents qui surviennent lors de l'utilisation d'un DM par toute personne en ayant connaissance (utilisateurs, tiers et fabricants) [29]. Les déclarations sont collectées localement (par l'entreprise, les établissements publics et privés, et les professionnels de santé libéraux) puis transmises à l'ANSM qui réalise l'évaluation des informations signalées.

En complément de ce processus, l'ANSM peut mettre en œuvre des contrôles de conformité par rapport à l'état de l'art ou aux performances annoncées [30]. Les évaluations menées peuvent porter sur un DM spécifique ou une catégorie de DM, au moyen d'une analyse sur dossier (documentation technique et bibliographie) ou d'une analyse technique réalisée dans un laboratoire expert dédié.

Une surveillance des DM à risque particulier et des DM innovants est également menée sur la base des données transmises par leurs fabricants.

Tableau 4 : Arborescence de la Liste des Produits et Prestations Remboursables

Titres	Chapitres
Titre 1 : DM pour traitements, aides à la vie, aliments et pansements	1 - DM, matériels et produits pour le traitement de pathologies spécifiques 2 - DM de maintien à domicile et d'aide à la vie pour malades et handicapés 3 - Articles pour pansements, matériels de contention 4 - Accessoires de produits inscrits au titre III
Titre 2 : Orthèses et prothèses externes	1 - Orthèses 2 - Optique médicale 3 - Audioprothèses et entretien, réparations et accessoires pour processeurs 4 - Prothèses externes non orthopédiques 5 - Prothèses oculaires et faciales 6 - Podo-orthèses 7 - Orthoprothèses
Titre 3 : DMI, implants et greffons tissulaires d'origine humaine	1 - DMI d'origine synthétique 2 - DMI issus de dérives origine animale non viables ou en comportant 3 - Implants issus de dérives humains-greffons 4 - Dispositifs médicaux implantables actifs 5 - Codes arrivés à échéance
Titre 4 : Véhicules pour handicapés physiques	1 - Fauteuils roulants 2 - Véhicules divers 3 - Adjonctions, options et réparations applicables aux fauteuils roulants 4 - Codes arrivés à échéance

Source : Site internet de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/tips//chapitre/index_chap.php?p_ref_menu_code=1&p_site=AM
 ELI (consulté le 21/06/2012)

2.3 Accès au remboursement par l'Assurance Maladie

Une fois le marquage CE obtenu, le DM pourra être commercialisé dans l'ensemble des états de l'Union Européenne.

En France, le remboursement du DM à son utilisateur (patient, professionnel de santé via les établissements de santé) pourra être réalisé sous conditions par l'Assurance Maladie.

Le financement d'un DM en France peut être obtenu selon trois modalités principales :

- dans le tarif du séjour hospitalier au cours duquel il a été utilisé, dans le cadre de la Tarification à l'activité (T2A) ;
- suite à son inscription sur la Liste des Produits et Prestations remboursables (LPPR) s'il s'agit d'un DM à usage individuel (Tableau 4) ;
- suite à la création d'un acte médical qui sera inscrit à la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM), à la Nomenclature Générale des Actes Professionnels (NGAP) ou à la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM).

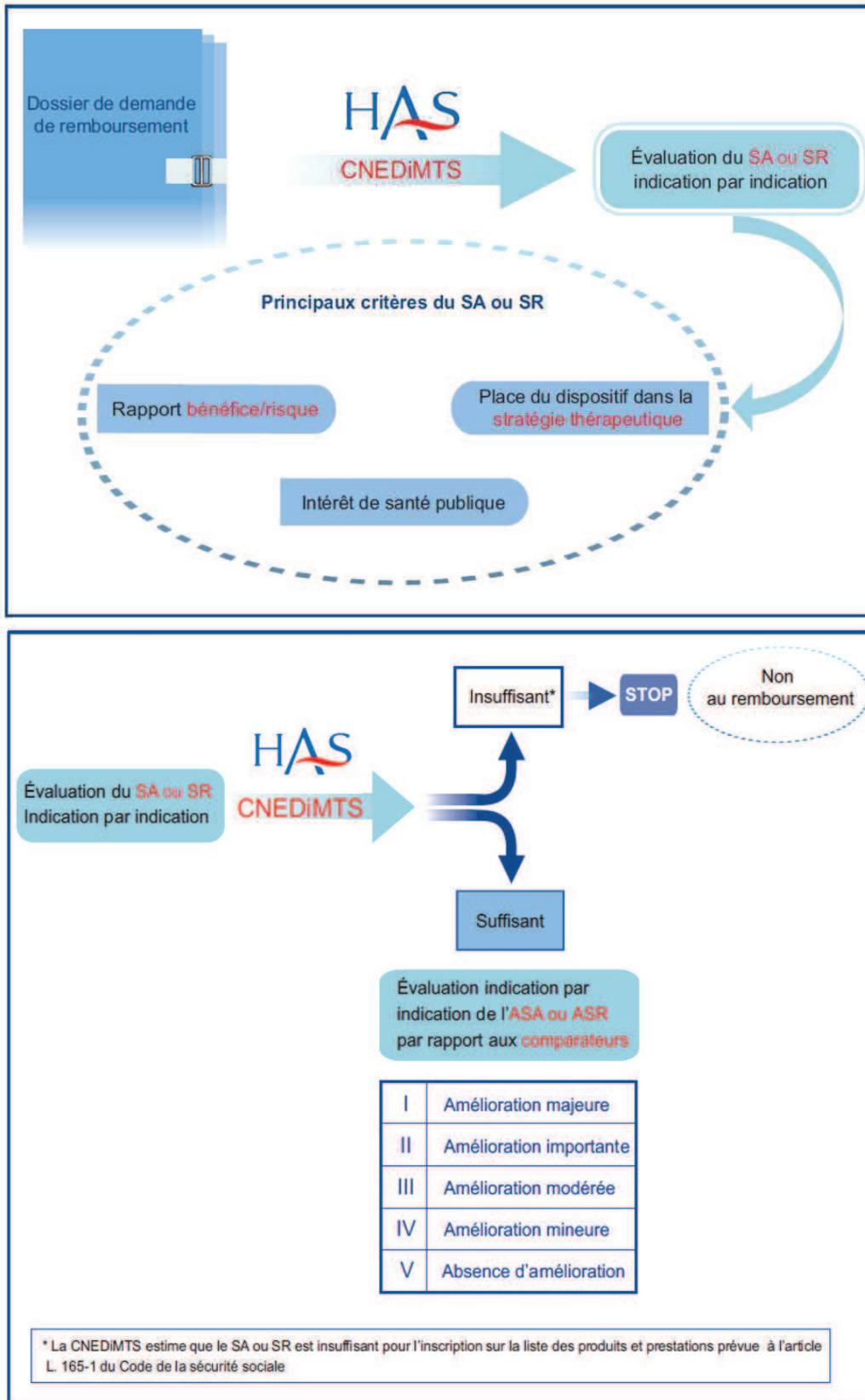
Si le fabricant souhaite que son DM soit inscrit sur la LPPR, il doit en faire la démarche.

Il existe dans la LPPR des descriptions génériques de produits, selon l'indication et les spécifications techniques, sans mention de nom de marque et de nom de fabricant. Si le DM correspond à une description générique, le fabricant peut étiqueter son produit selon la nomenclature de la LPPR correspondant, et le déclarer à l'ANSM lors de la première inscription [31].

Si le DM ne répond pas aux spécifications d'une ligne générique, le fabricant peut faire une demande d'inscription en nom de marque. Les produits candidats à cette modalité sont les DM présentant un caractère innovant ou nécessitant un suivi particulier par les autorités (notamment en cas d'impact financier). Les demandes d'inscription sur la LPPR en nom de marque sont instruites par la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé (CNEDiMTS ; anciennement CEPP, commission d'évaluation des produits et prestations) de la Haute Autorité de Santé (HAS). Le fabricant dépose auprès de la CNEDiMTS un dossier médico-technique présentant notamment les éléments permettant de montrer le bénéfice clinique du produit et sa place dans la stratégie de prise en charge des patients, dans l'indication revendiquée.

Dans le cas d'un DM associé à un acte médical, c'est également la CNEDiMTS qui réalisera l'évaluation de la demande. A l'inverse de l'inscription sur la LPPR, le fabricant ne peut pas demander la création d'un acte : cette demande doit émaner de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie ou d'autres instances nationales, telles que les Sociétés Savantes de professionnels de santé.

Figure 2 : Appréciation du Service Attendu ou Rendu et de l'Amélioration du Service Attendu ou Rendu d'un dispositif médical par la Haute Autorité de Santé en vue de l'accès au remboursement



Extrait du Guide pratique « Parcours du Dispositif Médical » de la HAS [32]

Dans les deux derniers cas (inscription sur la LPPR en nom de marque ou création d'un acte), l'intérêt du DM sera examiné en termes de service rendu pour le patient et d'intérêt de santé publique, ce qui conditionnera l'accès au remboursement. En effet, les ressources de soins étant limitées, le remboursement d'un produit de santé doit être motivé par son bénéfice au regard de la santé de la population. Ainsi, la CNEDiMTS rend un avis pour chaque indication du DM (ou de l'acte) sur son Service Attendu (SA), c'est-à-dire : son intérêt diagnostique ou thérapeutique en termes d'efficacité et de sécurité (rapport bénéfice / risque) ; sa place dans la stratégie existante ; et son intérêt de santé publique, c'est-à-dire l'impact sur la santé de la population et sur le système de soins. Si le SA est jugé suffisant, l'Amélioration du Service Attendu (ASA) sera évalué en comparaison au traitement standard de référence (Figure 2).

Les avis formulés permettront d'éclairer les pouvoirs publics en vue de la prise en charge par l'assurance maladie, ainsi que les professionnels de santé et les patients. En particulier, les DM dont le SA est insuffisant ne peuvent pas être inscrits sur la LPPR ; en cas de SA suffisant mais d'ASA insuffisant, le DM devra engendrer une économie dans le coût du traitement pour justifier de son remboursement [33].

La tarification et la détermination du prix de remboursement sont fixées après négociation avec le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS), et reposent également sur les avis de la CNEDiMTS complétés par les tarifs et les prix des DM ou actes comparables déjà inscrits, les volumes de vente prévus et les conditions d'utilisation [34].

Concernant le maintien du remboursement, les contraintes sont plus particulièrement imposées aux DM inscrits sur la LPPR en nom de marque. Pour ces DM, la durée d'inscription est au maximum de 5 ans, au terme de laquelle le fabricant doit soumettre une demande de renouvellement de l'inscription à la CNEDiMTS. La Commission va réévaluer le dossier du demandeur au regard des nouvelles données fournies par le fabricant, et rendre son avis sur le service rendu (SR) et l'amélioration du service rendu (ASR) du DM au regard des données rendant compte de son utilisation en routine des soins.

Il faut noter que si un DM n'est pas remboursé par l'Assurance Maladie, sa prise en charge financière par un établissement de santé sera réalisée via le tarif du séjour hospitalier au cours duquel il a été utilisé : se pose alors pour les hôpitaux la problématique du choix des DM à référencer, dans un contexte économique contraint et pour une prise en charge optimale des patients, en termes d'efficacité et de sécurité, et au regard des stratégies de prise en charge par ailleurs existantes.

3 Place des études cliniques dans le développement et la diffusion d'un dispositif médical

Le développement d'un DM commence par une phase de recherche, fondamentale puis appliquée, au cours de laquelle des essais techniques seront réalisés. La phase suivante sera le développement du prototype au DM qui sera finalement mis sur le marché. Au cours de cette étape, le fabricant va mettre en place son système complet d'assurance qualité et constituer son dossier de conception visant à obtenir le marquage CE.

En complément des dispositions visant à respecter les exigences essentielles concernant les caractéristiques et les performances du DM, le fabricant sera amené à mettre en œuvre des études précliniques, visant à démontrer la biocompatibilité et la fonctionnalité du DM. C'est également à cette phase qu'une première étude clinique pourra techniquement être réalisée.

Nous allons voir dans ce chapitre quelles sont les données cliniques qui sont nécessaires pour qu'un DM puisse accéder au marquage CE ou au remboursement, et qui conditionnent sa diffusion dans un établissement de santé. Enfin, nous présenterons différentes démarches qui ont été proposées pour le développement des études cliniques visant à évaluer les DM.

3.1 Données cliniques attendues pour l'obtention et le renouvellement du marquage CE

La directive 2007/47/CE précise que l'évaluation des effets indésirables et du caractère acceptable du rapport bénéfice / risque pour le patient doit être supportée par des données cliniques : « *informations relatives à la sécurité et aux performances obtenues dans le cadre de l'utilisation clinique d'un dispositif* » [18].

L'évaluation critique des données cliniques présentées dans le dossier de marquage CE est réalisée par l'ON. Les données cliniques peuvent provenir :

- d'investigations cliniques réalisées sur le DM concerné ;
- d'investigations cliniques ou d'études publiées dans la littérature scientifique et portant sur des dispositifs similaires (sous réserve que la preuve de l'équivalence avec le DM concerné ait été apportée) ;
- de rapports d'expériences cliniques (à différencier des investigations) publiées ou non sur le dispositif ou un dispositif similaire (sous réserve que la preuve de l'équivalence ait été apportée).

Une investigation clinique renvoie à « *toute étude systématique conçue et planifiée sur des sujets humains, entreprise pour vérifier la sécurité et/ou la performance d'un dispositif spécifique* » [18], c'est-à-dire à une étude clinique visant à évaluer le DM. Ces investigations cliniques sont exigées pour l'évaluation des DM de risque élevé, c'est-à-dire les DM implantables et de classe III, « *sauf si le recours aux données cliniques existantes peut être dûment justifié* » [18]. Contrairement au médicament, le marquage CE peut donc être obtenu sans que le DM n'ait jamais fait l'objet d'une étude clinique spécifique.

Une fois le marquage CE obtenu, et en dehors des données cliniques nécessaires à l'accès au remboursement, les DM devront faire l'objet d'études clinique pendant leur commercialisation. En effet, la Directive 2007/47/CE a renforcé la surveillance post-commercialisation des DM en requérant la mise en place par le fabricant d'un suivi actif destiné à mettre à jour les données cliniques dans le contexte de l'utilisation de routine [18]. Il s'agit donc pour le fabricant de mettre en place le recueil des données au moyen d'études cliniques spécifiques pendant la commercialisation du DM, le but de ces études étant principalement de vérifier la sécurité d'utilisation et de confirmer les performances. Leurs résultats doivent être intégrés dans le dossier de renouvellement de marquage CE. En cas de non réalisation de ces études, le fabricant doit justifier son choix à l'ON.

3.2 Données cliniques attendues pour l'accès au remboursement et son maintien

Les modalités d'accès au remboursement de nouveaux DM soit par inscription sur la LPPR en nom de marque soit par la création d'un acte médical, repose, au contraire de l'accès au marquage CE, sur la production d'une évidence scientifique reconnue.

Le processus d'analyse réalisé par la HAS repose sur l'Evaluation des Technologies Médicales (ETM ; en anglais *Health Technology Assessment* [HTA]). Ce processus correspond à l'évaluation systématique des propriétés, effets et/ou retombées des technologies médicales, de leurs avantages et leurs coûts [35]. Il s'agit d'une synthèse de l'information scientifique disponible, dont l'analyse apporte une aide à la décision pour la prise en charge de la technologie par l'Assurance Maladie.

Dans ce contexte, le processus d'ETM mis en place par la HAS repose : i) sur une analyse des données cliniques réalisée en interne par la direction spécialisée de la HAS, à partir de celles fournies par le fabricant dans son dossier et complétée d'une recherche de la littérature (collecte systématique des données scientifiques et analyse) ; ii) sur une expertise externe (appréciation des données et jugement sur la signification des résultats obtenus). La décision d'inscrire le DM sur la LPPR ou de créer un acte fait l'objet d'un vote de la CNEDiMTS qui rend son avis, favorable ou défavorable [36].

L'analyse des études cliniques constitue ainsi un élément important de la détermination du service attendu du DM et, s'il est suffisant, de l'amélioration de ce service attendu (ASA). L'intérêt du DM et sa place dans la stratégie de prise en charge des patients sont estimés en fonction des résultats des études cliniques. Chaque indication du DM revendiquée pour le remboursement doit avoir fait l'objet d'au moins une étude clinique, un SA étant rendu par indication. De plus, la notion d'amélioration doit être fondée sur les résultats d'études cliniques comparatives, c'est-à-dire évaluant l'efficacité du DM par rapport à un comparateur représentant la stratégie de référence.

Dans le cas de DM jugés innovants, pour lesquels les données cliniques disponibles semblent montrer un intérêt mais ne permettent pas de rendre un SA suffisant, la HAS peut proposer au ministère de la Santé l'application du « forfait innovation », procédure mise en place en 2011 [37]. Cette procédure a pour objet de donner un remboursement provisoire dérogatoire, conditionné par l'utilisation du DM uniquement dans le cadre d'une étude clinique limitée à des centres sélectionnés sur la base de l'expérience des utilisateurs, et qui permettra de générer les données cliniques manquantes. La prise en charge dérogatoire se fait sur décision du Ministère et de la Sécurité Sociale. En décembre 2011, 3 technologies avaient été présélectionnées : le système de mesure en continu du glucose interstitiel associé à une pompe à insuline (dispositif médical PARADIGM VEO) ; les microsphères contenant de l'Yttrium 90 pour radiothérapie sélective interne (dispositif médical SIR SPHERES) ; le traitement par ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) par voie rectale du cancer localisé de la prostate (acte thérapeutique) [38].

D'autre part, la CNEDiMTS, tout en reconnaissant un SA suffisant pour un DM, peut demander dans son premier avis la mise en œuvre d'études cliniques complémentaires (études post-inscription) qui seront nécessaires à l'appréciation du SR ou de l'ASR au moment de la demande de renouvellement d'inscription sur la LPPR sous nom de marque [32]. Cette demande est réalisée lorsque des questions n'ont pas été résolues lors de la première instruction du dossier, et nécessitent des données cliniques supplémentaires pour y répondre. Les études cliniques réalisées suite à cette demande permettront également d'obtenir des données cliniques en conditions réelles d'utilisation, et ainsi de vérifier les modalités d'utilisation du DM et leur adéquation au regard des recommandations formulées par la HAS dans son avis.

Enfin, si le DM évalué présente un risque en cas de diffusion non contrôlée (mésusage possible, modifications organisationnelles importantes, dépenses injustifiées), la HAS peut demander des modalités particulières de suivi, indépendamment de la mise en place d'études post-inscription [39]. Il s'agit d'un encadrement restreignant l'utilisation du DM : à certains professionnels déjà formés à son utilisation ; à certaines conditions d'utilisation ou certaines règles de bonnes pratiques ; à certains établissements de santé. Des données seront collectées et pourront être utilisées par la HAS lors de la réévaluation du DM.

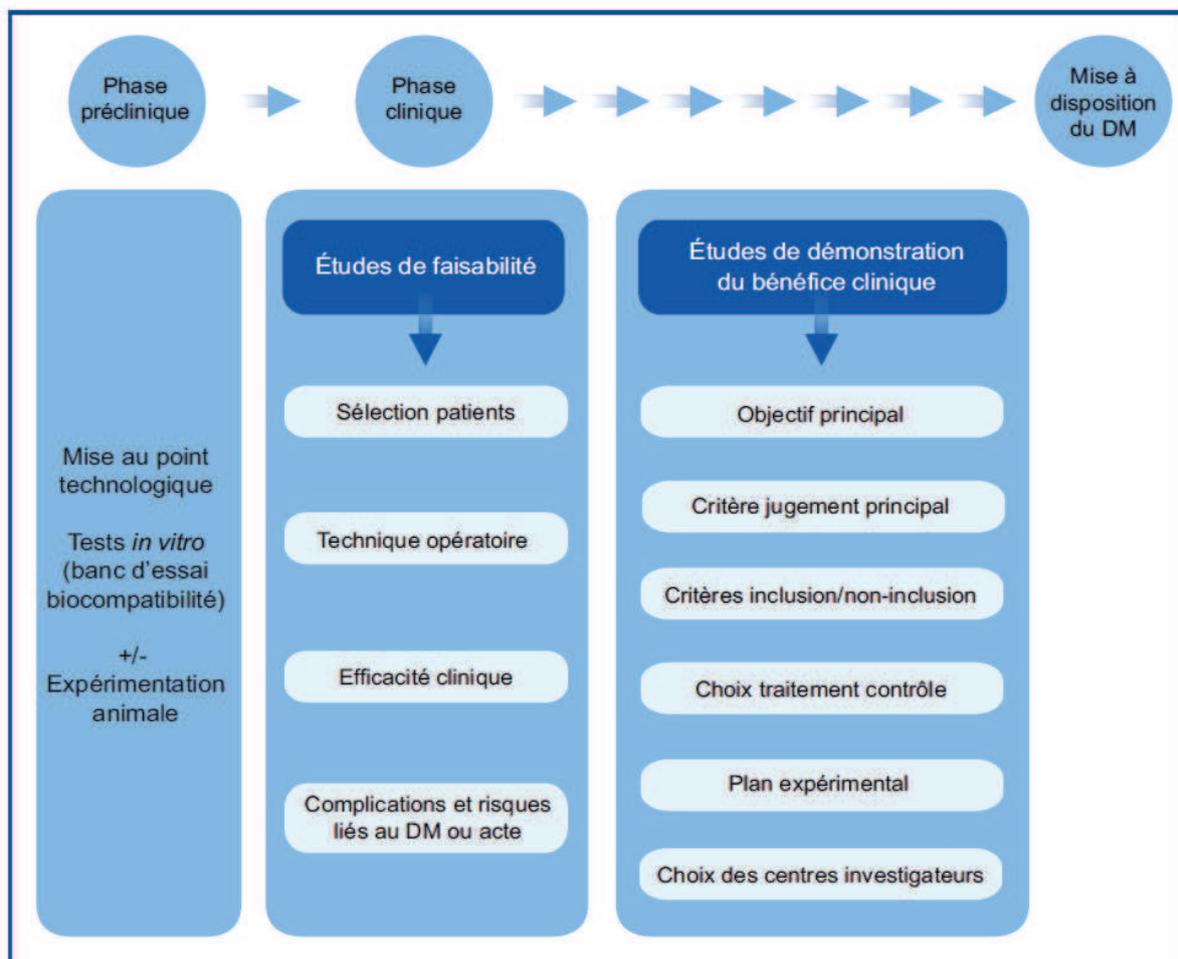
3.3 Données cliniques attendues par les établissements de santé

Les établissements de santé sont utilisateurs de nombreux DM. Hormis les DM que l'on pourrait qualifier d'usage « courant » (seringues, pansements, etc...), certains DM vont plus particulièrement être diffusés au sein des établissements : on peut citer les DM implantables, utilisés et posés par les chirurgiens ; et les équipements biomédicaux, thérapeutiques ou diagnostiques.

De plus, le champ des DM innovants représente un véritable enjeu hospitalier. En effet, les hôpitaux, notamment les CHU, sont le terrain naturel du développement et de la première diffusion de ces innovations, dans un souci constant d'amélioration de la prise en charge des patients. Toutefois, des préoccupations économiques croissantes ont amené certaines limites à la diffusion des DM innovants, souvent coûteux, dans les hôpitaux, notamment lorsqu'ils n'ont pas été évalués par la HAS et ne sont pas remboursés par l'Assurance Maladie en sus des séjours hospitaliers. Pour ces DM, chaque établissement de santé va définir sa propre politique de référencement. C'est ainsi que les Commissions du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles (COMEDIMS) participent à l'élaboration de la liste des DM stériles qui pourront être utilisés dans leur hôpital [40, 41]. Des processus sont également mis en œuvre pour établir la politique d'achat des autres DM, notamment les équipements biomédicaux.

Les processus décisionnaires développés par les hôpitaux sont similaires à ceux réalisés par la HAS : il s'agit d'instruire les demandes de référencement sur la base de données scientifiques pertinentes, permettant de démontrer l'intérêt du DM pour la prise en charge du patient, et prenant en compte une dimension médico-économique et la notion d'efficacité. La réalisation d'études cliniques, *a fortiori* comparatives, devrait donc constituer un pré-requis nécessaire à l'utilisation d'un DM par un établissement de santé. Si ces données sont manquantes, les établissements de santé vont pouvoir contribuer à la mise en œuvre d'études cliniques spécifiques. Hormis les études financées et promues par les industriels, des financements publics peuvent être obtenus par les CHU pour réaliser des études cliniques selon un processus d'appels à projets annuels du Ministère de la Santé compétitifs. C'est le cas notamment du programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) et du programme de soutien aux thérapeutiques innovantes et coûteuses (PSTIC) [38].

Figure 3 : Etapes clés du développement clinique d'un Dispositif Médical selon la Haute Autorité de Santé



DM : dispositif médical

Extrait du Guide pratique « Parcours du Dispositif Médical » de la HAS [32]

3.4 Préconisations pour le développement clinique des DM

Le développement clinique du médicament est très organisé : il s'agit de mener des études cliniques qui permettront d'accumuler dans un premier temps des preuves scientifiques concernant la tolérance du produit et son devenir dans l'organisme (études de phase 1), puis progressivement son bénéfice clinique au regard de la dose optimale (études de phase 2), et enfin valider son efficacité clinique à l'aide d'essais randomisés contre un placebo ou un médicament ayant déjà fait la preuve de son intérêt pour la prise en charge du patient (études de phase 3). L'ensemble des données cliniques recueillies pendant ce développement va conduire à la constitution du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché, qui si elle est accordée permettra la commercialisation du produit.

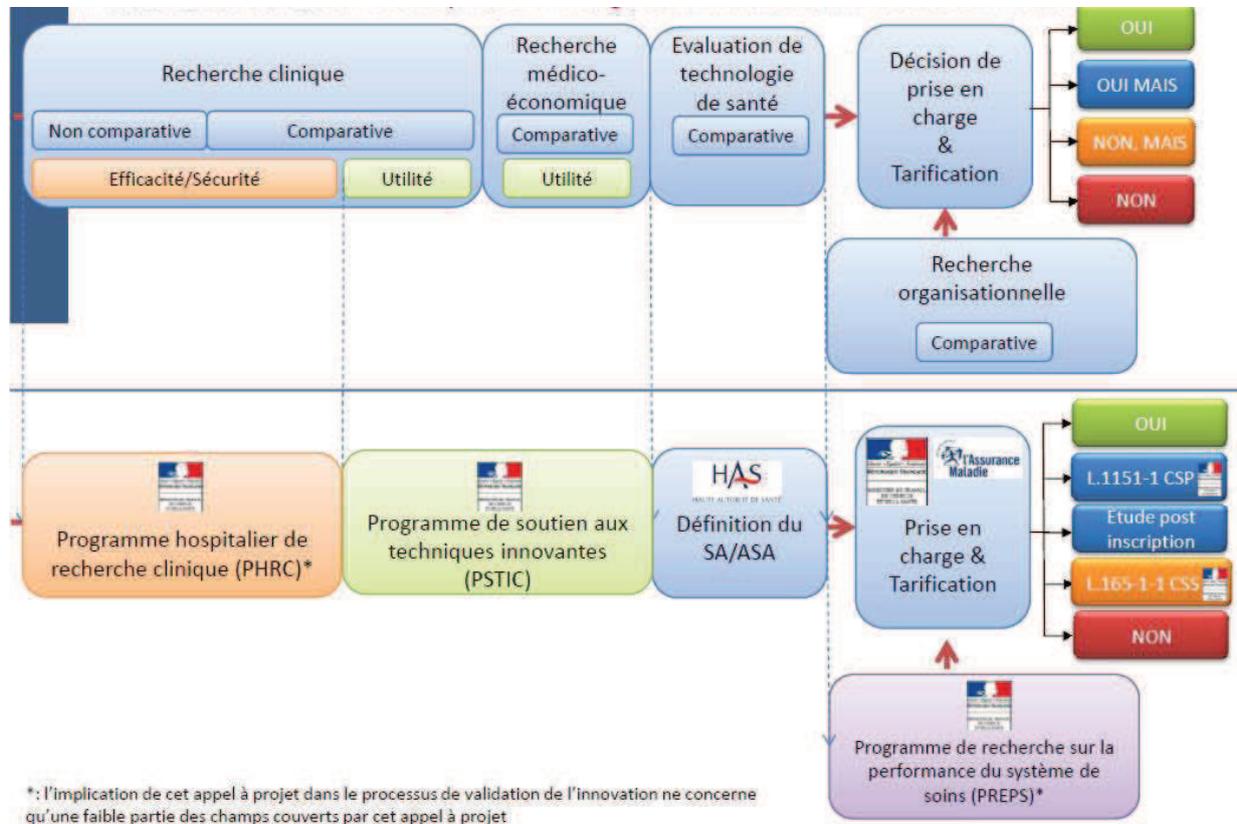
Dans le cas du DM, nous avons vu que la procédure d'accès au marché Européen, le marquage CE, permet une certaine liberté au fabricant quant à la réalisation préalable ou non d'études cliniques. De plus, le développement du DM est différent de celui du médicament car il s'affranchit notamment de l'aspect pharmacologique et porte pour une grande partie sur des aspects techniques et technologiques.

Préconisations françaises

Il a été proposé par la HAS que le développement clinique des DM soit basé sur une série d'études cliniques qui pourraient être classées en deux grandes phases (Figure 3) [32]. Le message de la HAS est relatif à l'anticipation de la stratégie de mise en œuvre des études cliniques dès les premières phases de développement du DM, afin de pouvoir montrer le plus tôt possible son impact clinique et optimiser ses conditions de mise à disposition, en intégrant dès le départ des éléments qui permettront de démontrer le bénéfice clinique et sa place dans la stratégie thérapeutique [32].

Dans un premier temps, la réalisation d'études « pilotes » ou « de faisabilité », prospectives non comparatives, permettrait de produire des données cliniques validant les performances et le bénéfice clinique du DM. Le risque lié à son utilisation serait également déterminé dans ces études par le recueil des effets indésirables. Elles concerneraient une population de patients très ciblée, afin d'optimiser la mesure de l'effet attendu, bien que ce choix ne permette pas de généraliser les résultats de l'étude. Il serait possible d'utiliser un critère de jugement intermédiaire, mais validé quant à son caractère prédictif d'un critère clinique final. Enfin, ces études pourraient permettre de mettre au point l'acte associé à l'utilisation du DM avant sa diffusion dans la pratique courante.

Figure 4 : Processus de validation et de prise en charge de l'innovation médicale en France selon la Direction Générale de l'Organisation des Soins



Source : Site Internet du Ministère en charge de la Santé.

<http://www.sante.gouv.fr/prise-en-charge-de-l-innovation-par-la-dgos-de-la-recherche-clinique-a-la-diffusion-aux-patients.html> (consulté le 31/07/ 2012).

La réalisation des études pilotes permettrait donc d'apporter les données cliniques nécessaires au marquage CE du DM.

Dans un second temps, la réalisation d'études « pivots » permettrait de déterminer l'efficacité clinique du DM au regard des stratégies de prise en charge existantes. Ces études devraient nécessairement être comparatives, randomisées, et concerner la population cible qui recevra le traitement en pratique courante. Ces études pivots seraient le support des données cliniques nécessaires au remboursement du DM.

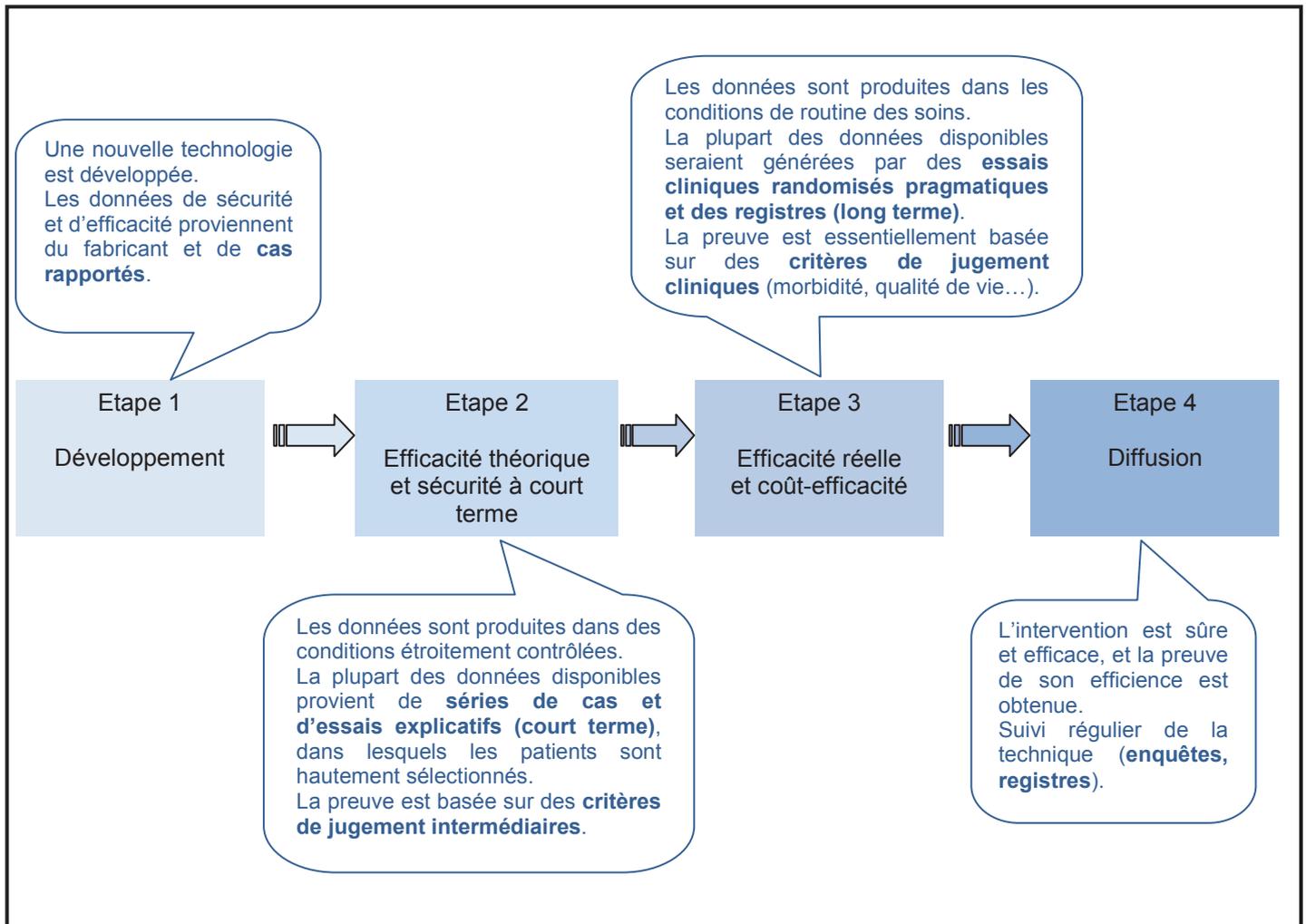
Dans le cadre de sa mission d'accompagnement de l'innovation médicale, notamment au travers des financements de projets de recherche clinique, la Direction Générale de l'Organisation des Soins (DGOS) a proposé en 2012 un schéma de développement clinique des innovations (Figure 4). Dans ce schéma, la DGOS distingue la démonstration de la sécurité et de l'efficacité clinique, et la démonstration de l'utilité clinique et médico-économique, toutes deux à réaliser au moyen d'études comparatives. Ces études entreraient donc dans le second temps de la validation clinique d'un DM.

Propositions et recommandations provenant d'autres pays

A l'instar de la HAS française, le KCE belge (Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé) considère également que le développement clinique du DM doit être réalisé par le biais d'études exploratoires, menées dans des centres sélectionnés, puis des essais confirmatoires validant les hypothèses d'efficacité clinique et de sécurité [42]. Toutefois, ces essais confirmatoires devraient être des essais cliniques randomisés menés avant l'accès au marquage CE pour les DM innovants à haut risque (Classe III), selon la procédure d'approbation (*Pre-Market Approval – PMA*) de la *Food and Drug Administration* (FDA), en vigueur aux Etats-Unis depuis 1976 [43].

Le PMA repose sur la réalisation d'au moins un essai clinique, si possible randomisé, au début du développement clinique pour les DM à haut niveau de risque (dont les DM implantables), selon les règles de la médecine basée sur les preuves [44]. Après la mise sur le marché, des études doivent être réalisées afin de recueillir des données cliniques sur l'utilisation en routine du DM et apporter des données complémentaires de sécurité et d'efficacité [45].

Figure 5 : Proposition d'étapes pour le développement de l'évaluation d'une nouvelle procédure interventionnelle, traduit d'après Lourenco et al. [46]



Des auteurs anglais ont récemment proposé une démarche pour le développement de l'évaluation des nouvelles procédures interventionnelles, qui dépasse le champ du DM mais peut toutefois s'y appliquer lorsque l'intervention est réalisée avec un DM, implantable par exemple [46]. Pour chacune des 4 étapes identifiées, les auteurs proposent le type d'étude clinique qui serait à même de fournir les données nécessaires pour montrer l'intérêt de la procédure et générer ainsi une évidence scientifique au fur et à mesure du développement (Figure 5). Ils précisent toutefois que l'application d'un tel développement pourrait être contournée, notamment dans les cas où attendre d'avoir atteint le niveau de preuve suffisant pourrait être délétère au patient (par exemple en cas d'absence de traitement connu, d'échec de tous les traitements connus, ou de prise de décision au moment même de l'intervention compte tenu de conditions inattendues) [46].

Il faut enfin noter que quel que soit le pays confronté à la prise de décision pour le remboursement d'un produit de santé (et donc d'un DM), le processus utilisé sera l'ETM et impliquera l'analyse d'études cliniques démontrant sa sécurité, son efficacité théorique et réelle (voire son efficacité), l'essai clinique randomisé étant par ailleurs préféré car considéré comme le meilleur niveau de preuve [47].

4 Spécificités de l'évaluation clinique des dispositifs médicaux

4.1 Données cliniques disponibles pour l'évaluation du DM

Contrairement au médicament, il n'existe pas de démarche formelle quant aux étapes du développement clinique du DM. Différents acteurs s'entendent pour préconiser la réalisation d'études exploratoires dans un premier temps (de type séries de cas prospectives), puis d'une ou plusieurs études cliniques randomisées (*gold standard* méthodologique) qui permettront de valider scientifiquement la sécurité d'utilisation, l'efficacité clinique, voire l'efficience du DM. Enfin, des études de suivi post-mise sur le marché (études observationnelles prospectives ou registres) permettront de recueillir des données complémentaires au cours de l'utilisation du DM en situation de routine des soins.

Ce cadre général pose toutefois la question de la temporalité des différentes études devant être réalisées au cours du développement : la raison scientifique serait de requérir au moins une étude clinique avant la mise sur le marché du DM, afin d'obtenir des données suffisantes pour s'assurer que la balance bénéfice/risque pour le patient est acceptable. Ces préoccupations concernent plus particulièrement les DM les plus à risque (de classes IIb ou III ; DM implantables), innovants et/ou coûteux.

La procédure PMA nord-américaine, par laquelle devrait passer l'autorisation de mise sur le marché des DM de classe III, est basée sur ce concept. Pourtant, un certain nombre de DM à haut niveau de risque semblent y échapper et accéder au marché par une autre voie, la procédure d'autorisation 510(k), pour laquelle les études cliniques préalables ne sont pas nécessairement requises [48, 49].

En Europe, il est également possible pour un fabricant de ne pas réaliser d'étude clinique spécifique à son DM et d'obtenir le marquage CE, y compris pour un DM de classe III. Malgré le renforcement des conditions du marquage CE par la Directive 2007/47/CE, il est possible de déroger à la réalisation d'une étude clinique sous réserve de le justifier (par exemple si des données cliniques provenant d'un DM jugé similaire ou équivalent sont par ailleurs disponibles). Ainsi, de nombreux DM arriveraient encore sur le marché européen et seraient diffusés auprès de leurs utilisateurs sans avoir fait l'objet d'une étude clinique préalable [42].

Toutefois, l'utilisation d'un DM innovant est souvent conditionnée par son coût et son possible remboursement. En France, l'accès au remboursement est conditionné par l'existence de données cliniques et le niveau de preuve de ces données, éléments importants pour la prise de décision. Les études cliniques randomisées seraient réalisées après obtention du marquage CE, en vue de la demande de remboursement.

Ainsi, il est communément admis que l'évaluation des DM est de moins bon niveau que celle des médicaments, notamment en termes de quantité de données cliniques disponibles [50]. Ce phénomène a été objectivé aux Etats-Unis, mais peu d'analyses sont disponibles en Europe [51].

4.2 Spécificités des études cliniques évaluant les DM

A l'inverse du médicament, les industriels fabriquant des DM ne semblent pas mettre en œuvre les études cliniques pourtant nécessaires. Le manque de connaissance de la recherche clinique et de son environnement, en plus des difficultés méthodologiques propres aux DM, pourrait être une des causes du manque d'études cliniques.

Les structures qui composent le tissu industriel du DM sont principalement des PME, dont la survie et la croissance doivent être assurées par un retour sur investissement rapide, compte tenu des budgets de recherche et développement investis et de la durée de vie très courte des produits. Ces contraintes peuvent être incompatibles avec la mise en œuvre d'une étude clinique, et entraîner l'industriel à commercialiser son produit au plus vite, sans tenir compte du calendrier qui serait nécessaire à un programme de développement clinique.

Le développement d'un DM, qui plus est d'un DM innovant, est réalisé par des ingénieurs et des personnels aux compétences technologiques pointues mais qui ne connaissent pas nécessairement le monde de la santé et ses exigences en matière d'évaluation. Ainsi, la collaboration très en amont avec les professionnels de santé pertinents et l'anticipation sur la mise en place d'une étude clinique peut faire défaut dans le plan de développement global de l'industriel. A cela s'ajoute le coût des études cliniques, qui peut s'avérer élevé et doit avoir été pris en compte très tôt dans les budgets de développement.

A ces freins culturels industriels s'ajoutent, dans le cas des DM implantables, ceux des chirurgiens qui ont été formés sur les bases de l'observation et de l'expérience clinique, certains argumentant de l'impossibilité de conduire des études randomisées dans leurs disciplines [52].

Les méthodologies utilisées en recherche clinique ont été développées initialement pour l'évaluation des médicaments, et reposent sur l'anticipation des biais qui pourraient influencer le résultat de la recherche. C'est ainsi que l'essai clinique randomisé en insu est considéré comme le « gold standard » en matière d'évaluation clinique, parce qu'il apporte le meilleur contrôle des biais et donc le meilleur niveau de preuve scientifique.

Toutefois, le DM est très différent par nature du médicament ; ces différences vont impacter directement sur le type et la méthodologie des études mises en œuvre [53].

Les particularités du DM susceptibles de poser des difficultés méthodologiques sont : sa durée de vie courte et ses évolutions technologiques incrémentales rapides, parfois même au cours d'une étude clinique ; l'impact de l'utilisateur sur le résultat clinique (tant en termes d'efficacité que de sécurité), en particulier le niveau d'expérience et de maîtrise du geste du chirurgien pour les DM implantables ; et des populations cibles souvent faibles [9, 54].

Les principales difficultés méthodologiques concernent la réalisation d'une étude clinique randomisée [44, 55]. L'insu peut difficilement être réalisé, notamment pour les DM implantables, ce qui est susceptible d'entraîner un biais de mesure. L'évaluation du critère de jugement par une personne indépendante de l'investigateur est une solution possible, lorsqu'elle est applicable. L'utilisation d'un placebo (ou d'une procédure « fantôme ») soulève des questions éthiques ; le choix du comparateur est ainsi porté sur une technique de référence (chirurgie, autre DM, voire médicament). Dans ce contexte, la mise en évidence de l'effet du nouveau DM par rapport à ce comparateur peut entraîner la nécessité d'un grand nombre de sujets, posant des difficultés de faisabilité. Des critères de jugement intermédiaires ou composites peuvent compenser ces difficultés, mais remettre en cause la pertinence des résultats. Enfin, l'analyse des résultats doit prendre en compte l'effet « utilisateur » ou l'effet « centre », ainsi que l'éventuelle courbe d'apprentissage des utilisateurs lorsque la technique est très récente. Des sources de biais ou des facteurs confondants nécessitent d'être pris en compte dans les analyses statistiques par des ajustements. Lorsque la technique est déjà bien diffusée dans les pratiques, la randomisation peut s'avérer infaisable, tant de la part des cliniciens que des patients. Enfin, l'efficacité des DM implantable est généralement mesurable à long terme, ce qui n'est pas compatible avec le délai habituel de réalisation d'une étude clinique interventionnelle.

Les méthodologies des études visant à montrer l'efficacité d'un DM sont donc plus compliquées que ceux pour médicaments, et demandent une certaine « créativité » des méthodologistes, afin de mettre en œuvre des études de bon niveau en utilisant des méthodes alternatives ou innovantes [45].

4.3 Objectifs du travail

Le contexte de l'évaluation clinique du DM est difficile. Non seulement des difficultés existent pour la réalisation des études, mais l'évolution réglementaire dans ce champ est récente et la culture de l'évaluation clinique est mal appréhendée par les industriels et parfois même les utilisateurs [54]. Le DM est un produit de santé qui est régulé depuis relativement peu de temps, puisque les premiers textes réglementaires datent de 1976 aux Etats-Unis et des années 1990 en Europe. C'est également dans les années 1990 que des débats concernant le niveau d'évaluation clinique des DM ont vu le jour entre les instances nationales et les industriels. Le manque d'évaluation des DM était décrié par les différents acteurs impliqués : cliniciens, établissements de santé et décideurs, instances de régulation des produits de santé..., notamment aux Etats-Unis [56]. Vingt ans plus tard, la situation semble toujours aussi difficile et le débat se poursuit, agrémenté d'une série de « scandales » relatifs à des DM implantables ayant mis en cause la santé de patients [27].

Notre premier objectif a été de décrire quelles données cliniques étaient disponibles pour les DM diffusés sur le marché français (notamment ceux les plus à risque), et leur niveau de preuve. Afin de répondre à cet objectif, nous avons analysé dans la première partie de ce manuscrit la diffusion d'un DM innovant dont le référencement était demandé par les cliniciens des Hospices Civils de Lyon (HCL), depuis l'instruction initiale du dossier jusqu'à son évaluation finale ; et nous avons réalisé une étude décrivant les données disponibles en 2008 pour l'évaluation de DM implantables par la CNEDiMTS.

Notre deuxième objectif a été de proposer des pistes d'amélioration des données cliniques disponibles pour l'évaluation des DM, en particulier pour les DM innovants et les DM implantables. Pour cela, nous avons exploré deux voies.

La première était la mise en place d'une structure d'accompagnement des PME en région Rhône-Alpes, expérience pilote en France réunissant les différents acteurs du monde du DM, en particulier les industriels et les utilisateurs hospitaliers, autour d'un intérêt commun à développer l'évaluation clinique des DM. Dans la deuxième partie de ce manuscrit, nous présentons les besoins des entreprises, recensés au moment de la structuration de cette expérience régionale, et les résultats de la structure en termes de projets accompagnés, études mises en œuvres, et difficultés rencontrées. Une analyse rétrospective des difficultés méthodologiques rencontrées lors de la conception des protocoles d'étude clinique a également été réalisée.

L'évaluation des DM implantables présentant des difficultés particulières, de nombreux registres sont actuellement mis en place pour les évaluer. Nous avons exploré l'intérêt de cet outil dans le cadre du suivi des prothèses articulaires. Nous présentons dans la troisième partie de ce manuscrit les caractéristiques d'un registre d'arthroplastie fonctionnel et valide, notamment par l'analyse des registres existants, puis en illustrant la mise en place d'un suivi des prothèses totales de cheville posées en France.

PARTIE I :

Quelles études cliniques sont réalisées pour l'évaluation des dispositifs médicaux ?

1 Introduction

La prise en charge financière d'un dispositif médical (DM) par l'Assurance Maladie (c'est-à-dire son remboursement) n'est possible que si celui-ci est inscrit sur la Liste des Produits et Prestations remboursables (LPPR) ou s'il est pris en charge dans le cadre d'un acte médical inscrit à la Classification Commune des Actes médicaux (CCAM), après avis de la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé (CNEDiMTS), instance de la HAS [57]. Dans le cas d'un DM implantable, l'inscription sur la LPPR permet son remboursement à l'établissement de santé en supplément du tarif du séjour hospitalier au cours duquel il a été utilisé.

L'utilisation d'un DM stérile ou implantable dans un établissement de santé est d'autre part conditionnée par son référencement sur une liste déterminée par la Commission des Médicaments et des Dispositifs Médicaux Stériles (COMEDIMS) de l'établissement. Cette Commission est chargée en particulier de la politique d'évaluation des produits de santé en vue de leur achat et de promouvoir leur bon usage [41].

Dans les deux situations (inscription sur la LPPR ou inscription sur la liste des produits autorisés par un établissement), la décision repose pour partie sur le processus d'évaluation des technologies médicales. Ainsi, les données cliniques disponibles, issues des études cliniques réalisées sur le DM, font partie des éléments d'aide à la décision. L'analyse de ces données est réalisée selon les règles de l'*Evidence Based Medicine* et contribue à l'estimation du bénéfice clinique du DM pour le patient, à la qualification de son service attendu ou rendu dans une indication précise, et à la qualification de l'éventuelle amélioration du service attendu ou rendu du DM par rapport à la stratégie de référence.

Ainsi, aux Hospices Civils de Lyon (HCL), la COMEDIMS a mis en place en 2004 l'instruction systématique des demandes de nouveaux DM stériles innovants et coûteux provenant des cliniciens. Cette instruction a pour objectif d'aider à la décision de référencement ou non du DM, sur la base des données disponibles dans la littérature et des évaluations réalisées par d'autres instances, le cas échéant. Pour les dossiers présentant un intérêt clinique potentiel pour le patient, un budget peut également être alloué pour financer le DM et réaliser une étude spécifique aux HCL, dans le but de collecter des données cliniques complémentaires. Afin d'illustrer cette procédure d'instruction et d'aide à la décision d'introduction d'un DM aux HCL, nous présenterons un cas pratique par l'exemple du laser GreenLight™.

On pourrait s'attendre à ce que pour les nouveaux DM les plus à risque, tels que les DM de classe III ou implantables, les fabricants mettent en œuvre des études cliniques objectivant leurs sécurité et efficacité. Se pose alors la question du niveau de la preuve scientifique apporté par ces études. En effet, le niveau de preuve et la qualité des essais constituent un élément fort de la décision, avec une préférence pour les essais cliniques randomisés (ECR) de bonne qualité [47].

Les études cliniques réalisées pour évaluer les DM au moment de leur accès au marché est une préoccupation croissante des acteurs du secteur de la santé, tant sur le plan de leur quantité que de leur qualité [7]. Aux Etats-Unis, seuls 1 à 2% des DM passent par la procédure d'approbation PMA, pour laquelle le fabricant doit mettre en œuvre une étude clinique pivot visant à démontrer la sécurité et l'efficacité du DM [58, 59]. A l'inverse, parmi les dossiers soumis à la procédure de notification (*Premarket Notification* ou « 510(k) »), seuls 10 à 15% des dossiers soumis contiendraient des données cliniques [48]. En Europe, l'accès au marquage CE ne nécessite pas la mise en place systématique d'une étude clinique, les données cliniques pouvant être issues de la littérature et fondées sur le principe d'équivalence entre le nouveau DM et un DM existant et marqué CE [18].

Aux Etats-Unis, deux études ont analysé les dossiers présentés à la FDA entre janvier 2000 et décembre 2007 pour l'autorisation de mise sur le marché de DM implantables cardiovasculaires via la procédure PMA. Sur les 123 études composant les dossiers, 27% étaient des ECR ; 88% (187/213) des critères de jugement analysés étaient des critères intermédiaires, et 78% (122/157) présentaient des désaccords entre le nombre de sujets inclus et analysés [60]. Kramer et al. ont classé les critères de jugement comme de bonne qualité dans 81% des études pour la mesure de l'efficacité, et dans 60,2% des études pour la mesure de la tolérance [61].

A notre connaissance, de telles études n'ont pas été réalisées en Europe, dans la mesure où l'autorisation de mise sur le marché ne passe pas par une seule agence mais plusieurs organismes notifiés, au moyen de dossiers industriels confidentiels [51]. En France, il a été évoqué que la décision d'inscrire les DM sur la LPPR était parfois réalisée sans aucune étude clinique préalable [62], sans toutefois que la fréquence de ce phénomène ait été décrite. Nous avons à notre disposition en France les avis de la CNEDiMTS rendus publics sur le site Internet de la HAS. Afin d'objectiver quelles études cliniques sont disponibles pour l'accès au remboursement en France, et selon quel niveau de preuve, nous avons mené une analyse des avis concernant les DM implantables publiés par la CNEDiMTS en 2008.

2 Données cliniques disponibles pour l'évaluation des DM en vue de leur référencement par les Etablissements de santé – Exemple du laser GreenLight™

Afin d'illustrer la problématique de la disponibilité des données cliniques pour la prise de décision de référencement d'un DM en établissement de santé, nous proposons dans ce chapitre de développer à titre d'exemple le cas du laser GreenLight™, destiné au traitement endoscopique de l'hypertrophie bénigne de prostate (HBP). La COMEDIMS des HCL a été saisie en mars 2006 par un service d'urologie de l'hôpital, pour l'acquisition de cette technique innovante. La demande concernait le référencement des fibres optiques (DM stériles à usage unique), le moniteur étant par ailleurs mis à disposition dans le service clinique (DM de type équipement biomédical).

2.1 Contexte clinique

L'HBP est une pathologie fréquente, qui correspond à une augmentation de la taille de la prostate d'origine non cancéreuse : au-delà de l'âge de 50 ans, il est estimé que plus d'un homme sur deux a une prostate de volume supérieur au volume normal [63]. Histologiquement, une hyperplasie de la zone transitionnelle de la prostate est observée. L'HBP est à l'origine de troubles urinaires du bas appareil (TUBA), provoqués par le retentissement de l'augmentation de la prostate sur le diamètre de l'urètre. Quand elle devient symptomatique, l'HBP entraîne des symptômes irritatifs (pollakiurie, impériosité mictionnelle, mictions nocturnes) et/ou obstructifs (dysurie, diminution du jet, gouttes retardataires). La stase urinaire va conduire à une rétention vésicale, aiguë ou chronique, des urines. L'obstruction chronique peut également entraîner des retentissements sur le haut appareil, des calculs vésicaux, des hématuries et des infections urinaires. Environ 20% des patients ayant une HBP vont présenter des TUBA [64], et les complications de l'HBP représentent une des premières causes d'hospitalisation de l'homme de plus de 50 ans [65].

Le traitement de l'HBP est recommandé lorsque les symptômes deviennent gênants pour le patient et lors de la survenue de complications [66]. Un traitement médicamenteux ou chirurgical pourra être proposé en fonction des complications, en tenant compte de l'avis du patient. En 2003, il était estimé que 11% de la population masculine française de plus de 60 ans était traitée médicalement pour une HBP, tandis que la fréquence de la chirurgie pour HBP était estimée à 55 000 à 72 000 interventions par an [66].

Le traitement médicamenteux de l'HBP symptomatique repose sur 3 classes thérapeutiques, ayant des mécanismes d'actions différents : les alpha-bloquants, les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase, et la phytothérapie. Aucune de ces classes n'a pu être établie comme supérieure par rapport aux autres [66].

L'intervention chirurgicale consiste, quant à elle, à retirer l'adénome prostatique. La résection endoscopique, ou résection trans-urétrale de la prostate (RTUP – TURP en anglais pour *transurethral resection of the prostate*) monopolaire, est le traitement chirurgical de référence de l'HBP symptomatique pour les prostates de volume < 100 mL, l'adénectomie chirurgicale par voie ouverte étant réalisée pour les plus gros volumes prostatiques [67, 68]. En éliminant l'obstruction, elle permet d'augmenter le débit urinaire, de diminuer le résidu post-mictionnel et d'améliorer les symptômes ; cette efficacité est maintenue dans le temps [69]. Toutefois, les complications de cette intervention sont fréquentes : 18% dans la plus grande série rétrospective publiée en 1989 [70] ; 11% dans la série prospective observationnelle publiée par Reich et al. en 2008 [71].

La complication sévère la plus fréquente de cette chirurgie est l'hémorragie péri-opératoire nécessitant une transfusion [66]. Une analyse de 8 essais randomisés publiés entre 1992 et 2009 a montré que l'incidence des transfusions pour hémorragie après RTUP variait entre 2,5% et 34,5% [68]. Ce risque est majoré par la prise de médicaments anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires. La survenue d'une hémorragie pendant l'intervention retentit sur la qualité du geste chirurgical (résection incomplète, lésion iatrogène du sphincter strié source d'incontinence séquellaire). De plus, l'hémorragie augmente les complications post-opératoires infectieuses, transfusionnelles et thromboemboliques, pouvant aller jusqu'à mettre en jeu dans certains cas le pronostic vital du patient.

Le « *TURP syndrome* » est une autre complication grave de la résection endoscopique susceptible de mettre en jeu le pronostic vital du patient. Il est caractérisé par une confusion mentale, des nausées et vomissements, une hypertension, une bradycardie, et des troubles visuels [72]. Ce syndrome est lié au passage du soluté utilisé pour irriguer la prostate pendant l'intervention (à base de glycolle à 1,5%) dans la circulation systémique, avec pour conséquence principale une hyponatrémie [73]. La fréquence du *TURP syndrome* est estimée entre 2 et 10%.

Enfin, les complications urinaires immédiates les plus fréquentes sont les infections urinaires basses (2 à 38% des patients), une incontinence urinaire entraînant une durée de sondage et une durée d'hospitalisation prolongées ; la fonction érectile des patients est également impactée [66].

Pour diminuer les complications de la RTUP, en particulier le risque hémorragique et le *TURP syndrome*, des alternatives thérapeutiques à la chirurgie ont été développées. En mars 2006, les traitements instrumentaux non chirurgicaux suivants avaient été identifiés : la thérapie par microondes trans-urétrale ; le traitement par ondes radio de basse fréquence ; et le traitement par ultrasons à haute énergie focalisés. Ces techniques ont pour principe de chauffer le tissu adénomateux de la prostate et provoquer une nécrose de coagulation. Les études cliniques initiales réalisées pour les évaluer ont montré l'effet de la chaleur sur la prévention de l'hématurie ; cependant, ces traitements ne semblaient pas être aussi efficaces que la résection endoscopique et nécessitaient dans plus de 20% des cas la réalisation d'une RTUP complémentaire dans les 2 ans qui suivaient le traitement [74].

Une autre alternative est l'utilisation des lasers (*light amplification by stimulated emission of radiation*), dont plusieurs types de sources ont été développées pour la chirurgie de l'HBP : le néodymium : yttrium-aluminium-garnet (Nd : YAG) ; le laser diode ; et l'holmium : YAG (Ho : YAG).

Le développement de ces techniques a reposé sur leurs propriétés d'ablation tissulaire mais également d'hémostase. En fonction de la longueur d'onde de la puissance du faisceau, et de la technique de tir (contact ou non), la procédure entraîne la coagulation ou la résection du tissu. Le laser Nd : YAG a été le premier développé, au début des années 90, mais révéla une incidence encore élevée de dysuries et des rétentions urinaires post-opératoires [75]. Le laser Ho : YAG, encore nommé HoLEP pour *Holmium Laser Enucleation of the Prostate*, présentait quant à lui des difficultés de réalisation technique pour les chirurgiens, entraînant une durée de procédure longue et une courbe d'apprentissage non négligeable. Une méta-analyse publiée en 2004 avait montré que l'utilisation des techniques par laser permettaient de diminuer le risque de transfusion et la durée d'hospitalisation, par rapport à la RTUP [76]. Toutefois, en l'absence d'essais randomisés de longue durée, l'utilisation de ces traitements n'était pas recommandée [66].

Dans la continuité des développements technologiques réalisés dans ce champ, une nouvelle technique de traitement de l'adénome de prostate par laser endoscopique a été mise au point à la fin des années 1990 par la firme Laserscope (San Jose, CA, USA). Il s'agissait d'un laser généré par une source Nd : YAG et modifié par un cristal de potassium-titanyl-phosphate (KTP), qui génère une longueur d'onde de 532 nm de couleur verte, donnant son nom à la technique : le laser GreenLight™. A cette longueur d'onde, il est obtenu un effet de vaporisation tissulaire maximal [67] : l'énergie délivrée est absorbée sélectivement par l'hémoglobine du tissu prostatique vascularisé, entraînant la création de bulles de vapeur à l'intérieur du tissu et une augmentation focalisée de la température. La technique a ainsi été appelée la vaporisation photo-sélective endoscopique de la prostate (VPP). Au cours de l'intervention, l'irrigation peut être réalisée à l'aide d'eau stérile ou de sérum physiologique (NaCl 0,9%), évitant ainsi l'utilisation de solution à base de glycolle qui était à l'origine de nombreuses complications.

Au moment de la demande de référencement (2006), les prix revendiqués par le fabricant (American Medical Systems, Minnetonka, MN, USA) étaient de 117 000 € pour le générateur (équipement) et d'environ 700 € pour une fibre optique PV® (*photosensitive vaporisation*), DM stérile à usage unique. Le DM n'était pas pris en charge par l'Assurance Maladie, et ces prix étaient à mettre en regard du tarif du séjour de référence remboursé à l'établissement de santé à hauteur de 3 057 € à 4 201 € (tarification des groupes homogènes de séjour applicable au 15 mars 2006) [77]. Il se posait alors la question du surcoût immédiat par patient induit par l'utilisation du laser par rapport à la RTUP (intervention de référence réalisée dans le service), au regard du bénéfice clinique escompté pour le patient. Afin d'apporter des éléments pour la décision de référencement ou non de cette nouvelle technologie aux HCL, une instruction du dossier a été réalisée, sur la base d'une revue de la littérature scientifique disponible.

Encadré 1 : Stratégie de recherche bibliographique réalisée dans la base Pubmed lors de la demande de référencement du dispositif médical GreenLight™ PV®

```
((photosensitive[All Fields] AND ("vaporisation"[All Fields] OR "volatilization"[MeSH Terms]
OR "volatilization"[All Fields] OR "vaporization"[All Fields] OR "laser therapy"[MeSH Terms]
OR ("laser"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "laser therapy"[All Fields]))
OR
(Greenlight[All Fields] AND ("lasers"[MeSH Terms] OR "lasers"[All Fields] OR "laser"[All
Fields]))
OR
(("potassium titanylphosphate"[Supplementary Concept] OR "potassium
titanylphosphate"[All Fields] OR "potassium titanyl phosphate"[All Fields]) AND
("lasers"[MeSH Terms] OR "lasers"[All Fields] OR "laser"[All Fields])) OR ("lasers, solid-
state"[MeSH Terms] OR ("lasers"[All Fields] AND "solid-state"[All Fields]) OR "solid-state
lasers"[All Fields]
OR
("ktp"[All Fields] AND "laser"[All Fields]) OR "ktp laser"[All Fields]))
AND
(("prostate"[MeSH Terms] OR "prostate"[All Fields]) OR ("prostatic hyperplasia"[MeSH
Terms] OR ("prostatic"[All Fields] AND "hyperplasia"[All Fields]) OR "prostatic
hyperplasia"[All Fields] OR ("benign"[All Fields] AND "prostatic"[All Fields] AND
"hyperplasia"[All Fields]) OR "benign prostatic hyperplasia"[All Fields]))
AND
(English[lang] OR French[lang]))
```

2.2 Evaluation du dispositif médical

2.2.1 Données cliniques disponibles au moment de la demande de référencement

a) Méthode

La revue de la littérature a été réalisée en mars 2006 dans la base de données Pubmed de Medline, en utilisant les mots clés suivants : *photoselective vaporization ; Greenlight laser ; potassium titanyl phosphate laser ; KTP laser ; prostate OR benign prostatic hyperplasia*. La recherche a été limitée aux articles publiés en langue française ou anglaise. La stratégie de recherche est présentée dans l'encadré 1.

Les articles ont été sélectionnés sur la base de leur titre et de leur abstract : il s'agissait d'analyser les études cliniques ayant évalué l'efficacité et la sécurité du laser GreenLight™ PV®, objet de la demande de référencement, pour le traitement de l'HBP.

b) Résultats

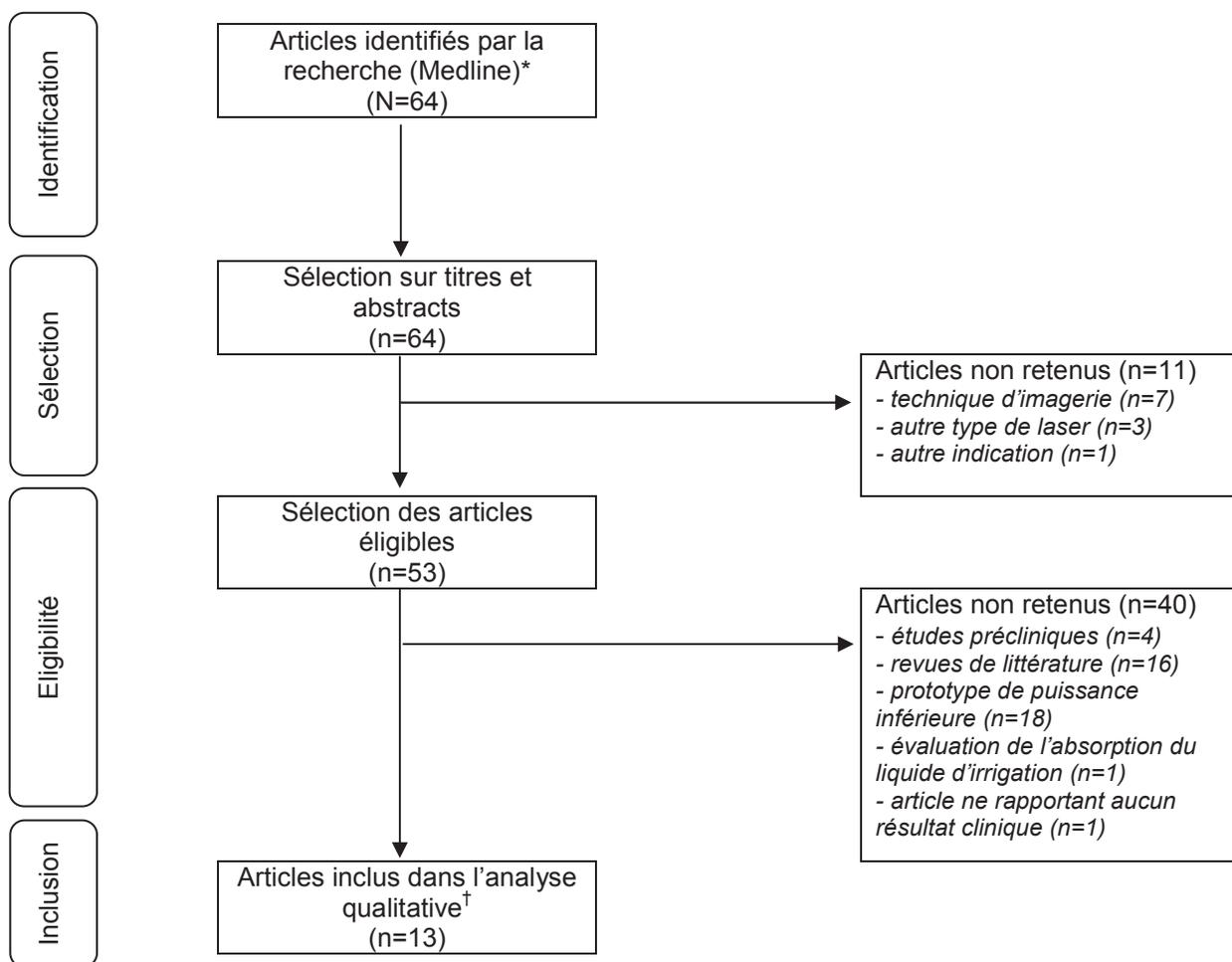
Soixante-quatre articles ont été trouvés suite à la recherche, parmi lesquels 53 articles étaient éligibles (Figure 6).

Trente-trois articles sélectionnés concernaient la réalisation d'une étude clinique.

Parmi ces publications, 18 (dont 17 publiés avant 2003) rapportaient les résultats : d'un cas rapporté [78], de 11 séries de cas [79-90], et de 3 essais cliniques randomisés [91-95] ; portant sur des prototypes de laser KTP, dans un premier temps utilisé en complément d'un laser Nd : YAG pour réaliser l'incision des tissus, et d'une puissance variant de 20W à 60W. Un ECR avait comparé l'utilisation d'un laser Nd : YAG seul *versus* la combinaison des deux lasers jusqu'à 3 mois post-opératoires ; les deux autres ECR avaient comparé la combinaison de lasers *versus* la RTUP à 12 et 36 mois post-opératoires.

Ces premières études ont montré l'intérêt du laser KTP, sa sécurité et son efficacité immédiate en termes de soulagement des TUBA. Les ECR ayant comparé le laser KTP à la RTUP montraient des résultats similaires entre les deux techniques jusqu'à 36 mois post-opératoire. La puissance du laser a ensuite été augmentée à 80W afin de produire une vaporisation plus rapide et efficace.

Figure 6 : Flow-chart de la recherche bibliographique réalisée lors de la demande de référencement du dispositif médical GreenLight™ PV®



* La stratégie de recherche est présentée dans l'encadré 2.

† Articles présentant les résultats d'une étude clinique portant sur l'évaluation de GreenLight™ PV (80 watts) et présentant des résultats d'efficacité et/ou de sécurité du DM.

Nous avons inclus dans notre analyse les études cliniques qui concernaient l'évaluation du laser KTP de puissance 80W, sous sa forme commercialisée (GreenLight™ PV®), objet de la demande de référencement. Au total, 13 publications d'études cliniques ont été analysées [96-108]. Parmi ces publications, 12 étaient des séries de cas (dont une série rétrospective) et une était une étude comparative non randomisée.

Ces études avaient inclus entre 10 et 240 patients, suivis de 3 à 24 mois (médiane = 12 mois). Concernant l'efficacité clinique, les séries de cas tendaient à montrer que la VPP permettrait d'améliorer le débit urinaire maximal, diminuer le volume post-mictionnel résiduel, et améliorer la qualité relative aux symptômes (Tableau 5). Les TUBA (en particulier la miction) étaient soulagés rapidement, et le suivi des patients à au moins 12 mois montrait le maintien des résultats dans le temps. Concernant les événements indésirables liés à l'intervention, il était observé peu de complications per- et post-opératoires (Tableau 6). Aucune étude n'a rapporté d'hémorragie nécessitant une transfusion ni de phénomène d'absorption du fluide d'irrigation en per-opératoire.

Une série a inclus des patients ayant un volume prostatique supérieur à 60 mL, avec des résultats satisfaisants, tant en post-opératoire que 12 mois après le traitement [97]. Trois séries ont étudié des patients sous traitement anticoagulant : elles n'ont rapporté aucun cas de transfusion liée à une hémorragie peropératoire [104-106]. Enfin, une série a comparé des patients présentant ou non une rétention urinaire réfractaire pré-opératoire : la technique semblait efficace pour tous les patients, avec un taux de complications observé identique dans les deux groupes [108].

Ces résultats ont été confirmés par une étude comparative non randomisée, ayant comparé l'intervention par GreenLight™ PV® à la RTUP [101]. Au total, 101 patients ont été inclus dans deux centres et suivis jusqu'à 6 mois post-intervention. Le temps opératoire était plus court dans le groupe traité par RTUP, mais plus de solution d'irrigation avait été utilisée. Dans cette étude, la RTUP était responsable d'une hémorragie dans 10,8% des cas (4/37) *versus* 0% (aucun événement) pour la technique par laser KTP.

Tableau 5 : Résultats concernant l'efficacité clinique de GreenLight™ PV® (analyse de la littérature réalisée lors de la demande de référencement ; n=13 articles)

Auteur année (pays) [Réf]	Type d'étude	Nb de patients	Age en années	Durée de suivi	Durée de procédure (min)	Durée de sondage	Qmax (mL/s)		VRP (mL)		Volume prostatique (mL)		Score IPSS	
							T0	T final	T0	T final	T0	T final	T0	T final
Hai 2003 (USA) [96]	Série de cas Monocentrique	10	64,1±7,6	12 mois	19,8±1,9 (14-28)	17,2±9,6 heures	10,3±1,4 (5,3-11,5)	30,7±5,8* (21,9-31,3)	137,6±112,0 (30,0-344,0)	3,0±4,8** (0,0-15,0)	41,4±18,5 (24,0-76,3)	30,3±14,6 (19,6-64,2)	23,2±4,7 (19,0-31,0)	2,6±0,5* (2,0-3,0)
Sandhu 2004 (USA) [97]	Série de cas Monocentrique	64 (Volume prostate >60 mL)	70,1±10,7 (44-92)	12 mois	122,9±69,7	<24 heures	7,9±4,0 (1,4-16,3)	18,9±15,2*	151,9±143,3 (0,0-625,0)	109±145	101,3±40,3 (60,0- 247,0)	ND	18,4±7,6 (2,0-30,0)	6,7±5,6*
Sulser 2004 (Suisse) [98]	Série de cas Monocentrique	65 (57 HBP)	70,6±10,1 (42-93)	3 mois	57±25 (10-160)	1,6±1,1 jours	7,8±2,9 (3,0-14,0)	18,5±6,7	164,0±165,4	25,8±42,1	49±32 (15-250)	35,8±17,8 (14-80)	18,9±6,5	7,8±5,9
Te 2004 (USA) [99]	Série de cas Multicentrique	139 (n=119 à 12 mois)	67,7±8,7 (45-88)	12 mois	38,7±23,3 (9-140)	14,1±14,7 heures (0-72)	7,8±3,8 (0,0-14,7)	22,6±7,6*** (4,4-52,9)	114,3±122 (0,0-348,0)	24,6±44,1*** (0,0-285,0)	54,6±31,7 (21,0- 174,0)	34,4±14,1*** (17,2-90,3)	24,0±5,9 (12,0-35,0)	4,3±5,8*** (0,0-34,0)
Bachmann 2005 (1) (Suisse) [100]	Série de cas Monocentrique	108 (n=73 à 12 mois)	70,4±8,7 (50-90)	12 mois	54,5±25,0 (15,0- 160,0)	1,7±1,2 jours (0-6)	7,1±3,2 (1,0-14,0)	25,0±8,8 (10,0-40,0)	157±158 (20-800)	36±45 (0-135)	52,2±24,3 (33,0- 150,0)	ND	18,6±6,3 (8,0-31,0)	7,0±7,0 (0,0-8,0)
Bachmann 2005 (2) (Suisse) [101]	Etude comparative non randomisée Multicentrique	101 VPP : 64 (n=55 à 6 mois) RTUP : 37 (n=31 à 6 mois)	VPP : 71,0±9,3 RTUP : 68,7±7,9	6 mois	VPP : 59,6±24,4 RTUP : 49,4±16,0 (p=0,047)	VPP : 1,8±1,8 jours RTUP : 3,0±1,5 jours (p<0,001)	VPP : 6,9±1,9 RTUP : 6,9±2,2	VPP : 18,1±0,3** RTUP : 19,1±11,0	VPP : 146,1±106,9 RTUP : 120,7 ± 49,0 (p=0,039)	VPP : 12,9±28,1*** RTUP : 14,4±8,3	VPP : 65,1±36,9 RTUP : 48,9 ± 21,2	ND	VPP : 8,1±5,9 RTUP : 17,3±6,3	VPP : 5,2±2,1* RTUP : 4,8±1,6*
Fu 2005 (Chine) [102]	Série de cas Monocentrique	196	75 (50-92)	3 mois	45,2±18,5 (15,0- 210,0)	1,8±0,9 jours	6,7±2,5	19,6±2,4***	158,4±35,2	25,8±2,4***	ND	ND	26,6±3,2	5,7±0,4***
Kumar 2005 (USA) [103]	Série de cas Monocentrique	18 (8 HBP)	72,6±7,8 (61-95)	10 mois	33,5 ±12,0 (11,0-53,0)	ND	ND	ND	ND	ND	44,8±21,2	21,8±12,9	ND	ND

Tableau 5 (suite)

Auteur année (pays) [Réf]	Type d'étude	Nb de patients	Age en années	Durée de suivi	Durée de procédure (min)	Durée de sondage	Qmax (mL/s)		VRP (mL)		Volume prostatique (mL)		Score IPSS	
							T0	T final	T0	T final	T0	T final	T0	T final
Reich 2005 (Allemagne) [104]	Série de cas Multicentrique	66 (Patients à haut risque cardio- pulmonaire ; 26 sous anti- coagulant ou AAP) (n=51 à 12 mois)	75 (54-95)	12 mois	49±19 (15-90)	1,8±1,4 jours (0,0-7,0)	6,7±2,0 (2,0-10,0)	21,6±7,0** (15,0-34,0)	147±130 (0-450)	25±31*** (0-70)	49±30 (15-150)	ND	20,2±6,0 (9,0-31,0)	6,5±4*** (1,0-12,0)
Sarica 2005 (Turquie) [106]	Série de cas Monocentrique	240 (96 patients sous anticoagulant) (n=160 à 12 mois)	67,4 (46-83)	12 mois	45 (25-90)	12,2±6,8 heures (6,0-24,0)	1,9±2,7	26,1±10,1	145,6±122,2	16,2±8,9*	52,1 (28,0- 120,0)	24,8**	22,6±6,4	5,3±2,9*
Volkan 2005 (Turquie) [107]	Série de cas Multicentrique	186	66±8 (47-90)	3 mois	57±17 (10-120)	7,59±0,9 heures (6,0-13,0)	7,18±2,2 (2,0-12,0)	14,8±1,6* (12,0-22,0)	135,9±96,7 (10,0-400,0)	8,8±4,4* (0,0-30,0)	48,1±13,2 (26,0-70,0)	ND	18,8±4,7 (10,0-33,0)	6,7±1,6* (4,0-16,0)
Ruszat 2006 (Suisse) [108]	Série de cas Monocentrique	183 RUR : 70 (n=16 à 24 mois) NUR : 113 (19 à 24 mois)	RUR : 70,0±8,6 NUR: 74,5 ±10,4 (p=0,001)	24 mois	RUR : 62,8±27,5 NUR: 57,4±25,5	RUR : 1,7±1,2 NUR : 1,8±1,5	RUR : - NUR : 7,1±3,1	RUR : 19,4±6,2 NUR : 23,3±9,4	RUR : 318±293 NUR : 154±153	RUR : 38±52 NUR : 23±27	RUR : 60,8±33,3 NUR : 53,2±29,1	ND	RUR : 15,5±6,6 NUR : 18,6±6,2	RUR : 4,4±2,7 NUR : 6,5±5,8

Les résultats sont présentés sous la forme : Moyenne ± SD (minimum-maximum).

Abréviations : HBP : Hyperplasie bénigne de prostate ; IPSS: international prostate symptom score ; ND : non disponible ; NUR : absence de rétention urinaire (*no urinary retention*) ; VPP : photovaporisation ; Qmax : débit urinaire maximal ; RTUP : résection transurétrale prostatique ; RUR : rétention urinaire réfractaire ; T0 : valeur mesurée en pré-opératoire ; T final : valeur mesurée au terme de la durée de suivi ; VRP : volume résiduel post-mictionnel .

Degrés de significativité des résultats entre T0 et T final :

* p< 0,001

** p< 0,01

*** p< 0,05

Tableau 6 : Résultats concernant la sécurité de GreenLight™ PV® (analyse de la littérature réalisée lors de la demande de référencement ; n=13 articles)

Auteur année [Réf]	Nb de patient	Durée de suivi	Complications (nb de patients)
Hai 2003 [96]	10	12 mois	Hématurie transitoire (n=1) Dysurie transitoire modérée (n=2)
Sandhu 2004 [97]	64	12 mois	Hématuries légères transitoires Rétention urinaire (n=1) Infection urinaire (n=1) Complication à long terme : - Rétention urinaire à 9 mois (n=1) - Récidive des symptômes (n=2) - Ré-intervention (n=3)
Sulser 2004 [98]	65	3 mois	Rétention urinaire nécessitant un re-sondage (n=10) Infection urinaire (n=4) Dysurie légère (n=4) Fièvre légère (n=5)
Te 2004 [99]	139	12 mois	Hématurie transitoire <10 jours (n=19) Rétention urinaire nécessitant re-sondage (n=7) Infection urinaire (n=3) Dysurie prolongée >10 jours (n=13) Hématurie >10 jours (n=12) Contracture du col vésical (n=2) Sténose urétrale (n=1) Epididymite (n=1)
Bachmann 2005 (1) [100]	108	12 mois	Hématurie transitoire (n=1) Rétention urinaire transitoire nécessitant re-sondage (n=12) Infection des voies urinaires (n=5) Dysurie légère à modérée (n=7) Fièvre inexplicée (n=2) Contracture du col vésical (n=1) Sténose urétrale nécessitant ré-intervention (n=4)
Bachmann 2005 (2) [101]	VPP : 64 RTUP : 37	6 mois	Hémorragie sévère : - suite à RTUP (n=4) - suite à VPP (n=0) Rétention urinaire : - suite à RTUP (n=1) - suite à VPP (n=5) Infection urinaire : - suite à RTUP (n=4) - suite à VPP (n=7) Dysurie légère à modérée : - suite à RTUP (n=3) - suite à VPP (n=7) Sténose urétrale: 5 VPP, 1 RTUP - suite à RTUP (n=1) - suite à VPP (n=5)
Fu 2005 [102]	196	3 mois	Hématurie légère à modérée (n=5), à 7 jours et 1 mois
Kumar 2005 [103]	18 (8 HBP)	10 mois	Perforation de la capsule avec hémorragie (n=1) Hématuries légères transitoires (n=4) Dysurie légère >2 semaines (n=2)
Reich 2005 [104]	66	12 mois	Rétention urinaire transitoire nécessitant re-sondage (n=7) Infection urinaire (n=5) Dysurie légère transitoire <7 jours (n=6) Ré-intervention suite à obstruction persistante (n=2) Contracture du col vésical (n=1)

HBP : hyperplasie bénigne de la prostate ; VPP : vaporisation photo-sélective de la prostate ; RTUP : résection trans-urétrale de la prostate.

c) Conclusions de la revue de la littérature

Cette revue de la littérature nous a permis de constater que les études cliniques évaluant la technique étaient récentes par rapport à la demande de référencement, et de niveau de preuve faible (une seule étude comparative réalisée, non randomisée et présentant des résultats à court terme).

Les premiers résultats de l'évaluation suggéraient une efficacité comparable à la RTUP avec un risque de complications per- et post-opératoires moins élevé (en particulier moins de risque hémorragique), une durée de sondage diminuée et une durée d'hospitalisation post-opératoire pouvant être limitée. Toutefois, les études analysées avaient été réalisées majoritairement aux Etats-Unis et en Suisse ; aucune étude française n'avait été publiée. De plus, aucune analyse des coûts comparant les deux stratégies de prise en charge (laser GreenLight™ PV® et RTUP) n'avait été publiée.

Compte tenu de ces éléments, il a été proposé par la COMEDIMS des HCL de réaliser une étude dans le service d'urologie, afin de recueillir des données d'efficacité clinique mais également des données économiques, en vue de fournir des éléments d'aide à la décision pour le référencement éventuel de la technique GreenLight™ PV® par les HCL.

Tableau 6 (suite)

Auteur année [Réf]	Nb de patient	Durée de suivi	Complications (nb de patients)
Sandhu 2005 [105]	24	12 mois	Infection des voies urinaires (n=2) Rétention urinaire transitoire (n=1) Ejaculation rétrograde (n=2)
Sarica 2005 [106]	240	12 mois	Dysurie légère (n=26) Hématurie légère transitoire différée entre 7 et 10 jours post-intervention (n=7) Rétention urinaire transitoire nécessitant re-sondage (n=13) Ejaculation rétrograde à 12 m (n=96)
Volkan 2005 [107]	186	3 mois	Infection urinaire (n=12) Dysurie légère à modérée (n=65) Contracture du col vésical (n=2)
Ruszat 2006 [108]	183	24 mois	Infection urinaire (n=8) Hématurie transitoire (n=2) Dysurie légère à modérée (n=10) Sepsis (n=1) Rétention urinaire transitoire nécessitant re-sondage (n=21) Sténose du col vésical (n=1) Sténose urétrale (n=9) Ré-intervention (n=5)

2.2.2 Mise en place d'une étude clinique aux Hospices Civils de Lyon pour l'évaluation du laser GreenLight™

Nous avons rédigé le protocole de l'étude en collaboration avec les Docteurs Fassi-Fehri et Gelet, du service d'urologie de l'hôpital Edouard Herriot (HCL). L'inclusion, le suivi des patients et le recueil des données ont été réalisés par les urologues du service. Le contrôle qualité et l'analyse des données ont été réalisés par l'unité de recherche clinique du pôle Information Médicale Evaluation Recherche des HCL, en lien avec le Docteur Fassi-Fehri. Cette étude a été soutenue et financée (achat des consommables à usage unique) par la COMEDIMS des HCL.

a) Plan expérimental de l'étude clinique

Type d'étude

Le type d'étude retenu a été une étude clinique observationnelle, prospective, monocentrique, en ouvert, de type série de cas traités par la technique GreenLight™, comparée à un groupe contrôle rétrospectif de patients ayant bénéficié d'une RTUP dans l'année précédant l'étude (recueil sur dossiers médicaux).

Objectifs et critères de jugement

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer le risque de complications hémorragiques sévères lié au traitement par GreenLight™ pendant l'hospitalisation initiale du patient.

Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients ayant nécessité une transfusion sanguine suite à une hémorragie reliée à l'intervention, en per- ou post-opératoire immédiat.

Les objectifs secondaires étaient de :

- décrire l'intervention, la durée de sondage post-opératoire et la durée de l'hospitalisation ;
- évaluer l'efficacité clinique et la tolérance du traitement par GreenLight™ en per-opératoire, puis à 3 mois et 12 mois post-intervention.
- évaluer la tolérance du traitement par GreenLight™ dans la sous-population des patients traités de façon chronique par médicament anti-vitamine K (AVK) ou antiagrégant plaquettaire (AAP) ;
- comparer l'efficacité clinique et la tolérance des traitements par GreenLight™ et par RTUP.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- Pour la description de l'intervention et ses conséquences :
 - Le type et le nombre de difficultés techniques ;
 - Le pourcentage de patients ayant un risque hémorragique peropératoire, mesuré par la nécessité de réaliser une coagulation complémentaire à l'aide du résecteur à l'anse pendant l'intervention ;
 - Le pourcentage de patients ayant eu une perforation constatée lors de l'intervention ;
 - La durée de l'intervention en minutes ;
 - La durée du sondage post-opératoire (le dés sondage ayant lieu lorsque les urines du patient sont claires), en nombre de jours ;
 - La durée de l'hospitalisation en nombre de jours ;
- Pour l'efficacité clinique :
 - L'amélioration du volume résiduel post-mictionnel (VRP, en mL), mesuré par échographie rénale avant et après l'intervention chirurgicale, à 3 mois et 12 mois ;
 - L'amélioration du débit urinaire maximal (Qmax, en mL/s) et du volume uriné (en mL), mesurés par débitmétrie avant et après l'intervention chirurgicale, à 3 mois et 12 mois ;
 - L'amélioration des scores de symptomatologie et de qualité de vie IPSS (score international symptomatique de la prostate), cet auto-questionnaire étant complété par les patients le jour de leur inclusion, à 3 et 12 mois post-intervention ;
- Pour la tolérance :
 - Le type et le nombre de patients pour chaque complication observée en peropératoire, à 3 et 12 mois post-intervention ;
 - Le pourcentage de patients ayant eu une infection post-opératoire, mesurée par les résultats de l'examen cytbactériologique des urines réalisé à l'ablation de la sonde ;
 - Le nombre de ré-interventions chirurgicales réalisées dans un délai de un an suivant l'opération.

Patients étudiés

Les critères d'inclusion des patients correspondaient à ceux définis pour être éligible à une RTUP (pratique habituelle), c'est-à-dire : un âge supérieur à 45 ans ; la présence d'une HBP symptomatique avec un score IPSS au moins supérieur à 7, malgré un traitement médical bien conduit, ou la présence de signes de rétention urinaire en rapport avec l'HBP ; un volume de la prostate d'au moins 30 mL ; une concentration de *Prostate Specific Antigen* ≤ 4 ng/mL (ou si > 4 ng/mL, biopsies prostatiques négatives). Les patients devaient être capables de comprendre et de compléter les auto-questionnaires.

Tableau 7 : Calcul du nombre de sujets nécessaires pour la réalisation de l'étude clinique évaluant GreenLight™ versus résection trans-urétrale de la prostate (comparaison historique) aux Hospices Civils de Lyon

Caractéristiques des patients	Estimation du risque de transfusion lié à une hémorragie per-opératoire		Nombre de sujets à inclure par groupe*
	RTUP	GreenLight™	
Pas de facteur de risque hémorragique connu	20%	2%	38
Facteur de risque hémorragique (traitement chronique par anticoagulant ou AAP†)	40%	2%	16
Total			54

* Le calcul est basé sur la comparaison de deux proportions observées, avec une puissance de 80% et un risque de première espèce alpha de 0,05, en situation bilatérale.

† AAP : antiagrégant plaquettaire.

Les critères de non inclusion étaient ceux qui contre-indiquent la réalisation d'un geste endoscopique sur la prostate (infection uro-génitale en cours non traitée, contre-indication anesthésique). Le patient n'était pas inclus en cas de refus de sa part de participer à l'étude.

Le nombre de patients à inclure dans l'étude a été déterminé sur la base de la comparaison du pourcentage de patients susceptibles d'avoir une hémorragie nécessitant une transfusion, dans chacun des groupes étudiés (Tableau 7).

Au total, 54 patients devaient être inclus dans la série clinique prospective et bénéficier du traitement par GreenLight™. Les variables correspondant aux critères de jugement de l'étude seraient également recueillies dans les dossiers médicaux des 54 derniers patients consécutifs ayant été traités par RTUP au cours de l'année précédant la réalisation de l'étude.

Organisation de l'étude

La prise en charge des patients hospitalisés était la même que pour une RTUP, l'étude n'influençant pas le type ni la durée de l'anesthésie, ni les prescriptions médicamenteuses concomitantes.

Le traitement par laser GreenLight™ était réalisé selon la notice d'utilisation du dispositif médical (marquage CE déjà obtenu). Les données d'intérêt ont été recueillies pendant l'hospitalisation, puis les patients étaient revus en consultation à 3 mois et 12 mois, conformément aux pratiques habituelles de suivi des patients traités pour une HBP.

Balance bénéfice / risques

La balance bénéfice / risques pour le patient de participer à l'étude était acceptable.

Les risques identifiés étaient pour partie non spécifiques, liés à toute intervention par voie endo-urétrale, quelle que soit la méthode utilisée. Le seul risque spécifique à la technique GreenLight™ identifié concernait l'exposition oculaire au laser lors de son passage dans les gaines de l'appareil, dans l'hypothèse où celles-ci seraient endommagées. Ce risque était prévenu par le port de lunettes de protection, portées par le patient et le personnel présent dans le bloc opératoire.

Le bénéfice attendu était un taux de complications moindre, notamment le risque hémorragique, associé à une efficacité comparable à moyen terme à celle obtenue par RTUP. Néanmoins, ce bénéfice était l'objet de l'étude.

Aucune contrainte n'était attendue pour le patient, dans la mesure où les visites de suivi prévues par le protocole correspondaient à celles programmées dans le cadre du suivi habituel.

Analyse statistique

L'analyse des données a consisté en une description des résultats obtenus dans le groupe de patients traités par RTUP (série rétrospective) et le groupe de patients traités par laser (série de cas prospective), puis leur comparaison.

Les caractéristiques des patients et les variables recueillies dans chaque groupe ont été décrites, en pourcentage ou nombre pour les variables qualitatives, en calculant leur moyenne et écart-type pour les variables quantitatives. Une analyse descriptive des variables a également été menée sur les sous-groupes de patients traités par antiagrégant plaquettaire ou par anticoagulant.

Les variables qualitatives ont été comparées à l'aide d'un test du Chi-deux ou d'un test exact de Fisher. Les variables quantitatives ont été comparées à l'aide d'un test t de Student, après vérification de la normalité des distributions. Dans tous les cas, le degré de significativité des tests a été choisi égal à 5%.

Le logiciel statistique SPSS (version 11.5, Chicago, IL) a été utilisé pour réaliser l'ensemble des analyses.

b) Etude médico-économique

Type d'étude

En complément du protocole d'étude clinique, une analyse des coûts était prévue selon la perspective de l'hôpital et visait à évaluer les surcoûts liés à l'utilisation du laser GreenLight™ par rapport à une prise en charge classique par RTUP. L'horizon temporel des coûts était la durée de l'hospitalisation initiale, et correspondait au critère de jugement principal de l'étude.

Identification des coûts

Les coûts directs médicaux, c'est-à-dire ceux liés à l'intervention pour le traitement de l'HBP, ont été identifiés :

- Coûts liés à la technologie GreenLight™ :
 - o acquisition du générateur (achat, Coordination et amortissement) ;
 - o consommables (dispositifs médicaux stériles à usage unique).
- Coûts liés à l'intervention chirurgicale et à l'hospitalisation :
 - o durée du séjour hospitalier ;
 - o ré-interventions précoces ;
 - o survenue de complications per-opératoires.

Quantification et valorisation

Les données ont été recueillies en prospectif pour le groupe de patients traités par GreenLight™, et dans la mesure du possible recueillies en rétrospectif grâce aux données des dossiers médicaux des patients pour le groupe contrôle.

- Coûts liés à la technologie GreenLight™ :

Un seul générateur, installé au bloc opératoire, a été utilisé. Le prix du générateur à l'achat était de 117 000 euros, et un coût de maintenance de 10 000 euros par an ; nous avons considéré un amortissement de l'équipement sur 5 ans.

Concernant les consommables, le nombre de fibres à usage unique utilisé par intervention a été recueilli. La valorisation des coûts a été réalisée sur la base des prix tarif négociés par les HCL avec le distributeur (société American Medical Systems), soit 820 euros par unité.

- Coûts liés à l'intervention chirurgicale et à l'hospitalisation :

Le nombre de jours d'hospitalisation a été recueilli pour chaque patient. La valorisation de chaque jour d'hospitalisation a été effectuée sur la base de l'Echelle Nationale des Coûts (ENC 2004-2005, dernière version en vigueur au moment de l'analyse) [109]. En fonction de la présence ou non de complications per-opératoires, nous avons considéré les Groupes Homogènes de Malades suivants (GHM version 10b)¹ :

- 12C04V « Prostatectomie transurétrale, sans Complication ou Morbidité Associée (CMA) » ;
- 12C04W « Prostatectomie transurétrale, avec CMA ».

En fonction des résultats de chaque intervention en termes de complications, durée de sondage, durée de séjour, les différences observées seraient valorisées.

En cas de ré-intervention pendant l'hospitalisation initiale, les actes réalisés seraient recueillis afin de rechercher une modification du GHM, le cas échéant.

Analyse

Le calcul du surcoût entre l'intervention par laser par rapport à la RTUP a été réalisé en additionnant : les coûts liés à la technologie GreenLight™ ; et le coût différentiel de l'hospitalisation entre chaque intervention.

Le coût de la technologie étant susceptible d'être modifié en fonction du nombre de patients susceptibles de bénéficier de l'intervention par an, deux hypothèses ont été testées :

- l'hypothèse 1 correspondait à 50 patients opérés par an ;
- l'hypothèse 2 correspond à une situation de rotation maximale du bloc opératoire, soit 600 patients opérés par an (ce qui correspond à 3 patients opérés par jour).

¹ Le code de l'acte inscrit à la CCAM pour la résection transurétrale de prostate est : JGFA015 « Résection d'une hypertrophie de la prostate, par urétrocystoscopie ». D'après les statistiques de la Base Nationale Publique du PMSI de l'année 2006, 85% des séjours dans lesquels cet acte figurait, étaient les GHM 12C04V (56%) et 12C04W (29%).

Tableau 8 : Caractéristiques initiales des patients inclus dans l'étude clinique évaluant GreenLight™ versus résection trans-urétrale de la prostate aux Hospices Civils de Lyon (n=105)

	Groupe Laser (n=50)	Groupe RTUP (n=55)
Age en années*	68,3 ± 7,7	71,3 ± 8,2
Score ASA*	2,1 ± 0,7	2,3 ± 0,7
Volume prostatique total (mL)*	43,1 ± 17,4	40,0 ± 13,1
Volume résiduel post-mictionnel (mL)*	154,3 ± 95,9	94,1 ± 88,7
Sonde à demeure [†]	16 (32)	7 (13) [‡]
Traitement par antiagrégant plaquettaire [†]	13 (26)	12 (24)
Traitement par anti-vitamine K [†]	5 (10)	10 (18)

* Résultats présentés sous forme de moyenne ± écart-type

[†] Résultats présentés sous forme de nombre de patients (pourcentage)

[‡] Test statistique du Khi-deux entre les deux groupes : p=0,02

Score ASA : classification du statut physique de l'*American Society of Anesthesiologists*

Tableau 9 : Caractéristiques de l'intervention par laser dans l'étude clinique évaluant GreenLight™ versus résection trans-urétrale de la prostate aux Hospices Civils de Lyon (n=50)

	Modalités	n (%)
Type d'anesthésie	Anesthésie générale	26 (52)
	Rachi anesthésie	24 (48)
Nombre de fibres laser utilisées	1	41(82)
	2	9 (18)
Difficultés techniques	Non	38 (76)
	Oui	12 (24)
Utilisation du résecteur à l'anse	Non	45 (90)
	Oui	5 (10)
Perforation capsulaire	Non	50 (100)
	Oui	0 (0)

c) Résultats

L'étude prospective a été menée entre juin 2006 et juin 2008, avec une période d'inclusion des patients de 12 mois et une période de suivi prospective des patients de 12 mois. Au cours de l'étude, un nouveau laser a été développé par la société Laserscope. Le cristal KTP a été remplacé par un cristal LBO (lithium triborate), permettant d'augmenter la puissance du laser à 120W et d'obtenir une meilleure qualité du faisceau. Le laser a été renommé GreenLight™ HPS pour *High Performance System*. Les deux types de laser ont été utilisés dans le cadre de l'étude.

Le recueil des données a été réalisé en parallèle pour la série rétrospective des patients traités par RTUP.

Caractéristiques des patients

Cinquante patients consécutifs ont été traités par laser (38 par laser KTP puis 12 par laser LBO) entre juin 2006 et juin 2007, et les dossiers de 55 patients traités par RTUP au cours de l'année précédente ont été examinés. Les caractéristiques des patients étaient équivalentes dans les deux groupes en termes d'âge, volume prostatique total, et VRP (Tableau 8). Il y avait 2 fois plus de patients avec une sonde à demeure dans le groupe laser.

Description de l'intervention et des durées de sondage et d'hospitalisation

Les difficultés techniques relevées durant l'intervention par laser étaient liées à une mauvaise visibilité en rapport avec : la caméra ou une rupture de filtre dans 8 cas ; la survenue de saignement dans 3 cas ; et un lobe médian volumineux dans 1 cas (Tableau 9). Ces difficultés techniques ont conduit à utiliser le résecteur à l'anse dans 5 cas (10%). Aucune perforation capsulaire n'a été constatée.

La durée moyenne de l'intervention a été plus longue avec le laser par rapport à la RTUP (62,8 minutes et 46,0 minutes respectivement ; $p = 0,002$).

La durée moyenne de sondage a été significativement plus courte dans le groupe traité par laser (1,6 jours contre 3,7 jours pour la RTUP ; $p < 0.001$). Cela a entraîné une durée moyenne d'hospitalisation diminuée pour le groupe traité par laser (3,4 jours contre 6,2 jours pour la RTUP ; $p < 0.001$).

Tableau 10 : Résultats cliniques des patients opérés par laser dans l'étude clinique évaluant GreenLight™ versus résection trans-urétrale de la prostate aux Hospices Civils de Lyon (n=50)

	Pré opératoire moyenne ± écart-type	Suivi à 3 mois moyenne ± écart-type	Suivi à 12 mois moyenne ± écart-type	p*
Qmax (L/min)	9,1 ± 4,1	16,1 ± 8,6	17,9 ± 8,3	0,125
VRP (mL)	95,9 ± 154,3	52,5 ± 120,5	38,2 ± 64,7	0,003
Score IPSS symptomatologie	18,2 ± 6,1	7,3 ± 5,6	5,2 ± 4,8	0,0005
Score IPSS qualité de vie	4,8 ± 0,9	1,6 ± 1,5	1,5 ± 1,3	0,001

Qmax : débit urinaire maximal ; IPSS : Score International Symptomatique de la Prostate ; VRP : volume résiduel post-mictionnel

* Comparaison entre la valeur pré-opératoire et la valeur du suivi à 12 mois

Tableau 11 : Complications per- et post-opératoires des patients opérés par laser dans l'étude clinique évaluant GreenLight™ versus résection trans-urétrale de la prostate aux Hospices Civils de Lyon (n=50)

Complications	Per-opératoire	Suivi à 3 mois*	Suivi à 12 mois[†]
	n (%)	n (%)	n (%)
Rétention urinaire immédiate	4 (8,0)	-	-
Chute d'escarre	-	3 (7,1)	0 (0)
Sténose urétrale	-	1 (2,4)	0 (0)
Rétention urinaire chronique	-	2 (4,8)	2 (9,5)
Infection urogénitale	-	2 (4,8)	1 (4,8)
Ré-hospitalisation	-	1 (2,4)	0 (0)
Ré-intervention par RTUP [‡]	-	1 (2,4)	0 (0)

* Nombre total de patients suivis à 3 mois = 42

[†] Nombre total de patients suivis à 12 mois = 21

[‡] RTUP : Résection transurétrale de prostate

Efficacité clinique

Pour le groupe traité par laser, 42 patients (93,3%) avaient effectué leur consultation de suivi à 3 mois et 21 (42,0 %) leur consultation de suivi à 12 mois. Pour les patients traités par RTUP, 48 patients (87,3%) ont bénéficié d'une consultation de suivi, avec un recul moyen de 4,3 mois (minimum = 1 mois ; maximum = 18 mois).

A 12 mois, le traitement par laser avait permis une réduction du VRP moyen de 60%, une amélioration du Qmax moyen de 96%, ainsi qu'une réduction du score IPSS et une amélioration du score de qualité de vie (Tableau 10).

Dans le groupe traité par RTUP, le Qmax moyen lors de la dernière visite de suivi connue était de $14,0 \pm 8,5$ mL/s (n=2) et le VRP moyen de $34,0 \pm 87,0$ mL (n=18). La fonction urinaire n'était pas statistiquement différente entre les deux groupes.

Complications

Au cours de l'hospitalisation, aucune hémorragie sévère nécessitant une transfusion sanguine n'est survenue, quel que soit le groupe étudié (critère de jugement principal).

Dans le groupe des patients traités par laser, les complications per- et post-opératoires étaient peu nombreuses (Tableau 11). Les patients traités par AVK ou AAP n'ont pas fait plus d'évènements que les patients non traités.

Dans le groupe traité par RTUP, 1 patient a présenté une rétention urinaire, 4 une sténose urétrale, et 1 une infection urinaire au cours de la période de suivi post-opératoire. Toutefois, la recherche des évènements indésirables n'a pas été systématique dans ce groupe.

Aucun patient n'a eu un examen cyto-bactériologique des urines positif dans le groupe laser, contre 5 patients dans le groupe RTUP (9,1%, $p = 0,06$). Le nombre de ré-hospitalisations au cours du suivi a été supérieur dans le groupe traité par RTUP (3 patients).

Analyse des coûts

La valorisation des surcoûts engendrés par la technologie GreenLight™ est présentée dans le Tableau 12 selon nos deux hypothèses portant sur le nombre de patients opérés par an.

Au cours de l'hospitalisation initiale, aucune différence clinique n'avait été observée entre les deux groupes (adénomectomie sans saignement et sans complications peropératoire ni ré-intervention précoce). La seule différence observée était une diminution du temps de sondage ayant entraîné une diminution de la durée d'hospitalisation pour le groupe traité par laser. En faisant l'hypothèse que les jours supplémentaires d'hospitalisation pour les patients traités par RTUP correspondaient aux soins infirmiers liés à la sonde urinaire, le surcoût lié aux journées d'hospitalisation était représenté par les coûts relatifs aux soins infirmiers et aux frais d'hôtellerie.

Tableau 12 : Coût par intervention de la technologie GreenLight™ (euros 2008)

	Coût par intervention pour 50 patients opérés par an (hypothèse basse)	Coût par intervention pour 600 patients opérés par an (hypothèse haute)
Fibre laser (une fibre par patient)	820 €	820 €
Achat et amortissement du générateur sur 5 ans*	468 €	39 €
Maintenance annuelle du générateur	200 €	17 €
TOTAL	1 488 €	876 €

* Coût d'achat = 117 000 euros d'après la société AMS (2008)

Les coûts décomposés du GHM 12C04V ont été utilisés. La durée moyenne de ce séjour était estimée à 5,1 jours dans l'ENC, avec une valorisation du coût des soins infirmiers de 699 euros et de 668 euros pour les dépenses d'hôtellerie, soit un coût quotidien moyen de ces deux postes de dépense estimé à 268 euros.

Par rapport au traitement par laser, le nombre de journées supplémentaires liées à la RTUP dans notre étude était de 2,8 jours en moyenne, soit un gain de 750 euros en cas d'utilisation du laser.

Au total, nous avons estimé que le surcoût relié à l'utilisation du laser par rapport à la RTUP standard variait entre 126 euros et 738 euros par patient.

2.2.3 Bilan de l'évaluation du laser GreenLight™ menée aux HCL

Au moment de la demande de référencement aux HCL, en mars 2006, les données cliniques disponibles dans la littérature concernant le laser GreenLight™ représentaient un faible niveau de preuve (une seule étude comparative, non randomisée, sur la technique PV® 80W). Les études publiées tendaient à montrer que le traitement chirurgical par laser GreenLight™ présentait une bonne tolérance, et une efficacité clinique qui semblait équivalente à celle du traitement standard par RTUP.

L'étude clinique réalisée aux HCL entre 2006 et 2008 a montré des résultats similaires. La technique par laser avait permis de diminuer la durée de sondage et ainsi de réduire de moitié la durée du séjour hospitalier des patients. Le suivi des patients à 12 mois avait montré une amélioration des fonctions urinaires après traitement par le laser. Aucune complication sévère (hémorragie nécessitant une transfusion ou *TURP syndrome*) n'était survenue ; les complications étaient peu nombreuses.

Cette étude présentait des limites puisque le groupe contrôle était rétrospectif ; en particulier, le recueil des informations disponibles dans les dossiers médicaux a sans doute sous-estimé le risque de complications liées à la RTUP. De plus, le laser a été changé en cours d'étude : l'augmentation de la puissance du laser a pu impacter sur les résultats fonctionnels.

Le surcoût immédiat lié à l'utilisation du laser a été estimé dans l'étude menée aux HCL à 738 euros (2008) sur la base de 50 patients opérés par an.

Initialement, le laser KTP fonctionnait avec un système électrique utilisant un courant de 63 Ampères monophasé avec prise de terre, et un système de refroidissement à l'eau s'écoulant à plus de 7,5 L/min avec une pression de 3,5 Kg/cm². L'installation de la prise électrique et du système de refroidissement a induit des dépenses supplémentaires, qui n'ont pas été prises en compte dans l'étude économique réalisée. En cours d'étude, le KTP a été remplacé par un cristal LBO qui fonctionne avec un système électrique standard et un refroidissement à l'air, supprimant ainsi le surcoût lié à l'installation du matériel. Par contre, dans cette nouvelle version, le laser HPS® utilise une fibre dont le prix unitaire était plus élevé que la fibre PV® (820 *versus* 680 euros), prix que nous avons utilisé dans notre analyse. Les coûts spécifiques au matériel utilisé pour la procédure RTUP n'ont pas non plus été pris en compte dans l'étude de surcoût.

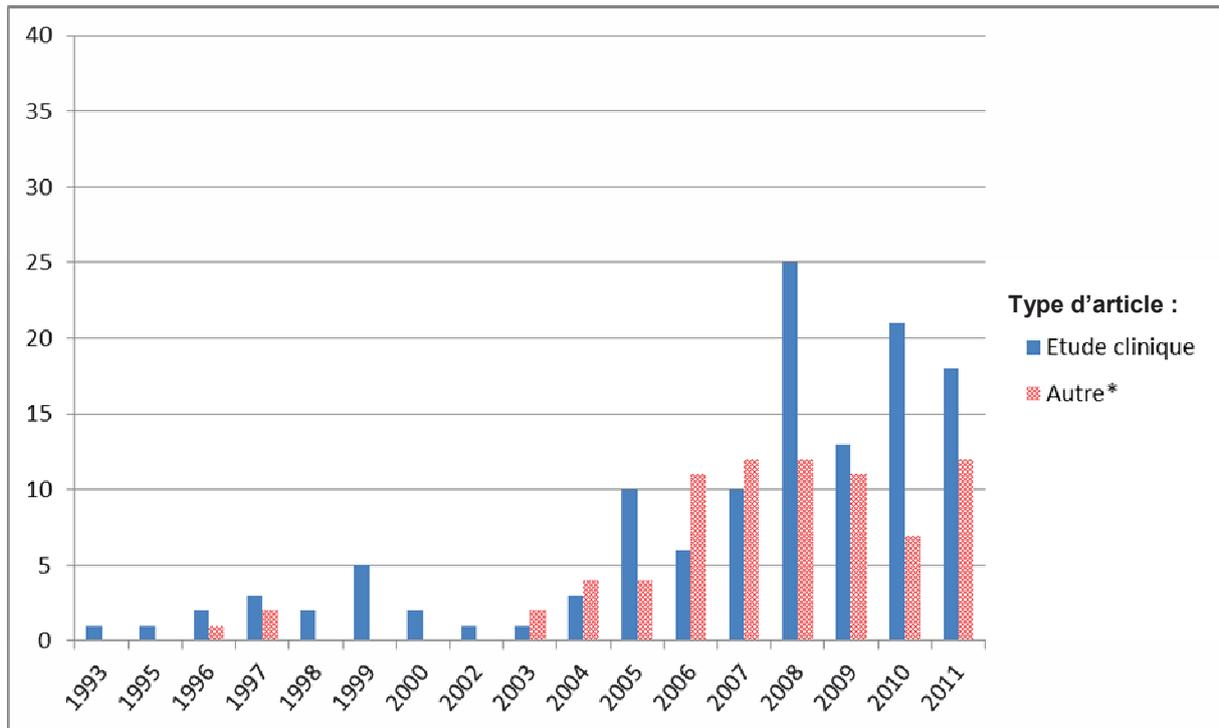
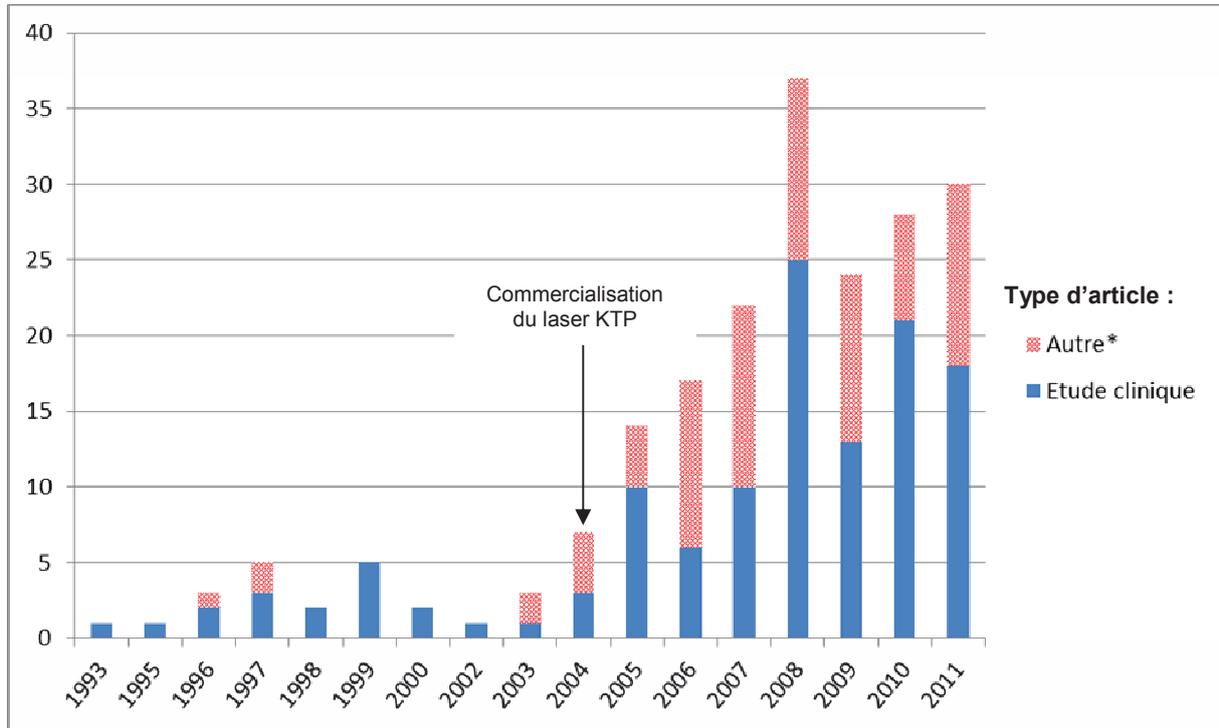
Nous avons considéré que les coûts de bloc opératoire et d'anesthésie étaient identiques dans les deux groupes, de même que les dépenses de laboratoire et le temps en personnel médical. Enfin, nous n'avons pas pris en compte les dépenses relatives à la consommation des solutions d'irrigation (sérum physiologique pour le laser et de glyocolle pour la RTUP), considérées comme équivalentes et négligeables au regard des autres postes de dépense. Nos conclusions sont différentes de celles trouvées par Stafinski et al. dans leur revue de quatre études médico-économiques, publiée en 2008 : toutes concluaient à une diminution significative des dépenses médicales per-opératoires en faveur du laser [110]. Les différences de coûts étaient principalement liées à l'équipement, aux consommables et à la durée d'hospitalisation, comme dans notre étude. Cependant, trois étaient des analyses de coût qui prenaient en compte les coûts directs médicaux uniquement liés à la procédure chirurgicale dans la perspective de l'organisme payeur (système d'assurance maladie du pays). La dernière présentait un modèle de Markov simulant une cohorte de 10000 patients suivis 2 ans [111]. Dans ce modèle, la valorisation des coûts était réalisée selon la perspective de l'organisme payeur (Medicare américain), c'est-à-dire le montant remboursé pour la prise en charge du séjour lié à l'intervention, et considéré pour la VPP comme une hospitalisation de jour.

L'utilisation du laser pour le traitement de l'HBP a été poursuivie aux HCL.

En particulier, l'équipe d'urologie des HCL a été sollicitée par une équipe de l'hôpital Tenon pour participer à une étude clinique randomisée comparant le laser GreenLight™ à la RTUP. Cette étude, promue par l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, a été financée dans le cadre du Programme de Soutien aux Techniques Innovantes et Coûteuses 2007 et a été menée entre 2009 et 2011 [112].

Une demande d'achat pour un équipement laser a ensuite été réalisée selon les procédures de l'hôpital. Toutefois, compte tenu des évolutions technologiques dans le domaine, le choix s'est finalement porté sur un autre laser que le GreenLight™. Un laser RevoLix™ (Laser In Surgery, Epinay Sous Sénart, France) a été acquis par les HCL en 2011. Il s'agit d'un cristal Thulium : Yag, émettant une longueur d'onde de 2 micromètres (invisible), présentant l'avantage d'une pénétration tissulaire inférieure à 0,5 mm, et permettant au tissu absorbant d'être toujours visible par le chirurgien au cours de la procédure.

Figure 7 : Nombre de publications indexées dans Medline concernant l'évaluation du GreenLight™ par année (situation en décembre 2011 ; n=202)



* Autre : études précliniques, modèles médico-économiques, enquêtes de pratiques, revues de littérature (y compris les revues ayant considéré toutes les techniques chirurgicales pour le traitement de l'HBP), méta-analyses.

2.3 Evolution des données cliniques disponibles pour l'évaluation clinique du laser GreenLigth™

L'émergence de techniques mini-invasives développées pour le traitement chirurgical de l'HBP a amené les chirurgiens à utiliser des DM innovants dans le but d'améliorer la prise en charge de leurs patients. L'évolution des pratiques a été objectivée aux Etats-Unis où le nombre de patients opérés pour HBP avait augmenté de 44% entre 1999 et 2005, avec une forte augmentation de l'utilisation des techniques mini-invasives au dépend de la RTUP [113].

Les technologies lasers ont émergé il y a une vingtaine d'années dans cette indication et n'ont cessé de progresser depuis, par le type de cristal utilisé, la longueur d'onde et la puissance du faisceau, qui impactent sur l'efficacité et la sécurité de la technique sur le tissu traité. Le laser GreenLight™ a ainsi fait l'objet d'innovations incrémentales depuis le début de son développement. La première version commercialisée en 2004 avait une puissance de 80 watts, puis a fait l'objet d'améliorations permettant d'atteindre une puissance de 120 watts moins de 5 ans après (système HPS) ; enfin une nouvelle technologie « XPS » a été commercialisée dernièrement, avec une puissance atteignant 180 watts.

Nous avons complété la recherche bibliographique initialement réalisée en mars 2006, jusqu'en juin 2012 (223 articles sélectionnés). La figure 7 représente le nombre de publications concernant le laser GreenLight™ jusqu'en décembre 2011, en distinguant celles qui rapportaient les résultats d'une étude clinique. Entre janvier et juin 2012, 21 publications ont été trouvées, dont 16 études cliniques.

Nous avons analysé les publications sélectionnées sur la base de leurs titres et abstracts. Nous avons ainsi trouvé que la première série concernant le laser KTP sous sa première forme commercialisée a été publiée en 2003, celle concernant le HPS en 2007, et enfin la première série concernant le XPS a été publiée en 2011.

Six ECR avaient été réalisés contre la RTUP, deux évaluant le KTP et quatre le HPS, avec un recul maximal de 2 ans de suivi des patients. La première étude randomisée avait été publiée en 2006 et présentait les résultats à court terme de la technique KTP [114] ; ses résultats à 12 mois étaient publiés en 2010 [115]. En 2008, les résultats à court terme d'une étude randomisée chez des patients ayant un volume prostatique >70 mL étaient publiés [116]. Les résultats de ces études concordaient avec les tendances observées. En 2008, le laser KTP était considéré comme efficace et ne présentant pas de risque important.

La même année les premières séries concernant le HPS étaient publiées, puis à partir de 2010 les résultats des études cliniques randomisées [112, 117, 118].

Une méta-analyse réalisée en 2012, combinant les ECR réalisés avec les deux techniques KTP et HPS (neuf études analysées), a montré qu'il y avait moins de risque de recevoir une transfusion sanguine après VPP (RR=0,16 ; p=0,03) et pas de différence en termes de résultats fonctionnels à moyen terme [119].

Enfin, trois ECR avaient été réalisés *versus* laser Holmium [120-124] et un comparant le HPS au laser diode [125].

2.4 Conclusion

En France, la diffusion des techniques de traitement de l'HBP par laser a été freinée par leur coût et l'absence de remboursement des fibres. En juillet 2009, sur demande de l'association française d'urologie concernant la création d'un acte spécifique et son inscription à la CCAM, le service d'évaluation des actes professionnels de la HAS a rédigé une note de cadrage concernant le traitement de l'HBP par laser [126]. Cette note précisait que la diffusion de l'utilisation du laser dans cette indication avait été rapide, mais qu'il était nécessaire de savoir si elle pouvait se substituer à la RTUP ou s'il fallait préciser des indications spécifiques de chacune des techniques, ainsi que les coûts directs et indirects du laser. A notre connaissance l'acte n'avait pas été créé en juin 2012.

Dans ce contexte de diffusion d'une technique innovante, l'étude clinique randomisée multicentrique française REVAPRO, promue par l'AP-HP, a évalué le laser GreenLight™ HPS en comparaison à la RTUP. L'étude REVAPRO a été financée par le Programme National de Soutien aux Techniques Innovantes et Coûteuses 2007, sous la coordination du Pr. Lukacs (Hôpital Tenon) : 9 CHU y ont participé entre 2009 et 2011, notamment l'équipe d'urologie des HCL. Les résultats de l'étude ont été publiés en 2012 [112] : 136 patients ont été randomisés et traités (pour 208 initialement prévus) ; la non infériorité de GreenLight™ par rapport à la RTUP sur l'amélioration du score IPSS (objectif principal) n'a pas pu être démontrée, mais la durée d'hospitalisation a été plus courte pour les patients traités par GreenLight™ (médiane de 1 jour versus 2,5 ; p<0,0001). Les résultats d'efficacité clinique à 12 mois (Qmax, VPR) et les complications n'étaient pas différents entre les groupes, à l'exception des hématuries plus nombreuses dans le groupe traité par RTUP. Une transfusion post-opératoire a été observée dans chacun des groupes.

Cette étude de haut niveau de preuve française a donc confirmé les tendances observées dans la littérature, cependant, des données à plus long terme auraient été nécessaires pour une meilleure évaluation de la technique laser par rapport au gold standard, notamment en termes de récurrence des symptômes et de nécessité de ré-intervention.

Nous avons vu dans ce chapitre qu'un DM innovant pouvait être diffusé alors que les données cliniques proviennent de séries de cas, et utilisé avant que les résultats des études randomisées soient connus.

Nous avons présenté un cas de laser mais il ne faut pas oublier la diversité des techniques disponibles : en 2012, il semblerait reconnu que GreenLight™ HPS (en passe d'être remplacé par le XPS), le laser Holmium et le laser Thulium soient les plus utilisés et de meilleur niveau de preuve [67]. Se pose également la question de la place de ces techniques dans la stratégie de prise en charge des patients, entre elles, comparativement aux autres techniques mini-invasives, et comparativement à la RTUP, aujourd'hui encore considérée comme la stratégie de référence.

L'exemple développé dans ce chapitre est loin d'être isolé, et au cours des instructions des demandes de référencement de nouveaux DM aux HCL, nous avons observé plusieurs situations similaires [127, 128], certaines nous ayant conduit à participer à l'élaboration de protocoles d'études cliniques soumis par les HCL aux appels à projets PHRC ou PSTIC. Le monde hospitalier est ainsi confronté à des situations complexes d'introduction de DM dans ses pratiques, notamment des DM implantables, qui ne présentent souvent pas le niveau de preuve nécessaire pour prendre une décision éclairée [129].

Ces situations se rencontrent principalement lorsque le DM est coûteux, à haut niveau de risque et/ou présentant des incertitudes quant à sa balance bénéfices-risques pour le patient, et qu'il n'est pas inscrit sur la LPPR. Nous nous sommes demandés dans quelle mesure la HAS était elle aussi confrontée à ces difficultés lors de l'évaluation des DM en vue de leur accès au remboursement, et avons analysé les avis rendus en 2008 afin d'explorer le niveau de preuve disponible pour cette évaluation. Ce travail est présenté dans le chapitre suivant.

Encadré 2 : Structure d'un document présentant un avis de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et technologies de santé (CNEDiMTS)

Date
Conclusions <i>Résumé et principaux résultats de l'évaluation de la CNEDiMTS</i>
Argumentaire <ul style="list-style-type: none">• Nature de la demande• Historique du remboursement• Caractéristiques du produit et de la prestation associée• Service Attendu<ol style="list-style-type: none">1. Intérêt du produit<ol style="list-style-type: none">1.1. Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation1.2 Place dans la stratégie thérapeutique2. Intérêt de santé publique attendu<ol style="list-style-type: none">2.1 Gravité de la pathologie2.2 Epidémiologie de la pathologie2.3 Impact <p><i>Synthèse et conclusion de la CNEDiMTS sur le service attendu/rendu</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Eléments conditionnant le Service Attendu• Amélioration du Service Attendu• Conditions de renouvellement et durée d'inscription• Population cible
Annexe : données cliniques <i>Résumé des études cliniques (quand disponibles)</i>

Source : Site Internet de la Haute Autorité de Santé
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_5267/actes-medicaments-dispositifs-medicaux?cid=c_5267
(consulté le 21/06/2012)

3 Données cliniques disponibles pour l'évaluation des DM en vue de leur prise en charge par l'Assurance Maladie – Exemple des avis de la CNEDiMTS

3.1 Objectifs

L'objectif de ce travail était de décrire les données d'efficacité clinique disponibles et utilisées pour l'évaluation des DM implantables (DMI) par la CNEDiMTS, en 2008, en vue de leur inscription sur la LPPR.

3.2 Méthode

Nous avons téléchargé tous les documents présentant un avis de la CNEDiMTS pour un DM implantable entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2008 et publiés sur le site internet de la HAS. Dans un même document, plusieurs Services Attendus ou Services Rendus (SA/SR ; nous n'avons pas fait la distinction entre les deux notions) pouvaient être retenus, dans la mesure où un SA/SR est émis dans le cadre d'une indication précise et est relatif à la population concernée par cette indication. Lorsque plusieurs SA/SR étaient présents dans un document, nous avons considéré un avis pour chaque SA/SR. Parmi les documents téléchargés, nous avons exclu ceux qui ne présentaient pas de SA/SR (par exemple dans le cas d'une modification des références du DMI n'ayant pas donné lieu à la mise en œuvre de la procédure d'ETM).

Les documents publiés correspondent à la synthèse des informations utilisées pour le processus d'ETM réalisé par la CNEDiMTS (Encadré 2). Nous nous sommes attachés plus particulièrement aux études cliniques d'efficacité retenues par la CNEDiMTS. Ces études peuvent provenir du dossier présenté par le fabricant et/ou de la recherche bibliographique complémentaire réalisée par un membre de la CNEDiMTS en charge du dossier.

Pour chaque avis, nous nous sommes intéressés à l'étude clinique dont la méthodologie correspondait au plus haut niveau de preuve parmi l'ensemble des études analysées par la CNEDIMTS. Les niveaux de preuves retenus étaient les suivants (du plus élevé au plus faible [130]) : 1) méta-analyse d'essai clinique randomisé ; 2) essai clinique randomisé ; 3) étude comparative non randomisée ; 4) étude non comparative (méta-analyse d'études non comparatives, registres observationnels prospectifs, séries de cas prospectives et séries de cas rétrospectives). Nous avons considéré les revues systématiques de la littérature quand aucune étude spécifique n'était disponible. Lorsque deux études d'un même niveau de preuve étaient disponibles, nous avons considéré celle qui avait analysé le plus grand nombre de patients. Quand aucune étude n'avait été retenue par la CNEDiMts, nous avons cherché si une autre source avait été utilisée, et si oui, quelle était cette source.

Nous avons recueilli les informations générales suivantes : l'année du marquage CE du DMI ; le type de la demande d'inscription sur la LPPR (nouvelle demande, que ce soit la première ou non, modification ou renouvellement) ; la date du précédent avis le cas échéant ; et les niveaux de SA/SR et ASA/ASR retenus. Nous avons considéré les niveaux de SA/SR et ASA/ASR comme une seule variable, dans la mesure où l'ASA/ASR est exprimé en cas de SA/SR suffisant [SA/SR + ASA/ASR].

Concernant les études cliniques, les données recueillies étaient les suivantes : le nombre de centres participants, caractérisé sous la forme d'étude monocentrique, multicentrique nationale ou internationale ; le plan expérimental de l'étude ; le nombre total de patients inclus dans l'analyse statistique ; la significativité statistique du résultat principal.

L'ensemble des variables a été décrit à l'aide : des fréquences et pourcentages pour les variables qualitatives ; de la moyenne ou la médiane et des minimum et maximum pour les variables quantitatives.

Nous avons croisé le niveau de [SA/SR + ASA/ASR] avec le type de la demande d'inscription sur la LPPR et le plan expérimental de l'étude. Nous avons également croisé le type de la demande d'inscription sur la LPPR avec le plan expérimental de l'étude. Pour ces analyses, nous avons utilisé le test exact de Fisher.

L'ensemble des analyses a été réalisé à l'aide du logiciel SAS version 9.2 (SAS Institute Inc, Cary, NC).

Tableau 13 : Description des demandes d'inscription sur la Liste des Produits et Prestations Remboursables en 2008 (102 avis)

Type de demande	N (%)
Nouvelle demande	67 (65,7%)
<i>Dont demande suite à une première demande ayant conduit à un SA* insuffisant</i>	11
Modification	14 (13,6%)
<i>Pas de changement d'ASA[†] depuis l'avis précédent</i>	7
<i>Diminution de l'ASA</i>	3
<i>Augmentation de l'ASA</i>	1
<i>Changement non connu</i>	3
Renouvellement	21 (20,4%)
<i>Pas de changement depuis l'avis précédent</i>	7
<i>Diminution de l'ASA</i>	3
<i>Augmentation de l'ASA</i>	1
<i>Changement non connu</i>	3

* SA : service attendu

† ASA : amélioration du service attendu

Tableau 14 : Répartition du SA/SR et de l'ASA/ASR en fonction du type de demande

	Total N (%)	Nouvelle demande N (%)	Modification N (%)	Renouvellement N (%)
SA/SR* suffisant	79 (77,5)	46 (68,7)	13 (92,9)	20 (95,2)
ASA/ARS [†] niveau I	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)
ASA/ARS niveau II	8 (7,8)	2 (3,0)	0 (0,0)	6 (28,6)
ASA/ARS niveau III	5 (4,9)	3 (4,5)	1 (7,1)	1 (4,8)
ASA/ARS niveau IV	15 (14,7)	11 (16,4)	1 (7,1)	3 (14,3)
ASA/ARS niveau V	50 (49,0)	30 (44,8)	10 (71,4)	10 (47,6)
SA/SR insuffisant	23 (22,5)	21 (31,3)	1 (7,1)	1 (4,8)
Total	102	67	14	21

* SA/SR : service attendu / service rendu

† ASA/ASR : amélioration du service attendu / amélioration du service attendu

3.3 Résultats

3.3.1 Description des avis

Au total, 102 avis ont été retenus pour notre analyse, concernant 93 DMI. Il s'agissait dans 67 cas (65,7%) d'avis rendus suite à une nouvelle demande d'inscription sur la LPPR (Tableau 13).

Parmi les 102 avis, 79 ont rendu un SA/SR suffisant (77,5%). Dans 65 cas (63,7%), l'ASA/ASR était de niveau IV ou V ; un seul avis avait rendu un ASA/ASR de niveau I (Tableau 14).

Dans le cas d'une nouvelle demande, les avis ont été rendus 5 ans (médiane) après le marquage CE (min : 0 ; max : 12 ans).

Dans le cas où l'avis étudié survenait après un SA insuffisant, il était rendu 4,4 ans (médiane) après le précédent (min : 2,9 ; max : 6,1).

Dans le cas d'un renouvellement de demande d'inscription, le nouvel avis était donné 3,0 ans (médiane) après le précédent (min : 1,5 ; max : 6,0).

Tableau 15 : Description des caractéristiques des études présentant le plus haut niveau de preuve parmi celles analysées par la CNEDIMTS dans ses avis en 2008

	Total N (%)	Service attendu suffisant					SA/R* insuffisant
		ASA/R* I	ASA/R II	ASA/R III	ASA/R IV	ASA/R V	
Nombre de centres[†]							
Monocentrique	12 (19.7)	0	0	1	2	4	5
National multicentrique	16 (26.2)	0	1	0	4	8	3
International multicentrique	12 (19.7)	1	0	2	3	1	5
Non connu	21 (34.4)	0	2	1	5	9	4
Plan expérimental							
Méta-analyse d'ECR [‡]	5 (6.9)	0	5	0	0	0	0
ECR	25 (34.7)	1	3	3	7	7	4
Etude comparative non randomisée	4 (5.6)	0	0	0	0	1	3
Etude non comparative	34 (47.2)	0	0	1	8	15	10
<i>Série de cas rétrospective</i>	5 (14.7)	0	0	0	0	2	3
<i>Cohorte prospective</i>	21 (61.8)	0	0	1	5	9	6
<i>Registre observationnel</i>	6 (17.6)	0	0	0	2	3	1
<i>Méta-analyse d'études non comparatives</i>	2 (5.9)	0	0	0	1	1	0
Revue systématique de la littérature	4 (5.6)	0	0	1	0	1	2
Nombre de patients[§]							
(médiane (min-max))	127.5 (8-18 023)	40 (.)	530 (22-18 023)	568.5 (8-1 065)	67 (15-859)	198 (29-8 318)	62 (19-280)
Résultat							
Significatif	21 (70.0)	1	8	2	3	4	3
Non significatif	9 (30.0)	0	0	1	1	4	3
Total	72 (100.0)	1	8	5	15	24	19

* SA/R : service attendu / rendu ; ASA/R : amélioration du service attendu / rendu

[†] Non applicable pour 11 études (méta-analyses et revues systématiques de la littérature)

[‡] ECR : essai clinique randomisé

[§] Non applicable pour les revues systématiques de la littérature

^{||} Pour les études comparatives et les méta-analyses d'ECR seulement ; information manquante pour 4 études

3.3.2 Description des études cliniques

Les fabricants avaient présenté au moins une étude clinique dans leur dossier pour 70/102 avis (68,6%) ; dans ces dossiers, en moyenne 3,4 (médiane = 2) études cliniques étaient présentées (min : 1 ; max : 15).

La CNEDiMTS avait sélectionné au moins une étude clinique pour baser son avis dans 72/102 avis (70,6%) ; dans ces dossiers, l'analyse de la commission était basée en moyenne sur 3,2 (médiane = 2) études sélectionnées (min : 1 ; max : 15). Dans ces avis, nous avons conservé l'étude de plus haut niveau de preuve pour la suite de notre étude : pour 45/72 avis il s'agissait d'une étude réalisée avec le DMI évalué dans l'avis (62,5%) ; pour 15/72, une étude réalisée sur un modèle antérieur (20,8%) ; pour 12/72, une étude réalisée sur un DMI équivalent (16,7%).

Les caractéristiques des études cliniques que nous avons étudiées sont présentées dans le Tableau 15. Il apparaît que moins de la moitié des études étaient des ECR ou des méta-analyses d'ECR (5 et 25 respectivement, soit au total 30/72 ; 41,7%).

Le plan expérimental (méta-analyse d'ECR ; ECR ; étude comparative non randomisée ; et étude non comparative) était significativement différent en fonction du type de demande ($p=0,006$). Il y avait 24 études non comparatives parmi les 45 nouvelles demandes étudiées (53,3%) alors qu'il n'y en avait que 5 parmi les 18 demandes de renouvellement (27,8%).

Le plan expérimental était également significativement différent en fonction du niveau de [SA/SR + ASA/ASR] ($p<0,001$). Le plan expérimental le plus fréquent était l'étude non comparative pour les avis avec un SA/SR insuffisant (10/19 ; 52,6%), avec un ASA/ASR de niveau V (15/24 ; 62,5%), et avec un ASA/ASR de niveau IV (8/15 ; 53,3%) ; l'ECR pour les avis avec un ASA/ASR de niveau III (3/5 ; 60,0%) et de niveau I (1,1) ; la méta-analyse pour les avis avec un ASA/ASR de niveau II (5/8 ; 62,5%).

Lorsqu'il n'y avait pas d'étude spécifique sélectionnée par la CNEDiMTS ($n=30$), nous avons cherché sur quelles données l'avis avait été rendu. Dans 16 cas (53,3%), tous ayant rendu un ASA/ASR de niveau V, l'avis était basé sur un rapport de la CNEDiMTS évaluant la classe du DMI (12 défibrillateurs cardiaques implantables ; 3 implants de renfort de paroi ; et 1 stimulateur cardiaque triple chambre). Dans 9 cas (30,0%), tous ayant rendu un ASA/ASR de niveau V, l'avis était basé sur un avis précédent. Enfin, 5 avis ne rapportaient pas de données, dans 4 cas ils ont rendu un SA insuffisant et dans un cas un ASA/ASR de niveau V.

3.4 Conclusion

Cette étude nous a permis d'objectiver la quantité et le niveau de preuve des études cliniques disponibles pour l'évaluation des DM implantables par la CNEDiMITS en vue de leur inscription sur la LPPR en 2008.

Sur 102 avis rendus en 2008 (correspondants à l'évaluation d'un DM implantable dans une indication précise), 72 ont pu être rendus sur la base d'au moins une étude clinique disponible. Lorsque l'étude de plus haut niveau de preuve était considérée, 27 (37,5%) ne concernaient pas le DM implantable évalué dans l'avis mais un modèle antérieur ou similaire. Trente dossiers (41,7%) comportaient au moins une étude pouvant être qualifiée de haut niveau de preuve (ECR ou méta-analyse d'ECR).

Si l'on regarde plus particulièrement les nouvelles demandes d'inscription, l'avis était rendu en médiane 5 ans après le marquage CE du DM ; dans 53,3% des cas où l'avis pouvait être rendu sur la base d'au moins une étude clinique disponible (24 dossiers sur 45 étudiés), l'étude de plus haut niveau de preuve considérée était non comparative.

Dans 5 cas (4,9%), la CNEDiMITS n'avait aucune donnée clinique disponible pour rendre son avis.

Nous avons confirmé par cette étude que les DM implantables disponibles sur le marché français n'ont pas nécessairement fait l'objet d'une étude clinique préalable à leur marquage CE, et sont peu évalués alors qu'il s'agit de produits de santé présentant un niveau de risque élevé potentiel pour le patient. Les études cliniques menées sont majoritairement des études non comparatives : ces études permettent d'évaluer la sécurité et l'efficacité du DM (sous réserve que les critères de jugement retenus et la durée de suivi des patients soient pertinents) mais ne permettent pas de situer l'intérêt du DM au regard d'un comparateur ni sa place dans la stratégie de prise en charge des patients.

Ainsi, les questions liées au bénéfice pour le patient en comparaison à une stratégie de référence (prise en charge habituelle) ne semblent pas résolues au moment de la mise sur le marché de ces DM, ce qui confirme ce que nous avons observé lors des instructions de demande de référencement de nouveaux DM aux HCL. Ceci est également à mettre en relation avec le surcoût généralement engendré par l'utilisation de ces produits de santé, qui, s'ils ne sont pas inscrits sur la LPPR, seront supportés par les établissements de santé utilisateurs.

4 Discussion

L'ETM appliquée aux DM innovants, dans le but de décider s'il est pertinent ou non de les utiliser au regard des stratégies de prise en charge existantes, est complexe [131]. L'Organisation de Coopération et Développement Economique, dans son rapport sur les technologies de santé publié en 2005, a d'ailleurs souligné que « *l'utilisation de ces nouvelles technologies (...) est extrêmement variable selon les pays de l'Organisation, ce qui suggère que les plus efficaces et les plus efficaces ne sont pas toujours celles qui sont le plus fréquemment utilisées* » [132].

L'évaluation clinique mais également économique des DM est une nécessité pour les payeurs, que ce soit un établissement de santé ou une instance nationale en charge de décider du remboursement des produits de santé. En effet, l'innovation a un coût et dans un contexte de ressources contraintes, des éléments sont nécessaires au décideur pour faire un choix parmi l'ensemble des DM existants, en fonction de leur sécurité établie, de leur efficacité attendue, et de leur ratio coût-efficacité.

La première difficulté rencontrée lors de l'évaluation des DM est leur mode de diffusion qui peut s'avérer très rapide dès l'accès au marché, alors même que leur niveau de preuve est faible et/ou en l'absence de remboursement.

Nous avons constaté que les DM arrivant sur le marché, y compris les plus à risque, avaient surtout fait l'objet d'études cliniques non comparatives. Concernant les DM implantables, il est reconnu que les chirurgiens ont tendance à adopter rapidement de nouvelles technologies malgré un niveau de preuve faible voire inexistant de leur efficacité ou de leur supériorité par rapport aux procédures existantes, bien que ces procédures puissent entraîner un risque pour les patients [133]. Au moment de la mise sur le marché d'un nouveau DM, la croyance qu'il va apporter une amélioration pour la prise en charge des patients en faisant mieux que l'ancienne stratégie entraîne l'engouement des praticiens [134]. Les plus disposés à prendre des risques vont ainsi lancer la diffusion de l'innovation [133, 135]. Wilson a suggéré que les technologies faciles à utiliser et applicables à un grand nombre de patients sont les plus facilement utilisées sans preuve de leur intérêt [133]. De plus, une fois un DM introduit dans les pratiques, il sera quasiment impossible d'empêcher une utilisation inappropriée [136].

Bien sûr, le rôle du financement des innovations technologiques pour leur diffusion joue un rôle important dans la décision d'utilisation [46]. Toutefois, la dimension financière n'est pas limitante, puisqu'il est courant d'observer au niveau national le référencement d'un DM par un nombre plus ou moins limité d'établissements. L'image de l'établissement et la volonté d'être le premier à développer la technique entrent également en jeu [137]. Les premiers utilisateurs vont entraîner les autres jusqu'aux derniers, initialement les plus sceptiques, qui céderont ainsi à la majorité [133].

La deuxième difficulté de l'ETM est la temporalité selon laquelle l'évaluation doit être réalisée. L'introduction dans la pratique d'un DM présentant un faible niveau de preuve peut entraîner des risques pour les patients : plusieurs années pourront passer avant de se rendre compte de son inefficacité [56, 133]. A l'inverse, si un nouveau DM n'est pas adopté par manque de preuve ou si son accès est différé dans le temps, cela pourrait être au détriment des patients dans le cas d'une innovation majeure. Cela pourrait même limiter le développement de futures innovations [138].

Se pose donc la question de quelles études cliniques réaliser et à quel moment du cycle de développement du DM ?

Au moment de la commercialisation d'un nouveau DM, les praticiens vont devoir apprendre à s'en servir : on parle de courbe d'apprentissage de la technique, qui peut être plus ou moins longue. Les résultats cliniques des études réalisées pendant cette période pourront s'avérer obsolètes, une fois les praticiens formés et aguerris à la technique [139].

De plus, un DM n'arrive pas toujours sur le marché sous sa forme mature : il va évoluer dans le temps et les changements réalisés vont impacter sur les résultats de son efficacité clinique [139]. En effet, les DM font l'objet d'évolutions incrémentales constantes et rapides : l'évolution des technologies mais également l'utilisation en routine conduisant les praticiens à proposer des modifications, vont conduire les fabricants à améliorer les produits [140].

Enfin, tôt dans la diffusion du DM, la population qui pourrait en bénéficier le plus n'est pas forcément clairement définie [139]. De plus, une fois le DM mis à leur disposition, les praticiens vont pouvoir être tentés de l'utiliser en dehors de l'indication initialement prévue. Dans ce cas, de nouvelles données cliniques seront nécessaires et l'évaluation du DM dans ces nouvelles conditions devra être réalisée.

L'accès au marquage CE et l'accès au remboursement nécessitent des données cliniques potentiellement différentes [138], et il n'existe pas de démarche formelle définissant le type d'études cliniques à mettre en œuvre pour permettre l'évaluation des DM, ou si elles doivent être réalisées avant ou après le marquage CE [51]. De plus, les exigences concernant les études cliniques devant être menées avant la mise sur le marché en Europe restent vagues [141].

Les payeurs souhaitent que les preuves cliniques de l'efficacité et de la sécurité des DM soient disponibles avant leur mise sur le marché, mais nous venons d'en voir la difficulté compte tenu de l'évolution des DM au cours de leur utilisation. D'après nos travaux, ce sont principalement des études non comparatives qui sont disponibles au moment de la commercialisation des DM. Leur évaluation devrait donc être itérative afin de prendre en compte ces particularités [51, 140].

Nous avons observé dans nos travaux le manque d'études cliniques randomisées, alors que le niveau de preuve des études cliniques impacte sur les décisions des instances locales ou nationales. En effet, une enquête a montré que les décideurs accordent toujours plus d'importance aux études randomisées [47].

Le DM présente des caractéristiques spécifiques qui entraînent des difficultés méthodologiques pour réaliser ces études. Malgré ces difficultés, la réalisation d'études cliniques randomisées pour évaluer un DM reste possible, notamment au moyen d'essais pragmatiques. Toutefois, certaines situations ne semblent pas adaptées à cette méthodologie, pour des raisons éthiques ou pratiques [142].

Une fois le DM mis sur le marché, la randomisation n'est généralement plus acceptée par les médecins, mais également par les patients qui souhaitent avoir accès à l'innovation et souhaitent être impliqués dans la décision concernant leur prise en charge. Une ECR doit être basée sur le principe d'une balance bénéfice-risque acceptable pour le patient : il ne doit pas y avoir de perte de chance en participant à l'étude. Toutefois, le praticien pourra avoir une préférence pour la stratégie innovante (sur la base des données cliniques déjà disponibles) et il lui sera alors difficile de randomiser les patients [142].

Une modification des standards méthodologiques pourrait être envisagée. Les ECR sont considérées comme la méthode optimale pour générer des preuves scientifiques. Toutefois, des études non randomisées à groupes parallèles, interventionnelles ou observationnelles, sont envisageables pour la production de données cliniques de qualité [143, 144].

Encadré 3 : Résumé de la première partie

Quelles études cliniques sont réalisées pour l'évaluation des dispositifs médicaux ?

Principaux résultats :

- Nous avons objectivé que certains DM implantables sont mis sur le marché et diffusés en France sans avoir fait l'objet au préalable d'une étude clinique :
 - En 2008, 5 avis sur 102 avaient été rendus par la CNEDiMITS alors qu'aucune donnée clinique n'avait été présentée dans le dossier de demande d'inscription sur la LPPR d'un DMI.
- Quand elles sont réalisées, les études cliniques réalisées au moment de la commercialisation des DM sont principalement des séries non comparatives, qui présentent un niveau de preuve faible :
 - En 2004, au moment de la mise sur le marché du laser GreenLigth™ PV®, seules quelques séries de cas avaient été publiées ;
 - L'analyse des avis rendus par la CNEDiMITS en 2008 a montré que parmi 45 nouvelles demandes d'inscription sur la LPPR d'un DMI, 24 (53,3%) étaient supportées par des études non comparatives. Le délai médian de la demande était de 5 ans après le marquage CE, laissant penser que les résultats d'une étude auraient pu être disponibles dans ce laps de temps.
- Un DM innovant est souvent diffusé alors que sa place dans la stratégie de prise en charge des patients n'a pas été évaluée par une étude de haut niveau de preuve :
 - Le 1^{er} essai clinique randomisé visant à évaluer le laser GreenLight™ a été publié 2 ans après sa commercialisation, et présentait des résultats cliniques en post-opérateur immédiat ;
 - En France, le 1^{er} essai clinique randomisé évaluant le laser GreenLight™ a été réalisé entre 2009 et 2011, et publié en 2012, alors que le DM était déjà commercialisé depuis 8 ans et disponible dans les établissements de santé ;
 - En 2008, moins de la moitié des demandes d'inscription d'un DMI sur la LPPR était supportée par une étude clinique randomisée ou une méta-analyse.

Communication orale :

- H. Fassi-Fehri, **L. Huot**, A. Bensouda, B-M. Dinia, L. Poissonnier, M. Colombel, L. Badet, X. Martin, A. Gelet. Evaluation médico-économique du traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate par laser Greenlight®. 102ème Congrès français d'urologie, Paris, 19-22 novembre 2008.

Communications affichées :

- **L. Huot**, E Decullier, K Maes-Beny, F Chapuis. Importance des données cliniques dans l'évaluation scientifique des dispositifs médicaux en vue de leur remboursement. Congrès de la Société Française de Santé Publique, Lille, 2-4 novembre 2011.
- F Ranchon, **L. Huot**, H Fassi-Fehri, A Gelet, F Chapuis, G Aulagner. Etude du surcoût du traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate par vaporisation photo-sélective. 18èmes Journées EURO PHARMAT, Bordeaux, 14-16 octobre 2008.

Publication :

- **L. Huot**, E Decullier, K Maes-Beny, FR Chapuis. Medical device assessment: scientific evidence examined by the French National Agency for Health – a descriptive study. BMC Public Health 2012;12(1):585

D'autres plans expérimentaux sont développés, notamment en chirurgie, pour faciliter la randomisation ou comme alternative à l'étude randomisée [145]. Nous pouvons citer par exemple : les études randomisées selon les centres experts [146] ; la randomisation de Zelen [147] ; les *traker studies* [148] ; les plans séquentiels en 1 ou plusieurs étapes, tels que le plan de Fleming [149] ; les méthodes bayésiennes [150] ; les schémas adaptatifs [151]... Ces types d'étude sont parfois issus des méthodes utilisées en sciences sociales ou en cancérologie, où des problématiques similaires sont rencontrées (notamment l'absence de volontaires sains et les populations cibles faibles).

Un autre moyen serait de revoir les standards statistiques comme par exemple accepter un « petit p » supérieur à 0,05 ou utiliser des critères de jugement composites [9].

Les industriels reconnaissent la place et le rôle du remboursement du DM dans leur stratégie marketing. Toutefois, ils pensent qu'augmenter le niveau de preuve des études cliniques qu'ils mettent en œuvre va engendrer un obstacle financier et un délai avant la mise sur le marché qui vont impacter sur leurs budgets [152].

Il serait nécessaire de mettre en place une interaction forte entre les différentes parties prenantes, telles que les instances nationales, autorités de santé, et fabricants, de sorte que des solutions soient identifiées et testées en coopération [7, 140]. Les cliniciens et académiques devraient également être impliqués dans ces discussions [51].

Dans tous les cas, l'évaluation clinique des DM est nécessaire pour s'assurer que la sécurité des patients n'est pas mise en jeu, que l'efficacité des techniques de prise en charge apporte un bénéfice pour les patients, et pour vérifier la place relative des différentes stratégies de prise en charge. Pour ce faire, la production de données cliniques est indispensable.

Nous avons considéré deux pistes potentielles d'amélioration : la première, présentée dans la deuxième partie de ce travail, est l'accompagnement des industriels du DM pour la réalisation d'études cliniques qui permettraient de répondre aux attentes des décideurs ; la seconde, présentée dans la troisième partie de ce travail, est la production de données cliniques post-commercialisation pour compléter l'évaluation et ainsi améliorer le niveau de preuve disponible.

PARTIE II :

Une action pour faciliter la réalisation des études cliniques évaluant les Dispositifs Médicaux

1 Introduction : une action originale en Rhône-Alpes

Les établissements de santé comme la Haute Autorité de Santé sont confrontés au manque de données disponibles pour évaluer le bénéfice clinique des dispositifs médicaux : les dossiers présentés par les industriels sont donc insuffisants pour traduire le service attendu ou rendu comme l'amélioration du service attendu ou rendu de leur DM. Les études cliniques permettant d'évaluer les produits de santé doivent être réalisées par les industriels, et il est légitime de se demander pourquoi elles ne sont que peu mises en œuvre dans le secteur du DM, alors que c'est la règle dans le domaine du médicament.

L'une des causes de l'absence d'études cliniques dans le champ du DM est « historique ». Jusqu'à la plus récente Directive réglementaire, dont l'application date de mars 2010, la réalisation d'études cliniques n'était pas systématiquement requise pour l'obtention du marquage CE. La nécessité de produire une preuve clinique pour l'accès au financement par l'Assurance Maladie est également récente, la réforme des mesures relatives aux DM à usage individuel et la création de la CEPP datant de 2000 [153]. Ainsi, il y a une absence de culture de l'évaluation clinique dans le monde du DM, renforcée par les pratiques médicales et plus particulièrement chirurgicales dans le cas du DM implantable [62], où la diffusion de nouvelles techniques avant leur pleine évaluation semble courante.

Un second facteur repose sur la nature du tissu industriel du DM, composé principalement par des petites et moyennes entreprises (PME) : en France, 94% des entreprises du secteur sont des PME [5]. Se rencontrent également des microstructures de type « start-up » créées spécifiquement pour le développement d'un nouveau DM. Une enquête réalisée en 2002 par le Ministère de l'Industrie a montré que, dans les 3 années précédentes, 80% des entreprises ayant un chiffre d'affaires supérieur à 500 millions de francs en 1999 avaient réalisé au moins une étude clinique, tandis que moins de 40% des entreprises au chiffre d'affaires de moins de 20 millions de francs en 1999 en avaient réalisé au moins une [154]. La réalisation d'une étude clinique est coûteuse, et représente un enjeu financier qui peut être difficile à lever pour une petite structure [155].

Tableau 16 : Calendrier prévisionnel et étapes du déroulement de l'action collective menée en Rhône-Alpes

<i>Phase</i>	<i>Calendrier</i>	<i>Action</i>	<i>Nombre d'entreprises pressenties*</i>
1	1 ^{er} Décembre 2006	Identification des entreprises intéressées par l'évaluation clinique et médico-économique Recensement et enquête des besoins des entreprises.	20
2	24 et 25 Janvier 2007	Diagnostic stratégique de l'évaluation clinique et médico-économique Des spécialistes de l'évaluation aideront les sociétés à répondre aux questions portant sur l'évaluation et le remboursement des DM, et leur achat par les hôpitaux.	12
3	6 Mars 2007	Sélection des projets d'évaluation clinique et/ou médico-économique d'un DM Examen et sélection des projets des entreprises candidates, qui auront été constitués suite à une demi-journée d'accompagnement par OSEO.	10
4	A partir de Mars 2007	Rédaction de protocoles d'évaluation clinique et/ou médico-économique de DM, et mise en œuvre des études Accompagnement par une équipe spécialisée en méthodologie de la recherche clinique.	5 à 10
5	A partir de l'automne 2007	Mise en œuvre des études Accompagnement par une équipe spécialisée en méthodologie de la recherche clinique.	5 à 10
6	A partir de l'automne 2008	Mise en forme des données obtenues lors de l'étude et ingénierie de dossier Rédaction des rapports d'études et aide à la rédaction de dossiers de remboursement et/ou publication dans des revues scientifiques.	5 à 10
7	Décembre 2008	Séminaire de retour aux entreprises Bilan de l'action collective destiné aux entreprises sous la forme d'un séminaire d'une demi-journée, et présentation d'un guide méthodologique.	20

* Indicateur de suivi des étapes de l'action collective

Partant de ces constats, différents acteurs interagissant avec ce secteur recherchent les moyens qui permettraient d'améliorer le niveau d'évaluation clinique des DM. Hormis l'accès à des financements dédiés pour l'évaluation clinique, un des axes serait le développement de la culture de l'évaluation dans les entreprises passant soit par le développement de nouvelles compétences en interne, soit par la recherche de ces compétences spécifiques à l'extérieur de la structure [5, 154].

Les Hospices Civils de Lyon (HCL) avaient engagé une activité d'évaluation des DM stériles innovants dans le cadre de la COMEDIMS. En 2006, les HCL se sont rapprochés de différents organismes de la région Rhône-Alpes impliqués auprès des entreprises du DM, pour mettre en place une « action collective » pilote dans le but de former et accompagner les entreprises fabriquant des DM au montage d'un dossier d'évaluation clinique de leurs produits. Cette action a été co-financée par les HCL, porteur de l'action, la Direction Régionale de l'Industrie de la Recherche et de l'Environnement (DRIRE, devenue depuis la Direction Régionale des Entreprises, de la Concurrence, de la Consommation, du Travail et de l'Emploi Rhône-Alpes [DIRECCTE]) et le Conseil Régional Rhône-Alpes. L'action a été développée en lien avec l'Agence Rhône-Alpes pour le développement des Technologies médicales et des Biotechnologies (ARTEB, devenue depuis l'Agence Régionale du Développement et de l'Innovation Rhône-Alpes santé [ARDI]) et OSEO (organisme publique financière et de soutien à l'innovation pour les PME).

Des représentants des différentes institutions à l'origine de l'action ont constitué son Comité de Pilotage. Les présidents successifs de la CEPP puis CNEDiMITS et les responsables du service d'évaluation des DM de la HAS ont participé aux réunions du Comité de pilotage en tant qu'observateurs. Nous avons assuré la coordination de l'action avec le Professeur Chapuis, responsable de l'unité de recherche clinique du pôle Information Médicale Evaluation Recherche des HCL. Nous étions en charge du suivi des entreprises participantes, de l'organisation des réunions du Comité de Pilotage, et du suivi de chaque étape de l'action. D'autre part, l'unité de recherche clinique a été la structure opérationnelle de l'aide méthodologique et réglementaire pour l'accompagnement des entreprises à la mise en œuvre de leur projet d'étude clinique. Le calendrier initial et les étapes prévisionnelles de l'action ont été définis *a priori* pour une durée de 2 ans et un nombre pressenti de 10 entreprises à accompagner (Tableau 16).

Nous rapportons les résultats de cette action, qui s'est déroulée entre décembre 2006 et avril 2010. Dans une première section, nous présenterons les résultats d'une enquête réalisée au moment du lancement de l'action pour recenser les pratiques des entreprises ciblées en matière d'évaluation clinique de leurs DM et leurs besoins. Nous présenterons ensuite les résultats globaux de l'action, en termes de projets accompagnés, protocoles rédigés et études cliniques mises en œuvre. Enfin, dans une troisième section, nous décrirons les protocoles de recherche clinique rédigés dans le cadre de cette action, au regard du référentiel décrit par la HAS pour la démonstration du bénéfice clinique d'un DM, et analyserons les difficultés méthodologiques rencontrées.

Encadré 4 : Questionnaire destiné à analyser les besoins des industriels en matière d'évaluation des dispositifs médicaux

Question n°1 : Lorsque votre entreprise développe un DM, quel est généralement son devenir ? (plusieurs choix possibles) <ul style="list-style-type: none">- Utilisation à l'hôpital- Utilisation en ambulatoire- Inscription sur la LPPR
Question n°2 : Pour la commercialisation de vos DM, quel(s) types d'étude de recherche ou de validation mettez-vous en place ? <i>(plusieurs choix possibles)</i> <ul style="list-style-type: none">- Etudes techniques- Etudes de recherche clinique, interventionnelle ou comparative- Registres de patients- Etudes médico-économiques- Autres <i>(précision demandée)</i>
Question n°3 : Avez-vous un projet précis de mise en place d'une étude de recherche clinique ou médico-économique pour évaluer un DM, <ul style="list-style-type: none">- Déjà commercialisé <i>(oui/non)</i>- En attente de commercialisation <i>(oui/non)</i>
Question n°4 : Pour réaliser ce type d'évaluation, votre entreprise possède un service dédié aux études cliniques <i>(oui/non)</i>
Question n°5 : Votre entreprise nécessite-elle une aide en matière de <i>(plusieurs choix possibles)</i> <ul style="list-style-type: none">- Législation française et européenne des DM- Rédaction de protocoles cliniques ou médico-économiques- Réalisation d'études cliniques ou médico-économiques- Ingénierie de dossiers d'autorisation et commercialisation des DM
Question n°6 : Avez-vous d'autres remarques ou attentes concernant l'évaluation de vos DM ?
Question n°7 : Quels sujets souhaiteriez-vous voir abordés lors de la formation ?

2 Pratiques et besoins ressentis par les entreprises de la région Rhône-Alpes

2.1 Objectifs

La première étape de l'action collective consistait à identifier les entreprises de la région Rhône-Alpes intéressées par l'évaluation clinique des DM et susceptibles d'être candidates à un accompagnement méthodologique et réglementaire pour la mise en place d'une étude.

Dans ce contexte, nous avons souhaité réaliser une enquête sur les pratiques et les attentes des entreprises en matière de méthodologie et de réglementation de l'évaluation clinique de leurs produits.

2.2 Méthode

Un courrier a été adressé à l'ensemble des entreprises de la région Rhône-Alpes impliquées dans le secteur des DM. Les entreprises ciblées étaient les adhérents de l'ARTEB. Le courrier informait les entreprises de la mise en place de l'action collective et les invitait à participer à deux journées de formation. Le courrier a été envoyé le 1^{er} décembre 2006 par voie postale et par voie électronique au correspondant identifié sur le fichier des adhérents, sans relance.

Un questionnaire était joint au courrier ; il était composé de 5 questions fermées et 2 questions ouvertes (encadré 4). L'inscription aux journées de formation était réalisée par retour du questionnaire complété aux organisateurs.

Les réponses au questionnaire ont fait l'objet d'une analyse descriptive (effectif et pourcentage).

Cette enquête, en particulier les réponses à la dernière question, devait permettre d'adapter le contenu du programme des journées de formation, deuxième étape de l'action collective. La satisfaction des entreprises ayant participé à ces journées a été également mesurée.

Concernant la satisfaction, Nous avons plus particulièrement analysé les réponses aux questions suivantes :

- Etes-vous globalement satisfait de la formation que vous venez de suivre ? (*pas du tout / pas assez / moyennement / suffisamment / totalement*)
- Avez-vous acquis de nouvelles connaissances ? (*pas du tout / pas assez / moyennement / suffisamment / totalement*)
- Repartez-vous avec suffisamment d'éléments concrets utilisables pour votre activité ? (*pas du tout / pas assez / moyennement / suffisamment / totalement*)
- Thèmes traités :
 - o Les 3 plus appréciés ?
 - o Auriez-vous souhaité voir figurer d'autres thèmes ?
- Quels sont les points forts / points faible de cette formation ? (*analyse des commentaires libres*)

2.3 Résultats

2.3.1 Résultats de l'enquête

Plus de 280 entreprises ont été contactées, parmi lesquelles 40 ont complété et retourné le questionnaire. Il s'agissait pour la plupart de PME (n=34, 85%).

DM concernés

Lorsque les entreprises étaient interrogées sur le secteur concerné par le (les) DM qu'elles développaient, elles mentionnaient principalement des DM destinés à un usage hospitalier (n=36, 90%), et dans 8 cas un usage ambulatoire (20%). Dans 21 cas, l'entreprise avait pour objectif d'obtenir une inscription sur la Liste des Produits et Prestations remboursables (53%). Les DM concernés par un projet d'évaluation pouvaient être soit déjà commercialisés (n=22, 55%) soit en attente de commercialisation (n=28, 70%).

Pratiques en matière d'études cliniques

Les entreprises déclaraient réaliser des études techniques dans 38 cas (95%), des études de recherche clinique dans 21 cas (53%), des registres de patients dans 11 cas (28%) et des études médico-économiques dans 10 cas (25%).

Attentes et besoins

Seules 11 entreprises (28%) possédaient un service en interne dédié à l'évaluation clinique. Une aide pour la rédaction de protocoles de recherche clinique était attendue dans 35 cas (88%) et une aide pour la réalisation pratique des investigations cliniques dans 36 cas (90%). Une aide pour la législation concernait 20 réponses (50%) et une aide pour la réalisation du dossier d'autorisation 24 réponses (60%).

L'analyse des commentaires libres a montré deux grandes catégories de besoins : des formations sur la méthodologie, la réglementation et la logistique des études cliniques d'une part ; et des informations quant aux exigences de la CEPP et du Comité d'Evaluation des Produits de Santé en matière de dossier à présenter pour obtenir le remboursement des DM d'autre part.

2.3.2 Journées de formation

Sur les 40 entreprises ayant répondu au questionnaire de recensement des besoins, 30 ont confirmé leur inscription aux journées de formation, qui ont eu lieu en janvier 2007.

Les objectifs de ces journées étaient de présenter les outils de l'évaluation clinique et médico-économique des DM et offrir une plateforme d'échanges entre les acteurs. Différents sujets ont fait l'objet de la formation : le contexte réglementaire des études cliniques et les méthodologies disponibles ; le contexte hospitalier et les attentes des décideurs en matière de référencement des DM en établissement de soins ; les attentes de la CEPP en termes d'évaluation des DM en vue de leur prise en charge par l'Assurance Maladie. Ces interventions devaient répondre aux attentes exprimées par les entreprises dans l'enquête préalablement réalisée.

Vingt-sept questionnaires de satisfaction ont été complétés à l'issue des journées. Globalement, 89% des participants étaient satisfaits par la formation proposée (suffisamment : 63%, totalement : 26%).

Parmi les points positifs, les participants ont été sensibles à l'effort de compréhension de la part des différentes instances, face aux problématiques des entreprises. Ils ont mentionné la qualité de la formation et des intervenants, ainsi qu'une bonne pédagogie. Enfin, la capacité de dialogue et d'échange avec les différents intervenants a été rendue possible.

Les thèmes les plus appréciés étaient (par ordre de préférence) : les méthodes d'évaluation clinique des DM (41%) ; le point de vue de la HAS et la CEPP (37%) ; la réglementation en recherche biomédicale (22%).

Il ressortait de l'analyse des questionnaires que les participants auraient voulu entrer davantage dans les détails de la méthodologie des études cliniques du DM, avec des illustrations venant compléter la théorie. Ainsi, 37% des participants ont estimé n'avoir eu que moyennement ou pas assez d'éléments concrets utilisables pour leur activité. Toutefois, seuls 7% des participants pensaient n'avoir pas assez acquis de connaissances nouvelles.

Le niveau de connaissance initiale des entreprises participantes était hétérogène, ce qui pouvait expliquer que certains auraient voulu aller plus loin dans la connaissance des outils pour développer une étude clinique répondant spécifiquement à la problématique de leur DM. Ceci était l'objet de l'accompagnement proposé dans les étapes suivantes de l'action collective.

3 Accompagnement des entreprises dans leur projet d'évaluation clinique d'un dispositif médical

3.1 Objectifs

L'accompagnement des entreprises dans le cadre de l'action collective avait pour objectif de formaliser la mise en œuvre de projets d'études pour l'évaluation du bénéfice clinique d'un DM. Il s'agissait d'une aide méthodologique et réglementaire, dans l'objectif de permettre la rédaction d'un protocole de recherche clinique puis la mise en place de l'étude.

3.2 Méthode

A l'issue des journées de formation, un appel à candidature a été réalisé auprès des entreprises ayant pour objectif de mettre en place une étude clinique pour l'évaluation d'un de leur DM et souhaitant un accompagnement pour ce projet.

La décision d'accompagner ou non chaque entreprise candidate a été prise par le Comité de Pilotage après audition des entreprises. Préalablement à cette audition, chaque entreprise a été rencontrée par le centre de coordination pour l'aider à préparer la présentation de son projet.

Les critères d'éligibilité pour participer étaient la localisation de l'entreprise en région Rhône-Alpes et le statut de PME. Le dossier financier de l'entreprise a été examiné (solidité financière et possibilité de bénéficier des programmes de soutien financier public proposés par OSEO).

La sélection d'un projet était basée sur son intérêt scientifique, sa faisabilité, et les résultats attendus pour le patient. La nature et la classe du DM sujet à évaluation n'entraient pas dans les critères de sélection.

Tableau 17 : Nature des dispositifs médicaux concernés par un projet d'étude clinique accompagné dans le cadre de l'action collective Rhône-Alpes (de mars 2007 à mars 2010)

Nature du DM*	Spécialité médicale	Indication
Diagnostic <i>in vitro</i>	Hématologie	Leucémies
Equipement	Chirurgie vasculaire	Varices (2 projets)
	Neurologie	Malaises
	Oto-rhino-laryngologie	Otites chroniques
	Cancérologie	Tumeurs solides
Implantable	Chirurgie digestive	Hernies inguinales
	Chirurgie orthopédique	Pertes osseuses
	Chirurgie orthopédique / Neurochirurgie	Douleurs lombaires invalidantes
	Chirurgie digestive	Adhérences
	Chirurgie orthopédique	Fractures du fémur
	Chirurgie digestive	Obésité
	Urologie	Incontinence urinaire
Logiciel	Dermatologie	Mélanomes
Procédé de stérilisation	Cardiologie	Troubles du rythme
Usage individuel non stérile de classe I	Médecine générale	Poly-pathologies
	Rééducation fonctionnelle	Entorses

* DM : dispositif médical

3.3 Résultats

Dix-sept projets ont été retenus pour être accompagnés parmi les 20 entreprises candidates. Le Comité de Pilotage a décidé de scinder les projets retenus en deux groupes : 6 projets matures et/ou innovants devaient être accompagnés en priorité, et les 11 autres projets ont bénéficié d'un accompagnement différé dans le temps (projets à consolider, DM en cours de développement, projets moins innovants). Les DM concernés sont présentés dans le Tableau 17. Les étapes d'accompagnement des entreprises ont duré 3 ans, de mars 2007 à mars 2010.

3.3.1 Rédaction des protocoles de recherche clinique

Huit protocoles de recherche clinique ont été rédigés et étaient prêts pour la soumission aux Autorités Compétentes (Comité de Protection des Personnes [CPP] et/ou AFSSaPS) en vue de l'autorisation de l'étude. Dans deux cas, la rédaction du protocole de recherche clinique a été initiée mais non menée à son terme. Le délai médian pour obtenir un protocole de recherche clinique finalisé a été de 9 mois.

Pour sept projets, au moins une séance de travail a eu lieu pour discuter des aspects méthodologiques et réglementaires, sans que la rédaction du protocole ait débuté. Les raisons en étaient diverses. Dans un cas, la diffusion du DM était trop avancée pour permettre la faisabilité de l'étude (difficulté pour trouver la population à étudier et choisir un comparateur). Dans trois cas, le DM était toujours en cours de développement, différant le délai de mise en place d'une étude clinique. Dans deux cas, le coût prévisionnel de réalisation de l'étude, selon les premiers éléments méthodologiques, était trop important au regard du bénéfice financier attendu par l'entreprise. Dans un cas, une restructuration interne de l'entreprise a empêché la poursuite du projet.

3.3.2 Mise en place des études cliniques

Parmi les huit protocoles rédigés, quatre ont conduit à la mise en place d'une étude clinique. Deux études relevaient du champ de la recherche biomédicale et les entreprises ont souhaité que la promotion de l'étude soit assurée par un Centre Hospitalo-Universitaire. Les deux autres études relevaient pour l'une du champ des recherches visant à évaluer les soins courants et pour l'autre des recherches non interventionnelles ; les entreprises en ont assuré la gestion, avec un accompagnement du centre de coordination de l'action pour réaliser les démarches réglementaires.

Tableau 18 : Devenir des projets d'études cliniques pour l'évaluation d'un dispositif médical (17 entreprises accompagnées dans le cadre de l'action collective Rhône-Alpes)

	N	Protocole élaboré (n)	Etude mise en place (n)
Structure de l'entreprise			
Micro	10	4	4
Petite	4	2	0
Moyenne	3	2	0
Eligibilité financière*			
Oui	8	5	4
Dossier à valider	6	3	0
Non	3	0	0
Décision scientifique			
Accompagnement immédiat	6	5	3
Accompagnement différé	11	3	1
Degré de nouveauté du DM†			
Innovation majeure	1	0	0
Innovation (dispositif innovant)	4	3	2
Nouveauté substantielle	3	2	2
Nouveauté modérée	5	2	0
Nouveauté inexistante ou mineure	4	1	0
Marquage CE au début de l'action‡			
Oui	10	5	1
Non	6	3	3
Investigateur principal identifié			
Oui	13	7	4
Non	4	1	0
Personnel dédié à l'évaluation clinique			
Oui	6	2	0
Non	11	6	4

* Données disponibles lors de la sélection des projets

† DM : dispositif médical ; degré de nouveauté classé d'après la grille de l'AFSSaPS [156]

‡ Un projet concernait un procédé de stérilisation de dispositifs médicaux

Dans deux cas, l'étude n'a pas pu être mise en place car l'investigateur principal initialement pressenti n'a finalement pas accepté de porter le projet. Dans les deux autres cas, l'entreprise n'a pas souhaité mettre en place l'étude pour des raisons financières, le coût de réalisation étant trop important au regard du bénéfice escompté.

3.3.3 Analyse des critères de succès des projets

Nous avons croisé les résultats en termes de rédaction du protocole de recherche clinique et de mise en place des études, en fonction : des caractéristiques de l'entreprise (type de structure, éligibilité financière, personnel dédié à l'évaluation clinique) ; de la décision scientifique (accompagnement immédiat ou différé) ; des caractéristiques du DM (degré de nouveauté selon la grille de l'AFSSaPS et existence du marquage CE au début de l'action) ; de l'identification d'un investigateur principal dès le début de l'action. Ces résultats sont présentés dans le Tableau 18.

Les projets pour lesquels un accompagnement prioritaire avait été décidé ont abouti dans cinq cas sur six à la rédaction d'un protocole de recherche clinique, et pour 3 à la mise en place d'une étude. Les études mises en place concernaient des DM que nous avons qualifiés d'innovation ou nouveauté substantielle, et trois n'étaient pas marqués CE au début de l'action. Un investigateur principal était identifié dès le début du projet. Le développement du DM était issu d'un travail collaboratif avec un clinicien partenaire ou une équipe de recherche académique, impliqué dans le projet. Les entreprises concernées étaient des micro-entreprises, qui pouvaient bénéficier des programmes d'aide financière spécifiques, sans personnel dédié à la recherche clinique.

L'action collective devait durer initialement deux ans, mais devant les délais de rédaction des protocoles de recherche clinique, elle a été prolongée jusqu'en mars 2010. A son terme, une étude clinique avait inclus tous les patients prévus par le protocole.

Encadré 5 : Construction d'une étude pour la démonstration du bénéfice clinique d'un dispositif médical

Généralités : Réaliser une démarche systématique et s'appuyer sur les différentes études de faisabilité et de mise au point.
Type d'essai : Essai contrôlé randomisé. Il doit également être pertinent cliniquement. Si les spécificités du DM ne permettent pas que l'essai soit contrôlé randomisé, il faudra expliquer les options choisies pour lesquelles les interprétations tiendront compte des biais éventuels.
Objectif principal : Unique et défini avant l'élaboration du protocole.
Critère de jugement principal : Unique, en conformité à l'objectif principal de l'étude. Le critère de jugement principal doit être clinique (à chaque fois que cela est possible), pertinent et validé. Un critère intermédiaire est validé si la littérature fournit la preuve de la corrélation étroite entre ce dernier et un critère clinique robuste. Les caractéristiques des critères de jugement pouvant être utilisés dans les différents essais, se résument de la façon suivante : <ul style="list-style-type: none">• Réduction de la mortalité à court, moyen ou long terme ;• Réduction ou amélioration de la morbidité : infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, cicatrisation, etc. ;• Amélioration du handicap ;• Réduction des complications ou évènements indésirables de la technique ou de l'acte opératoire : nombre de séjours, infections, hémorragies, ré-interventions, etc. ;• Impact sur l'organisation des soins : réduction de la durée de séjour, diminution de la consommation des produits de santé ou diminution du nombre d'actes, etc.
Critères d'inclusion et de non-inclusion : précision des formes cliniques de la pathologie et des caractéristiques des patients : âge, sexe et comorbidités
Choix du traitement de contrôle : stratégie de référence, reposant sur des données de la littérature solides, ou, en l'absence de preuves scientifiques valables, définie comme celle utilisée en routine après avis d'experts.
Choix des centres investigateurs : essais préférentiellement multicentrique. Les équipes susceptibles de participer doivent maîtriser la technique d'implantation ou l'intervention chirurgicale
Calcul du nombre de sujets nécessaires : estimation <i>a priori</i> du nombre de patients à inclure, basé sur l'importance de l'effet thérapeutique et la prévalence de l'événement recherché.
Gestion des écarts au protocole et des valeurs manquantes : conception du plan expérimental de façon à limiter les perdus de vue ou les abandons de traitement.

D'après le Guide pratique « Parcours du Dispositif Médical » de la HAS [32]

4 Analyse des difficultés méthodologiques pour l'évaluation clinique des dispositifs médicaux

4.1 Objectifs

L'action collective avait pour objectif d'accompagner des PME, en particulier sur le versant méthodologique du montage d'une étude clinique. La méthodologie d'une étude résulte de choix permettant d'aller de « l'idéal » c'est-à-dire l'étude parfaite, de la meilleure qualité et du meilleur niveau de preuve, à une étude du meilleur niveau de preuve possible au regard de sa faisabilité. Ces choix sont souvent issus d'un consensus entre les différents intervenants (méthodologistes, cliniciens, et entreprise-financeur).

Nous avons confronté les protocoles de recherche rédigés aux exigences de la HAS en matière de données cliniques à présenter pour montrer le bénéfice clinique d'un DM, et nous avons décrit les écarts observés et les difficultés méthodologiques rencontrées.

4.2 Méthode

La HAS a publié en décembre 2009 un guide pratique décrivant le « Parcours du Dispositif Médical » [32]. Les exigences méthodologiques des études pour la démonstration du bénéfice clinique y sont décrites. Nous avons résumé ces éléments méthodologiques dans l'encadré 5.

La rédaction des protocoles a été réalisée selon une démarche systématique, et nous avons appliqué les grands principes méthodologiques qui consistent à identifier la question de recherche et l'hypothèse de travail, permettant ainsi de formuler l'objectif principal de l'étude. Les critères d'inclusion et non inclusion étaient définis en lien avec les cliniciens. Le calcul du nombre de sujets nécessaires et la gestion des écarts au protocole et valeurs manquantes étaient décrits dans la section du protocole relative aux statistiques.

Dans le cadre de notre travail, nous avons choisi d'analyser les items suivants, qui correspondent à ceux pour lesquels différents choix sont généralement possibles au moment de la conception d'une étude, mais également aux critères de qualité d'une étude :

- Type d'essai ;
- Critère de jugement principal ;
- Choix du traitement contrôle ;
- Choix des centres investigateurs.

Parmi les huit protocoles rédigés dans le cadre de l'action collective, nous avons exclu de l'analyse deux protocoles portant sur l'évaluation d'un dispositif à visée diagnostique. En effet, l'évaluation des tests diagnostiques peut être réalisée par le biais d'études observationnelles conçues pour mesurer leurs sensibilité et spécificité [157].

L'analyse des protocoles a été réalisée en avril 2012, permettant ainsi un recul par rapport au moment où la rédaction des protocoles a eu lieu (finalisation du premier en novembre 2007 et du dernier en mars 2010).

Par souci de confidentialité, les DM étudiés seront identifiés par un numéro dans la suite du document.

4.3 Résultats

4.3.1 DM#1

Principaux éléments du protocole

L'objectif principal était de montrer la supériorité (meilleure efficacité) du DM#1 par rapport à une colle biologique (médicament dérivé du sang) en termes de diminution du taux de séromes persistants 12 mois après intervention chirurgicale pour la prise en charge d'une hernie inguinale par technique coelioscopique (*Totally Extra Peritoneal* ou *Trans Abdominal Pre-Peritoneal*), pour la fixation d'une prothèse de type Mesh. Le critère de jugement principal choisi était la survenue d'un sérome mesuré à l'échographie à 12 mois post-intervention (critère intermédiaire). Le design de l'étude était un essai clinique randomisé, en ouvert, multicentrique (7 centres français participants).

Analyse des écarts et difficultés méthodologiques

La principale difficulté a été le choix du critère de jugement principal.

Le bénéfice du DM évalué est difficilement objectivable dans la mesure où le DM est utilisé pour fixer la prothèse Mesh, qui elle-même va influencer sur les résultats cliniques de l'intervention chirurgicale. Les résultats cliniques de la chirurgie sont objectivés par le taux de récurrence. Les complications de la chirurgie coelioscopique sont les douleurs aiguës puis chroniques, et la survenue de séromes. Un sérome peut être défini comme l'accumulation de liquide sérosanguin dans un tissu, un organe ou une cavité du corps après l'opération. En chirurgie herniaire, le problème principal associé à la formation d'un sérome est la perception par les patients d'une hernie récurrente ou persistante, qui va les amener à consulter leur médecin. Ces complications (douleurs et séromes) sont principalement liées à l'utilisation de la prothèse Mesh (systématique en technique coelioscopique) [158].

La prothèse peut être fixée au moyen de sutures, d'agrafes, ou de colle biologique. Des essais cliniques randomisés ont comparé l'utilisation de sutures *versus* colle, et tendent à montrer que le moyen de fixer la prothèse n'influçait pas le résultat clinique en termes de récidence. D'autres études suggèrent que l'utilisation de colle permettrait de diminuer la douleur aigue post-opératoire par rapport aux sutures et agrafes, mais avec un taux de séromes plus important par rapport aux agrafes. Par ailleurs, la composition du DM évalué faisait penser qu'elle permettrait un taux de séromes voisin de celui obtenu par les agrafes.

Compte tenu de ces éléments, plusieurs possibilités étaient disponibles pour évaluer le DM :

- choisir comme comparateur les agrafes, auquel cas le critère de jugement serait la réduction de la douleur aigue ou chronique ;
- choisir comme comparateur la colle biologique, auquel cas le critère de jugement serait la réduction des séromes.

C'est cette dernière option qui a été retenue, basée donc sur un critère de jugement mesurant une complication post-chirurgicale à moyen terme (un an après l'intervention), par imagerie.

Quel que soit le comparateur choisi, il aurait été possible de choisir comme critère de jugement clinique la récidence ou la reprise de la prothèse à moyen terme (au minimum un an de suivi post-chirurgie), selon une hypothèse de non infériorité entre les deux stratégies.

4.3.2 DM#2

Principaux éléments du protocole

L'objectif principal était de montrer l'efficacité du DM#2 pour le traitement initial de varices (présence d'un reflux à la jonction saphéno-fémorale et territoire veineux n'ayant jamais été opéré), par mesure de l'oblitération de la veine en écho-Doppler à 6 mois post-intervention. Le critère de jugement principal était l'oblitération de la veine, mesuré par l'absence de signal écho-Doppler dans la lumière de la veine, 6 mois après l'intervention (critère intermédiaire). Il s'agissait d'une étude prospective non contrôlée multicentrique (4 centres en France).

Analyse des écarts et difficultés méthodologiques

Cette étude ne répond pas aux exigences de la HAS en matière de type d'essai. Il aurait été possible de réaliser un essai clinique randomisé, comparant le DM évalué avec une autre technique de traitement des varices.

Le comparateur aurait pu être la chirurgie par stripping, considérée comme le gold standard dans cette pathologie, ou une technique endovasculaire (laser ou ablation par radiofréquence), qui sont des techniques aujourd'hui largement utilisées.

Dans la mesure où peu de données étaient disponibles sur la technique (essais précliniques chez l'animal et une série de cas en cours dans un autre pays), l'entreprise n'a pas souhaité conduire un essai randomisé mais une étude de faisabilité non comparative. Cette étude était par ailleurs destinée à recueillir des données de sécurité afin de compléter le dossier de demande de marquage CE.

Le second item ne répondant pas aux exigences de la HAS concernait le choix du critère de jugement principal retenu. Le choix d'un critère de jugement clinique aurait été la récurrence des varices mesurée à 2 ou 5 ans après la chirurgie. Le choix d'un critère intermédiaire a été fait dans le contexte d'une étude de faisabilité, et donc non véritablement pour la démonstration du bénéfice clinique comme initialement prévu.

4.3.3 DM#3

Principaux éléments du protocole

L'objectif principal de l'étude était de montrer que l'évolution de l'état fonctionnel des patients opérés par technique utilisant le DM#3 est non inférieure à celle des patients opérés par technique d'arthrodèse, dans le cadre du traitement d'une pathologie lombaire dégénérative (hors scoliose). Le critère de jugement principal était la mesure de l'état fonctionnel à l'aide du questionnaire Oswestry, auto-administré en préopératoire et à 12 mois post-intervention. Il s'agissait d'une étude prospective, randomisée, en ouvert, multicentrique (5 centres répartis dans plusieurs pays).

Analyse des écarts et difficultés méthodologiques

Le protocole d'étude clinique proposé répondait aux exigences de la HAS. Le comparateur choisi était l'arthrodèse instrumentée, technique utilisant l'implantation de vis fixées dans les corps vertébraux et un système d'union (plaques ou tiges métalliques) solidarisées aux vis pour maintenir les vertèbres. Il s'agit du traitement de référence de l'ensemble des pathologies du rachis lombaire non améliorées par les traitements conservateurs.

Ce DM conduit à la fusion c'est-à-dire la repousse osseuse entre les deux vertèbres traitées, entraînant la perte de l'articulation. Cette technique va soulager la douleur mais empêcher la restauration de la fonction discale. Le DM#5 revendique une moindre atteinte de cette fonction, le choix du critère de jugement s'est donc porté sur un questionnaire validé et développé spécifiquement pour évaluer les capacités fonctionnelles du patient lombalgique.

4.3.4 DM#4

Principaux éléments du protocole

L'objectif principal de cette étude était de montrer que la récupération de l'audition (audiométrie tonale, qui permet le suivi de la surdité de transmission) après utilisation du DM#4 est supérieure à celle obtenue par la pose d'un aérateur trans-tympanique (ATT), à 12 mois après la mise en place du traitement, chez des enfants atteints d'une otite séro-muqueuse ou atélectasie chronique symptomatique récidivante. Le critère de jugement était la mesure de la différence de la déficience d'audition en décibels, mesurée par examen d'audiométrie tonale, entre l'inclusion et 12 mois après la mise en place du traitement. Il s'agissait d'une étude prospective randomisée, en ouvert, multicentrique (5 centres en France).

Analyse des écarts et difficultés méthodologiques

Le protocole d'étude clinique proposé répondait aux exigences de la HAS.

Le traitement des otites moyennes chroniques de type séro-muqueuses ou atélectasies symptomatiques est la pose itérative d'un ATT, technique de référence choisie donc comme comparateur. Les paramètres de suivi des otites chroniques sont les anomalies otoscopiques et l'évolution de la surdité de transmission : le choix du critère de jugement s'est porté sur ce dernier paramètre. Un suivi à 12 mois a été retenu car il s'agit de la durée moyenne de pose de l'ATT. La mesure du critère de jugement à 12 mois permettra donc de juger de l'effet du traitement sur la récupération de la surdité de transmission.

4.3.5 DM#5

Principaux éléments du protocole

L'indication dans laquelle était évaluée le DM était le traitement chirurgical d'une fracture de l'extrémité supérieure du fémur (per-trochantériennes) par ostéosynthèse. L'objectif principal de l'étude était de montrer l'amélioration de la douleur mesurée 7 jours après l'intervention utilisant le DM#5 par rapport à un DM de type vis-plaque à compression. Le critère de jugement était la mesure du niveau de la douleur sur une échelle visuelle analogique à 7 jours post-intervention. Il s'agissait d'une étude prospective randomisée en ouvert, multicentrique (6 centres français).

Analyse des écarts et difficultés méthodologiques

Le choix du comparateur résidait dans la nature du DM évalué. En effet, deux systèmes sont disponibles pour le traitement par ostéosynthèse des fractures per-trochantériennes : le clou centromédullaire, ou la vis-plaque à compression. Les deux DM ont été comparés, et une méta-analyse publiée en 2005, basée sur 27 études contrôlées randomisées, a conclu à une absence de différence en terme de mortalité et non-retour au domicile antérieur à la fracture, mais elle a mis en évidence une fréquence plus élevée de complication liées au clou centromédullaire (fractures peropératoire et postopératoire du fémur, et ré-intervention) [159]. Le DM évalué correspondait à un système de vis-plaque permettant un abord mini-invasif par rapport aux vis-plaques habituellement utilisées.

Dans ce contexte, il n'était pas attendu de différence en termes de mortalité ou retour à domicile entre les deux techniques comparées. Les résultats cliniques en termes de fractures ou reprises étaient également attendus comme étant équivalents. Le choix de ces critères de jugement cliniques aurait répondu aux exigences de la HAS, mais auraient nécessité une hypothèse de non infériorité et un nombre de sujets à inclure important. Les revendications en termes de bénéfices cliniques concernaient la diminution des saignements péri-opératoires et de la douleur post-opératoire immédiate. C'est ce dernier critère qui a été retenu. Un critère mesurant la qualité de vie du patient aurait également pu être investigué, prenant en compte la récupération fonctionnelle du patient.

4.3.6 DM#6

Principaux éléments du protocole

L'objectif principal de l'étude était de montrer qu'une stratégie de rééducation des entorses du ligament latéral externe utilisant le DM#6 permettrait de diminuer les récurrences à 24 mois, en comparaison à une stratégie de rééducation proprioceptive de type reprogrammation neuromusculaire (RNM) standard. Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients ayant présenté au moins une récurrence au cours des 24 mois suivant l'inclusion dans l'étude, la récurrence étant définie comme la survenue de toute nouvelle lésion du ligament latéral externe (traumatisme avec lésion du plan externe se traduisant par un épisode douloureux aigu avec une douleur persistante et une tuméfaction pré et sous malléolaire externe) confirmée par le médecin qui a pris en charge initialement le patient. Il s'agissait d'un essai clinique randomisé, en ouvert, multicentrique (5 centres participants en région Rhône-Alpes).

Analyse des écarts et difficultés méthodologiques

Le protocole d'étude clinique proposé répondait aux exigences de la HAS.

La rééducation de l'entorse externe de cheville a fait l'objet d'une recommandation de l'ANAES en 2000 [160]. Dans ces recommandations, une analyse de la littérature a montré un effet positif de la RNM sur la stabilité de la cheville, qui permettrait ainsi de diminuer le nombre de récurrences. Cette rééducation réalisée par le kinésithérapeute repose sur différents exercices disponibles, associant des exercices proprioceptifs statiques et/ou dynamique, sans toutefois qu'il existe une standardisation des pratiques. C'est pourquoi la pratique habituelle de chaque kinésithérapeute, basée sur la RNM, a été choisie comme comparateur. Le critère de jugement retenu est un critère clinique ; le délai de suivi de 2 ans a été choisi car d'après les études épidémiologiques réalisées, la grande majorité des récurrences apparaît avant 2 ans.

Tableau 19 : Conformité des principales caractéristiques méthodologiques des protocoles rédigés au regard des recommandations de la HAS

	Essai Clinique Randomisé	Meilleur comparateur possible	Critère de jugement principal clinique	Etude multicentrique
DM#1	Oui	Oui	Non	Oui
DM#2	Non	Non	Non	Oui
DM#3	Oui	Oui	Oui	Oui
DM#4	Oui	Oui	Oui	Oui
DM#5	Oui	Oui	Non	Oui
DM#6	Oui	Oui	Oui	Oui

4.3.7 Résumé des résultats

Dans 5 projets, le plan expérimental de l'étude clinique randomisée a été choisi, répondant ainsi aux exigences de la HAS en matière d'évaluation du bénéfice clinique. Ce schéma d'étude aurait pu être réalisé pour un sixième projet, cependant l'entreprise a préféré réaliser une étude de faisabilité non comparative. Toutes les études étaient prévues en ouvert.

Le nombre médian de patients à inclure était de 216 (minimum : 80 ; maximum : 1050).

La principale difficulté méthodologique rencontrée était le choix du critère de jugement principal. La durée médiane de mesure du critère de jugement principal dans les études était de 12 mois (minimum 7 jours à maximum 24 mois).

Les items analysés par projet sont résumés dans le Tableau 19.

4.3.8 Mise en place des études cliniques

Sur ces 6 protocoles, 2 projets (DM#2 et DM#6) avaient mené à la mise en place d'une étude clinique à l'issue de l'action collective, à la date de mars 2010.

L'étude visant à évaluer le DM#2 a été autorisée par l'AFSSaPS le 12 mars 2008 et par le CPP le 19 avril 2008. Le premier patient a été inclus dans l'étude le 23 avril 2008 ; l'ensemble des 80 patients prévus a été réalisée en 22 mois, et la dernière visite du dernier patient a eu lieu en février 2011. Cette étude a permis à l'entreprise d'alimenter le dossier de marquage CE du DM (marquage CE obtenu en 2009), sur la base des données de sécurité et tolérance des 10 premiers patients inclus et suivis jusqu'à 8 jours post-intervention. Les résultats de l'étude ont donné lieu à la rédaction d'une publication, soumise à la revue *European Journal of Vascular and Endo-Vascular Surgery* et en cours de révision à la date de septembre 2012.

Concernant le DM#6, l'étude a obtenu l'avis favorable du CPP le 28 juin 2010, et les inclusions ont débuté le 1^{er} avril 2011. En septembre 2012, l'étude était en cours, dans sa phase d'inclusion des patients, initialement prévue pour une durée de 24 mois. Cette étude présente des difficultés d'inclusion des patients, malgré le travail de communication réalisé auprès des investigateurs par l'investigateur principal et le centre de coordination.

5 Discussion

L'action collective menée en région Rhône-Alpes a été réalisée en partenariat avec différentes institutions publiques. En 3 ans, cette action pilote a permis d'accompagner 17 entreprises, de rédiger 8 protocoles et mettre en place 4 études cliniques. Ces études ont été réalisées par des micro-entreprises et concernaient des DM qui pouvaient être considérés comme des nouveautés substantielles ou des innovations.

L'action collective a permis de concilier trois objectifs : pour les entreprises, il s'agissait d'accéder à l'évaluation de leur innovation (porte d'entrée de l'action) ; pour le CHU, l'accès à une innovation suffisamment évaluée ; et à terme pour le patient, une amélioration de la qualité des soins. La plateforme d'accompagnement a été mise en place dans un contexte de préoccupation des différents acteurs quant au manque d'études cliniques pour l'évaluation du DM, et dans un contexte de marché concurrentiel. Au cours d'une réunion de travail en 2009, le ministère français de l'industrie avait évoqué la nécessité de faire des efforts vers une efficience de la réalisation d'études cliniques évaluant le DM. Il préconisait la mise en place d'un espace de dialogue entre les organismes d'évaluation et les industriels, ainsi qu'une infrastructure de santé fondée sur un partenariat public-privé. Lors de sa 4^{ème} réunion la même année, le Conseil Stratégique des Industries de Santé avait proposé le développement de structures d'expertise spécifiques adaptées à l'évaluation des DM, et le développement de compétences et moyens dédiés à la recherche clinique [161].

L'originalité de cette action reposait sur l'implication d'emblée de tous les acteurs concernés par l'évaluation clinique des DM. La plateforme mise en place en région Rhône-Alpes, au-delà de sa mission d'accompagnement méthodologique et réglementaire pour la réalisation des études cliniques, a pu endosser un rôle d'intermédiaire entre l'industriel et le clinicien. Dans notre expérience, les DM à évaluer étaient déjà marqués CE ou proches de l'être. Toutefois, 3 des 4 DM ayant fait l'objet d'une étude clinique n'avaient pas encore été mis sur le marché. Il est ainsi envisageable qu'un industriel soit accompagné à un stade plus précoce du développement de son DM pour le suivi global du projet d'innovation. La collaboration étroite en amont entre les cliniciens, les concepteurs et l'industriel devrait être systématique afin de lever un certain nombre de barrières et favoriser le développement des nouveaux DM [54, 162]. Plus particulièrement, cela permettrait d'éviter que certaines innovations soient développées en réponse à un problème de santé identifié et non du fait de progrès technologiques, à la recherche de solutions d'application [51].

Enfin, cela favoriserait l'utilisation encadrée de l'innovation dans les établissements de santé [54].

Les méthodologistes et les autorités réglementaires doivent être impliqués très tôt, *a minima* au moment de la préparation des premières études cliniques de faisabilité [54, 134]. Dans notre expérience, la HAS a été informée avant la formalisation de l'action et a accepté d'avoir un rôle d'observateur actif. Cette participation a permis un dialogue entre les industriels et les décideurs, notamment par des journées de formation. Les échanges avec la HAS ont été privilégiés, permettant à la plateforme Rhône Alpine d'être le relais des messages de cette instance auprès des industriels, et inversement de faire connaître à la CNEDiMTS les difficultés rencontrées en pratique.

La plateforme mise en place dans le cadre de cette action pilote n'a pas eu un rôle purement logistique mais a développé une approche collaborative et un compagnonnage envers les industriels.

Une étape importante au début de l'accompagnement des industriels a été de surmonter les freins culturels et de comprendre les enjeux commerciaux et stratégiques. Une enquête réalisée en 2002 par le ministère français de l'industrie avait montré que les industriels du DM avaient des convictions très ancrées et un rejet de principe des essais cliniques d'efficacité, considérés comme inapplicables à ce secteur [154]. Toutefois, les évolutions réglementaires conduisent les industriels à évoluer vers la mise en place de ces études. Dans le domaine du DM, il faut non seulement considérer les exigences réglementaires mais également le plan de développement commercial de l'entreprise, notamment la nécessité d'obtenir ou non le remboursement [45]. Afin d'appréhender cette complexité, il est nécessaire de connaître les spécificités du DM et de son environnement [163]. Notre rôle a été de proposer des méthodologies d'études cliniques qui puissent répondre à ces différentes attentes, tout en prenant en compte l'intérêt scientifique et éthique pour le patient.

Dans notre expérience, à l'exception d'un DM déjà largement diffusé pour lequel la faisabilité d'une étude était remise en cause, il a été possible de proposer une méthodologie d'étude clinique adaptée aux problématiques de chaque DM évalué.

Toutefois, parmi les protocoles qui ont été rédigés, nous avons observé que la principale difficulté méthodologique rencontrée concernait le choix du critère de jugement principal de l'étude. Ce critère est défini comme la variable capable de donner la mesure de l'objectif principal de l'étude la plus convaincante et la plus pertinente cliniquement [164], afin de répondre à la question de recherche posée et quantifier l'effet du DM évalué par rapport au contrôle (qu'il soit également évalué dans l'étude ou historique).

La mesure du critère de jugement principal conditionne la durée de suivi des patients. De plus, c'est ce critère qui conditionne les hypothèses de calcul de la taille de l'échantillon de l'étude. Il est donc très fortement lié à la faisabilité de l'étude et réciproquement.

Il existe généralement plusieurs choix possibles pour un critère de jugement. Du point de vue de la médecine fondée sur les preuves, il est recommandé d'utiliser des critères cliniques qui permettent de juger de l'impact du DM sur la morbi-mortalité des patients.

Ces critères peuvent nécessiter un suivi à long terme des patients. C'est le cas par exemple de la récurrence de la maladie ou de la reprise chirurgicale d'une prothèse : il est possible de mesurer ces événements à court, moyen ou long terme, ce dernier délai étant le plus robuste mais peu compatible avec la durée de vie commerciale des DM, qui peut être très courte [32]. De plus, compte tenu des investissements financiers réalisés, les industriels ne peuvent pas attendre de tels délais avant la commercialisation ou le remboursement de leurs produits. Dans notre expérience, le délai de mesure des critères de jugement principaux retenus était situé autour de 1 an après l'intervention, pour une durée médiane d'étude d'environ 3 ans.

Dans la mesure où les populations cibles sont généralement faibles, il est nécessaire de prendre en compte le calcul du nombre de sujets nécessaires à inclure dans l'étude pour assurer que sa réalisation soit possible. Cette difficulté peut amener à choisir un critère de jugement non clinique ou non « final », pour lequel une différence plus importante peut être mise en évidence entre les deux groupes comparés. Ce choix doit néanmoins reposer sur l'intérêt du critère de jugement pour évaluer le DM et démontrer son bénéfice clinique.

La mise en place d'une étude clinique est coûteuse, ce coût augmentant avec le nombre de patients à inclure, la durée de leur suivi, et la mise en place des procédures de bonne pratique clinique (notamment en cas d'étude randomisée).

Dans le monde du médicament, les firmes ont le poids financier suffisant pour supporter non seulement la recherche et développement mais également la recherche clinique de leurs produits, ce qui n'est pas le cas dans l'industrie du DM [155]. Il existe des solutions financières pour les PME innovantes françaises, cependant ces solutions peuvent être limitées et ne sont pas accessibles à tous les industriels. Certains auteurs ont proposé que les compagnies d'assurance santé ou les gouvernements se portent promoteurs des études, mettant en avant une potentielle réduction des coûts de prise en charge pour les patient [134].

Encadré 6 : Résumé de la deuxième partie

Une action pour faciliter la réalisation des études cliniques évaluant les Dispositifs Médicaux

Principaux résultats :

- En 2007, les PME de la région Rhône-Alpes ayant participé à notre enquête déclaraient :
 - Avoir déjà réalisé une étude clinique pour l'évaluation d'un DM pour 53% d'entre elles (21/40) ;
 - Avoir une structure interne dédiée à la recherche clinique pour 28% d'entre elles (11/40) ;
 - Nécessiter une aide principalement sur les aspects méthodologiques et la rédaction du protocole de recherche clinique.
- Sur 17 projets sélectionnés dans le cadre de notre action d'accompagnement à l'élaboration et la mise en place d'une étude clinique, 8 ont conduit à la rédaction d'un protocole de recherche clinique et 4 à la mise en place de l'étude.
 - Les études ont été réalisées par des micro-entreprises sans personnel dédié à la recherche clinique, concernaient des DM pouvant être considérés comme des innovations ou des nouveautés substantielles, et pour lesquelles un clinicien avait été impliqué précocement dans le développement.
 - Le financement d'une étude clinique était un frein pour les entreprises (cause d'échec du projet dans 4 cas).
- La principale difficulté méthodologique rencontrée et pouvant impacter sur l'avis du décideur était le choix d'un critère de jugement principal clinique pertinent.

Communications orales :

- **L Huot**. Medical Device Assessment: a regional structure to support Companies. 23èmes Entretiens Jacques Cartier, Lyon, 22-23 Novembre 2010.
- **L Huot**, A-L Charlois, G Aulagner, F Chapuis. Evaluation des Dispositifs Médicaux : quels besoins pour les entreprises ? 18èmes Journées EURO PHARMAT, Bordeaux, 14-16 octobre 2008.

Communication affichée :

- **L Huot**, G Aulagner, P Sorlier, L Voillard, T Delale, F Chapuis. Action Collective Rhône-Alpes pour l'évaluation clinique et médico-économique des dispositifs médicaux. Société Française de Santé Publique, Nantes, 1er-3 octobre 2009.

Publications :

- **L Huot**, E Decullier, G Aulagner, FR Chapuis. Evaluation des dispositifs médicaux : quels besoins pour les entreprises ? La Presse Médicale 2010; 39 : 1097-8 [lettre à la rédaction]
- **L Huot**, E Decullier, G Aulagner, FR Chapuis. Structure de soutien à l'évaluation clinique des dispositifs médicaux : expérience pilote en région Rhône-Alpes. Annales Pharmaceutiques Françaises 2012;70(5):264-70.
- R Milleret, **L Huot**, P Nicolini, P Creton, A Roux, E Decullier, FR Chapuis, G Camelot. Great saphenous vein ablation with steam injection: results of a multicentre study. (soumission en cours à la revue *European Journal of Endo-Vascular Surgery*)
- **L Huot**, E Decullier, FR Chapuis. Methodological issues in medical device assessment: an empirical analysis of six clinical trial protocols. (rédaction en cours)

Dans le cadre de l'action collective menée en Rhône-Alpes, le financement de la méthodologie et de l'accompagnement à la rédaction du protocole de recherche clinique a été pris en charge par les organismes publics participants. Néanmoins, la réalisation de l'étude restait à la charge de l'entreprise, et nous avons observé que quatre projets n'ont pu aboutir à la mise en place de l'étude clinique par décision de l'entreprise de ne pas la financer. Dans ce contexte, l'intérêt de la démarche de cette action peut ainsi être discuté en raison de l'énergie nécessaire à l'accompagnement des entreprises.

Cette expérience pilote en France au moment de sa mise en place, a depuis trouvé écho dans d'autres régions, avec la création du Centre d'Evaluation du Dispositif Médical à l'AP-HP, et de structures similaires dédiées à l'aide aux essais cliniques pour les entreprises du DM aux CHU de Montpellier et de Toulouse. Le développement de ces structures pourraient également jouer un rôle de relais des recommandations de la HAS, favorable à cet accompagnement des industriels du DM [27].

Au Royaume-Uni, le *National Institute for Health and Clinical Excellence* a mis en place récemment un nouveau comité, le *Medical Technologies Advisory Committee*, dont l'une des aspirations est d'améliorer la production de données cliniques de qualité [165]. Dans le cas d'une technologie de santé prometteuse, mais nécessitant davantage de données cliniques pour permettre son utilisation, le NICE peut maintenant prendre des dispositions pour que le fabricant travaille avec un des centres universitaires du *National Institute for Health Research* [165]. Ainsi, l'infrastructure dédiée à la recherche clinique de la *National Institute for Health Research Faculty* propose un accompagnement des industriels similaire à celui que nous avons développé en Rhône-Alpes.

En conclusion, cette action a permis de structurer un accompagnement des industriels porteurs d'un projet d'étude clinique concernant un DM innovant, dans le but de mettre en place des études de bonne qualité méthodologique et qui puisse apporter les données cliniques nécessaires à l'évaluation du bénéfice, du service attendu et de l'amélioration du service attendu du DM. Nous avons toutefois dû faire face à des difficultés méthodologiques et financières, qui n'ont pas toujours été surmontées pour mettre en place certaines études interventionnelles.

PARTIE III :

Un registre pour évaluer des dispositifs médicaux implantables

1 Introduction

La décision individuelle d'utiliser un DM ou collective de le rembourser peut conduire à parier sur l'avenir, compte tenu des données disponibles au moment de son introduction dans la pratique. La décision pourra être modifiée par la suite, notamment en fonction de données complémentaires apportées après la mise sur le marché et l'utilisation en routine du DM [133]. De plus, le DM implantable présente des difficultés d'évaluation car ses performances ne sont pas directement observables et ses effets à long terme ne peuvent pas être prédits avec certitude [166]. Ainsi, toute procédure présentant un niveau de preuve insuffisant et pour laquelle il est difficile ou impossible de mettre en œuvre une étude clinique randomisée, devrait faire l'objet d'études observationnelles complémentaires [167, 168]. De plus, lorsqu'ils sont réalisés, les essais randomisés évaluant les DM portent souvent sur des populations sélectionnées, un petit nombre de patients et un suivi à court terme [9]. Enfin, les études cliniques randomisées sont construites pour répondre à un objectif généralement de démonstration de l'efficacité clinique, parfois à l'aide de critères intermédiaires, et ne sont pas dimensionnées pour évaluer la sécurité d'utilisation, notamment les événements indésirables rares.

Plusieurs problèmes de sécurité survenus après la diffusion de DM (notamment parmi ceux les plus à risques) ont amené le renforcement réglementaire de leur surveillance post-marketing, et à imposer un suivi prospectif, organisé et actif des DM afin de générer des données concernant la sécurité dans les populations traitées en pratique quotidienne [18].

A titre d'exemple, nous pouvons citer le cas du stent à élution Cypher® (Cordis, Johnson & Johnson), approuvé par la FDA en 2003 pour être commercialisé dans le traitement des lésions coronariennes de novo. Son efficacité et sa tolérance avaient fait l'objet de deux études cliniques comparatives chez plus de 1200 patients avant sa mise sur le marché [169, 170]. Quelques mois après sa commercialisation, le dispositif avait été implanté chez plusieurs milliers de patients. Dans le même temps, des cas de thromboses ont été rapportés par le système de matériovigilance nord-américain, sans qu'il soit possible par ce biais de déterminer si les cas déclarés, au regard du nombre de dispositifs implantés, représentaient une réelle augmentation du risque de thrombose [171]. Pour pouvoir poursuivre l'évaluation du DM, le fabricant a mis en place une étude clinique portant sur le suivi post-marketing du DM dans 367 centres dans le monde [172]. L'analyse des données provenant de 15 157 patients inclus dans ce registre a montré un taux de 0,87% de thromboses, démontrant la sécurité du DM en pratique courante d'utilisation [173].

Ainsi, même lorsque des études interventionnelles ont été réalisées au préalable à la diffusion du DM, il est indispensable de développer des études post-marketing spécifiques pour générer des données cliniques complémentaires (efficacité et sécurité à long terme) [174]. Ces études répondent en général aux méthodologies d'études observationnelles, parmi lesquelles les registres présenteraient un intérêt pour l'évaluation des DM [167].

Un registre est défini comme un recueil de données cliniques exhaustives et en continu, intéressant un ou plusieurs évènements de santé dans une population géographiquement définie, à des fins de recherche ou de santé publique [175]. Le registre doit s'intéresser à tout patient concerné par la problématique étudiée et il ne comporte pas de durée prévisionnelle de fin de recueil. Le suivi des patients est réalisé conformément à la pratique habituelle. Appliqué aux DM implantables, il s'agirait d'une base de données permettant de recueillir des critères d'efficacité clinique et de sécurité depuis la pose du DM, jusqu'à son retrait ou le décès du patient. Le registre offrirait ainsi une bonne solution pour améliorer les preuves disponibles sur un DM implantable [167], notamment en termes de suivi et d'impact à long terme, des pratiques d'utilisation (notamment détecter les nouvelles indications) et des patients concernés (notamment ceux présentant des comorbidités associées), sans ajouter de contraintes lourdes aux chirurgiens contrairement aux études cliniques habituellement réalisées. Pour obtenir des résultats interprétables et valides (c'est-à-dire scientifiquement utiles et répondant aux objectifs fixés par le registre), l'exhaustivité et l'exactitude des données doivent être les plus grands possibles [176, 177].

Les prothèses articulaires ont particulièrement fait l'objet de la mise en place de nombreux registres. Ces DM implantables utilisés depuis les années 1950 représentent un volume d'activité important [178], avec environ 230 000 implants posés par an en France [27] selon des pratiques chirurgicales hétérogènes. Ces prothèses, bien que reconnues comme efficaces pour le remplacement de l'articulation défailante, sont toutefois responsables de complications pouvant conduire à leur reprise chirurgicale et entraîner des conséquences majeures pour le patient.

En 2010, la société DePuy a retiré du marché ses implants de resurfaçage et systèmes monoblocs ASR™ pour prothèse totale de hanche, à couple de frottement métal-métal, en raison de taux de révisions importants observés à 3 et 5 ans [179]. L'analyse des données cliniques du Registre national d'Angleterre et des Pays-de-Galle, établi en 2003, a confirmé que les taux d'échec des prothèses totales de hanches à couple de frottement métal-métal étaient supérieurs aux autres couples de frottement, conduisant à recommander l'arrêt de leur utilisation [180].

Les prothèses totales de cheville (PTC) sont des DM implantables destinés à remplacer l'articulation de la cheville lorsque celle-ci est endommagée par une usure du cartilage (arthrose ou arthrite). L'indication de la chirurgie est posée lorsque la cheville devient douloureuse et invalidante. Deux stratégies sont disponibles : l'arthrodèse, longtemps considérée comme le « gold standard » et qui consiste à fusionner les os et bloquer l'articulation ; ou la pose d'une PTC ou arthroplastie.

L'arthroplastie de la cheville est aujourd'hui considérée comme une technique de prise en charge pertinente pour les patients [181]. Toutefois, les données d'efficacité clinique actuellement disponibles ne permettent l'évaluation des PTC qu'à court et moyen termes [182-184]. Afin de disposer de données cliniques sur l'utilisation des PTC, leur efficacité et leur sécurité, l'Association Française de Chirurgie du Pied a mis en place un registre pour le suivi national de ces DM implantables en France (<http://www.afcp.com.fr/registre-des-protheses-de-la-cheville/>). Ce registre a été développé en collaboration avec l'unité de recherche clinique du pôle Information Médicale Evaluation Recherche des HCL, sous la responsabilité du Docteur Besse (Président de l'AFCP ; chirurgien aux HCL).

La mise en place d'un registre nécessite une réflexion en amont, car il faut le concevoir de telle sorte qu'il soit fonctionnel et valide. Nous nous sommes donc intéressés aux caractéristiques requises pour développer un registre national d'arthroplastie.

Nous présenterons dans un premier chapitre le contexte clinique de la mise en place du registre français, notamment les données disponibles pour l'évaluation des PTC. Dans un second chapitre, nous aborderons les caractéristiques requises pour la mise en œuvre d'un registre d'arthroplastie fonctionnel et valide, en décrivant notamment les registres d'arthroplastie existants ; puis nous présenterons la méthodologie mise en œuvre pour le fonctionnement du registre français de suivi des PTC.

Figure 8: Exemple de prothèse de cheville : la prothèse STAR® (Scandinavian Total Ankle Replacement, Société Small Bone Innovations Inc.)

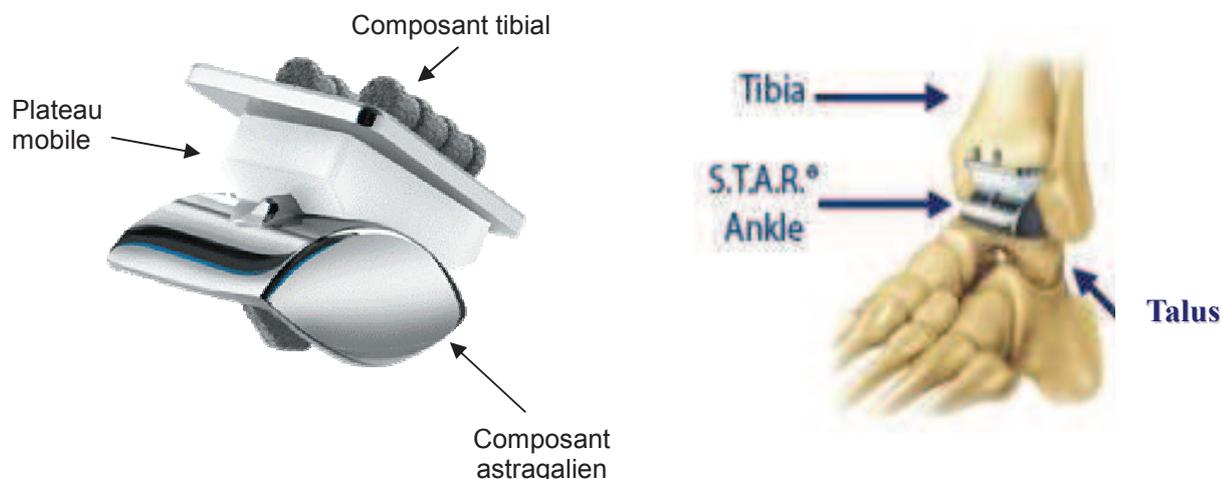


Tableau 20: Prothèses totales de cheville disponibles en France en 2012

Nom de marque	Laboratoire exploitant	Marquage CE	Composants
HINTEGRA [182]	New Deal SAS	IIb pour tous les composants	Composants tibiaux et astragaliens : alliage cobalt chrome, revêtement de titane poreux et d'hydroxyapatite
STAR [184]	Small Bone Innovations International SAS	IIb pour tous les composants	Composants tibiaux et astragaliens : alliage cobalt-chrome, revêtement titane et hydroxyapatite pour la version non cimentée Noyau de glissement intermédiaire en polypropylène
SALTO [183]	Tornier SAS	Composants taliens et tibiaux : classe III Insert : classe IIb.	Implant tibial plat Embase talienne métallique insérée dans l'astragale Insert en polyéthylène placé entre les pièces tibiales et taliennes Bouton malléolaire en polyéthylène (optionnel)

2 Contexte clinique : les prothèses totales de cheville

2.1 Description des prothèses totales de cheville (PTC)

La première arthroplastie totale de cheville est attribuée à Buchholz en 1970. Il s'agissait d'une prothèse dite de première génération, de forme sphérique, conçue comme une prothèse de hanche inversée. Ces PTC nécessitaient une résection osseuse importante et reproduisaient mal l'articulation physiologique de la cheville [185]. Leur design a été modifié de façon à reproduire plus fidèlement la cheville anatomique et sa cinématique, conduisant à des prothèses à 2 composants, de deuxième génération. Un taux élevé de migration, c'est-à-dire la modification de la position initiale de la prothèse par rapport aux os de la cheville, a été observé avec ces prothèses, entraînant des phénomènes de non-union [185].

Finalement, les prothèses dites de troisième génération ont été développées dans les années 1980. Elles permettent une résection osseuse moindre par rapport aux implants de deuxième génération, une fixation non cimentée (diminution du risque de descellement), la protection du polyéthylène (diminution du risque de granulomes lors de l'usure), une surface de contact maximale, la fidélité à l'anatomie, et une liberté de mouvement contrôlée. Ces prothèses sont constituées par 3 principaux composants : un implant tibial et un implant talien, séparés par un patin mobile de polyéthylène (Figure 9). Il s'agit de dispositifs médicaux de classe IIb ou III selon le composant implanté. Trois PTC sont actuellement inscrites sur la LPPR (Tableau 20) ; elles ont été inscrites sous ligne générique dans un premier temps, puis depuis 2004 sous nom de marque.

Deux types de prothèses sont proposés en fonction de l'indication de l'arthroplastie :

- Prothèse de primo-implantation ;
- Prothèse de révision, conçue pour s'adapter aux contraintes spécifiques de la chirurgie et de l'anatomie lorsqu'il faut changer tout ou partie de la prothèse initialement posée.

2.2 Données cliniques disponibles

Les données disponibles dans la littérature sont issues principalement de séries de cas non comparatives. Le Tableau 21 présente les résultats des revues systématiques publiées, ainsi que des registres nationaux d'arthroplastie ayant étudié les PTC. Aucun essai clinique randomisé comparant l'arthroplastie à l'arthrodèse n'a été réalisé.

Tableau 21 : Données disponibles pour l'évaluation de l'efficacité clinique des prothèses totales de cheville

Auteur Année [Réf]	Nombre de prothèse total et par modèle	Suivi moyen (min-max)	Survie de l'implant*	Reprises chirurgicales
Revue systématique†				
Haddad 2007 [186]	852 prothèses - 126 Agility - 110 New jersey et Buechel Pappas - 26 TNK - 494 STAR - 96 Salto	4.7 ans (2.3-9.0)	Méta-analyse : - A 5 ans : 78% (IC95% : 69.0-87.6%) - A 10 ans : 77% (IC95% : 63.3-90.8%)	53/804 (6.6%) - 5.1% conversion en arthrodèse - 0.8% amputation sous le genou
	1262 arthrodèses	5.3 ans (1.9-23.0)	-	100/1068 (9.4%) - 10.4% non-union - 5.0% amputation sous le genou
Gougoulis 2010 [187]	1105 prothèses - 344 STAR - 234 Agility - 153 Buechel-Pappas - 152 HINTEGRA - 98 Salto - 70 TNK - 54 Mobility	5.2 ans (3.9-6.5)	En fonction des études : - Survie minimale observée : 67% à 6 ans - Survie maximale observée : 95.4% à 12 ans	108/1105 (9.8%) (IC95% : 3.1-16.5) - 36.0% conversion en arthrodèse - 2.0% amputation ou autre
Registres nationaux				
Fevang 2007 (Norvège) [188]	257 prothèses - 216 STAR - 32 Norwegian TPR - 6 HINTEGRA - 3 AES	4 ans (0,01-12)	A 5 ans : 89% A 10 ans : 76%	27/257 (10.5%)
Henricson 2007 (Suède) [189]	531 prothèses - 318 STAR - 92 Buechel-Pappas - 69 AES - 29 HINTEGRA - 23 Mobility	-	A 5 ans : 78% (IC95% : 74-82%) A 10 ans : 62% (IC95% : 52-72%)	101/531 (19.0%)
Skytta 2010 (Finlande) [190]	515 prothèses - 298 AES - 213 STAR	3.2 ans (0.1-9.6)	A 7 ans : 78% (IC95% : 71-85)	59/515 (11.5%)
Hosman 2007 (Nouvelle Zélande) [191]	202 prothèses - 117 Agility - 45 STAR - 29 Mobility - 11 Ramses	2.3 ans	A 5 ans : 86% (IC95% : 78-94%)	14/202 (6.9%)
Etude observationnelle rétrospective				
Besse 2010 [181]	592 prothèses - 173 AES - 388 Salto - 22 HINTEGRA - 9 STAR	3.0 ans (1.0-11.4)	A 6.4 ans : 88% (IC95% : 39-100)	98/592 (16.6%) - 22 conversions en arthrodèse - 10 nouvelles arthroplasties

* Correspond à la survie sans reprise

† Ces revues ont étudié les séries de cas publiées entre 1990 et 2010, qui ne sont pas détaillées dans cette synthèse

Dans la littérature, le recul moyen variait de 2,3 à 5,3 ans, soit un suivi disponible des PTC implantées à moyen terme. La survie sans reprise de l'implant à 5 ans était estimée entre 78% et 89% selon les études.

L'échec d'une PTC est défini par la reprise chirurgicale de la prothèse. Cette reprise peut être réalisée en : maintenant la prothèse en place (reprise sans dépose) ; retirant une partie de la prothèse (reprise avec dépose partielle) ; retirant complètement la prothèse (reprise avec dépose totale). En cas de reprise avec dépose totale de la prothèse, il est possible soit de poser une nouvelle PTC, soit de réaliser une procédure d'arthrodèse. Le taux de reprise (quelle qu'en soit la cause) varie dans la littérature, allant jusqu'à 19% pour le registre Suédois (101 PTC sur 531 étudiées).

Les motifs des reprises chirurgicales sont liés aux complications : trouble de cicatrisation cutanée (nécrose ou infection) ; luxation du patin mobile ; infection profonde ; douleur, instabilité, raideur ; géode ; descellement / migration de la prothèse ; fracture du patin mobile... La perte osseuse nécessitant un comblement au moment de l'intervention est un facteur de sévérité.

D'autres critères cliniques sont utilisés pour l'évaluation des PTC. En effet, la reprise chirurgicale n'est pas toujours réalisée alors que le patient présente des signes pouvant caractériser l'échec du traitement, comme une douleur élevée et/ou persistante, ou une mauvaise fonctionnalité de la cheville. Pour évaluer la fonctionnalité, le questionnaire mis au point et validé par l'*American Orthopaedic Foot & Ankle Society* (AOFAS) est utilisé ; il permet de déterminer un score fonctionnel standardisé.

Une méta-analyse publiée en 2007 a comparé les résultats de l'arthrodèse et de l'arthroplastie, à partir des études publiées entre 1990 et mars 2005 [186]. Les auteurs ont trouvé 10 études évaluant des PTC de deuxième génération, 5 étaient des séries rétrospectives et 5 des séries prospectives (spécifiques d'une marque de PTC). Les résultats ont montré des scores AOFAS similaires après arthroplastie ou arthrodèse (respectivement 78.2 et 75.6 points). Une étude prospective non randomisée a également comparé l'amélioration du score AOFAS chez des patients ayant bénéficié d'une arthroplastie (n=14) ou d'une arthrodèse (n=16). Après 2 ans de suivi, aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée entre les deux groupes par manque de puissance : le score était amélioré de 33 à 62 pour le groupe traité par arthroplastie ; contre 37 à 46 pour le groupe traité par arthrodèse [192].

Enfin, certaines complications, notamment le descellement d'un ou plusieurs composants de la PTC, et la présence d'une géode (signe d'une ostéolyse), sont objectivées par radiologie. Les lésions ostéolytiques peuvent être plus ou moins sévères. La présence de géode est particulièrement préoccupante, puisque l'ostéolyse peut être à l'origine de la migration ou l'effondrement de la prothèse, voire d'une fracture [193].

Alors qu'elle était sur le marché et inscrite sur la LPPR, avec des résultats d'efficacité clinique comparables aux autres PTC, un taux important d'ostéolyses a été observé après traitement par la prothèse AES[®] (*Ankle Evolutive System* ; fabriquée par le laboratoire Transystème SA et distribuée en France par le laboratoire BIOMET). Une étude prospective française a été menée sur 50 PTC de la marque, implantées entre 2003 et 2006, et un recul minimal de suivi des patients de 2 ans (en moyenne : 39,9 +/- 11,8 mois) [193]. Les résultats cliniques et fonctionnels étaient bons, avec un taux de survie de 96%, mais des anomalies radiologiques ont été observées à un taux élevé sur les clichés à l'interface entre l'os et l'implant : les auteurs rapportaient la présence de géodes >5 mm dans 62% des cas à l'interface tibial, et dans 43% des cas à l'interface du talus (n=37, suivis en moyenne 3,8 ans). Le laboratoire Transystème a annoncé en décembre 2008, en accord avec l'AFSSaPS, la suspension de commercialisation de la prothèse. La survenue d'ostéolyses majeures à moyen terme autour de cet implant a été confirmée par d'autres études internationales [194, 195].

Tableau 22 : Nombre de séjours hospitaliers pour arthroplastie et arthrodèse réalisés en France entre 2006 et 2011 (établissements publics et privés)

	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Arthroplastie*	573	582	552	513	530	510
Arthrodèse†	1823	1988	2171	2176	2279	2231

* Code CCAM « NGKA001 : Remplacement de l'articulation tibiotaliennne par prothèse »

† Codes CCAM « NGDA001 : Arthrodèse tibio-talo-calcanéenne, par arthrotomie » ; « NGDA002 : Arthrodèse tibiotaliennne, par arthrotomie » ; « NGDA003 : Arthrodèses tibio-talo-calcanéenne et médiotarsienne, par arthrotomie » ; « NGDA004 : Arthrorise tibiotaliennne ou talocalcanéenne, par abord direct » ; « NGDC001 : Arthrodèse tibiotaliennne, par arthroscopie ».

Source : Statistiques en ligne issues de la base nationale PMSI-MCO, rubrique Fréquence des séjours selon codes diagnostics principaux ou actes classant
<http://stats.atih.sante.fr/mco/catalogmco.php>

3 Méthodologie et validité du registre de suivi français de prothèses totales de cheville

En France, chaque année, environ 500 prothèses de cheville sont posées contre plus de 2000 interventions pour arthrodèse (Tableau 22). De nombreux chirurgiens s'orientent encore vers l'arthrodèse, en raison de la haute technicité requise pour la mise en place d'une prothèse de cheville d'une part, mais également du fait des résultats cliniques de l'évaluation des PTC qui ne semblent pas fiables notamment à long terme (5 à 10 ans).

L'AFCP avait réuni en 2010 les résultats de données rétrospectives de 12 centres, avec un recul minimal de 1 an, sur une base de données centralisée [181]. Ce travail a constitué un pré-requis à la mise en place d'une base de données nationale pour le suivi prospectif et exhaustif des PTC implantées en France, dans un objectif d'évaluation des pratiques et du devenir clinique (en termes d'efficacité et sécurité) des implants posés. La mise en place de ce suivi national faisait par ailleurs l'objet d'une demande de la HAS auprès des industriels, notamment pour le renouvellement de l'inscription des implants en nom de marque [182-184].

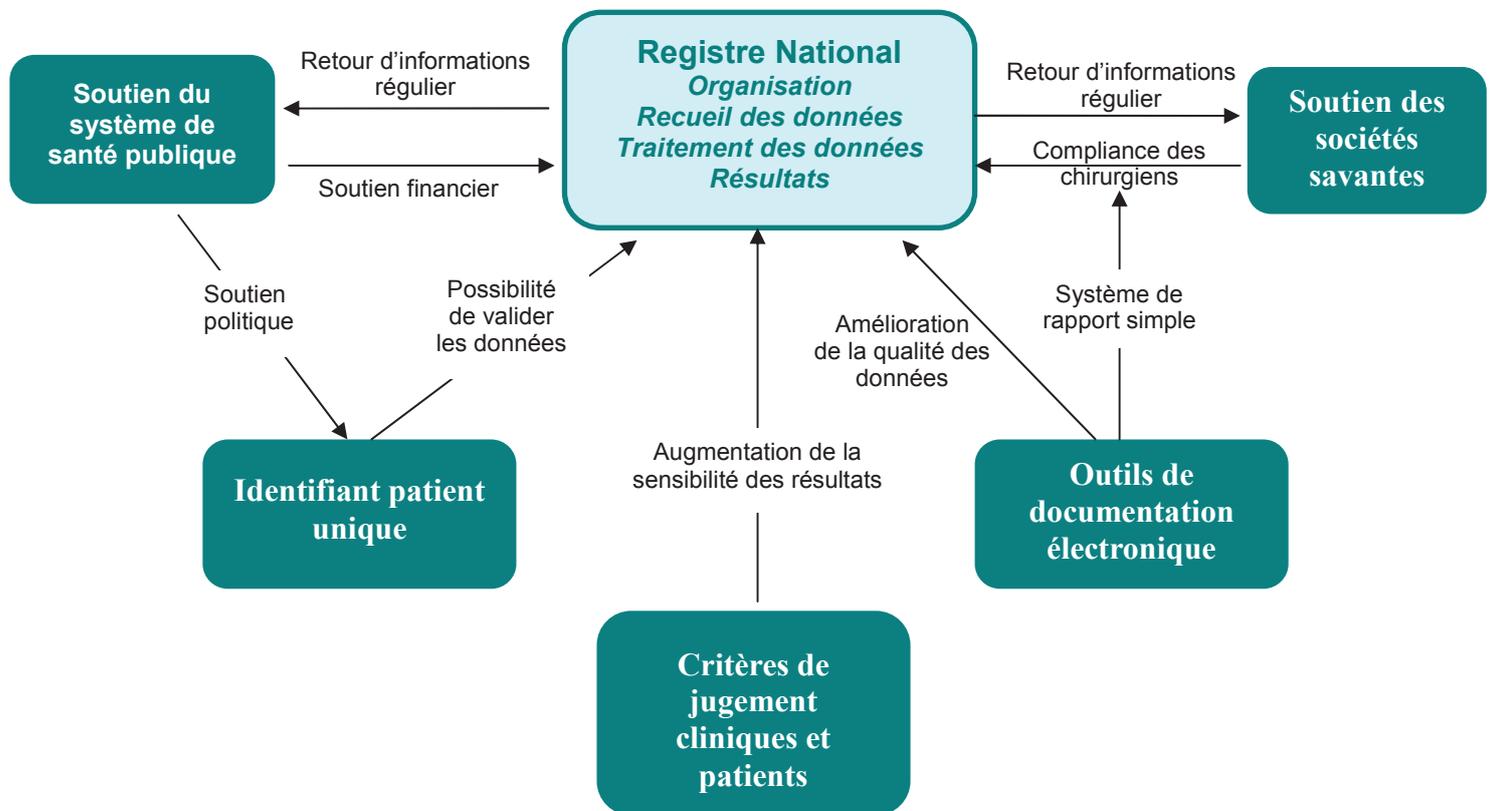
Afin d'analyser la validité du registre national français des PTC, les critères de fonctionnalité d'un registre évaluant des prothèses articulaires ont été extraits de la littérature et l'organisation des registres existants et les moyens mis en œuvre pour s'assurer du contrôle de l'exhaustivité des données recueillies ont été décrits. La méthodologie du registre français des PTC a été analysée dans un second temps au regard de ces critères de qualité.

3.1 Critères de fonctionnalité et de validité d'un registre de données médicales évaluant les prothèses articulaires

Pour qu'une base de données puisse répondre à la définition de registre, certaines caractéristiques doivent être remplies. En complément de l'exhaustivité et de l'exactitude des données, la base de données doit être unique et centralisée, et le recueil systématique et prospectif, standardisé à l'aide d'un protocole établi en amont [196].

Les caractéristiques plus spécifiques pour qu'un registre national d'arthroplastie soit fonctionnel ont été définies dans la littérature [177, 197-199], notamment par l'évaluation des registres d'arthroplastie existants et opérationnels dans le monde. Kolling et al. ont résumé les facteurs clés à prendre en compte au moment de la planification et de la mise en place d'un registre d'arthroplastie (Figure 10).

Figure 9 : Schéma résumant les facteurs clé du succès d'un registre national d'arthroplastie, traduit d'après Kolling et al 2007 [197]



Pour être efficace, un registre national de prothèses articulaires doit être soutenu par le gouvernement du pays ainsi que par les associations orthopédiques (société savante de la spécialité) [177, 197], et financé par l'un ou l'autre de ces soutiens. Un soutien financier suffisant et pérenne est indispensable pour maintenir un registre ; en Allemagne, l'activité du registre national a été arrêté pour cause de difficultés de financement [197].

Au-delà du financement, le soutien de la société savante est susceptible d'entraîner l'adhésion des chirurgiens au fonctionnement d'un registre. La participation des chirurgiens est un élément central du fonctionnement du registre, puisque ce sont eux qui recueillent les données d'intérêt. Dans certains pays, le gouvernement oblige à participer au registre au moyen d'incitations financières ou d'amendes.

L'identification du patient est au cœur du registre, car il faut pouvoir éviter l'enregistrement de doublons dans la base, et relier les événements successifs qui surviennent au cours du suivi d'un même patient. Disposer d'un numéro national d'identification de chaque patient, par exemple le numéro de sécurité sociale, est un avantage. Néanmoins, l'accès à cette donnée n'est pas autorisé dans tous les pays pour des raisons de protection des libertés individuelles ; c'est bien entendu le cas en France, mais aussi en Allemagne où le cadre légal oblige à coder les données d'identification des patients, ce qui complique leur suivi.

Le recueil de données personnelles dans des bases de données nécessite dans certains pays le recueil du consentement du patient [197]. Cela peut conditionner le fonctionnement du registre, dans la mesure où les données des patients n'ayant pas consenti à y participer ne pourront pas être exploitées. A titre d'exemple, 89% des patients avaient consenti à participer au registre Anglais en 2008 [200].

Le contenu d'un registre d'arthroplastie n'est pas standardisé, toutefois, les données minimales à recueillir ont été définies : caractéristiques et antécédents du patient ; informations sur l'implant posé ; et données concernant la procédure chirurgicale [199].

Concernant le suivi, le critère de jugement principal doit être l'échec de l'implant, défini par la reprise chirurgicale. Toutefois, un bon résultat avec une prothèse n'est pas systématiquement associé à l'absence de reprise [201], c'est pourquoi d'autres critères peuvent être utilisés pour juger de la qualité du traitement : données fonctionnelles ou relatives à la qualité de vie, obtenues par questionnaires complétés par les patients ; données radiologiques ; autres données cliniques [197]. Le nombre de variables recueillies doit cependant rester limité à l'acceptabilité par le chirurgien, afin de ne pas diminuer sa participation ni la faisabilité du recueil des données dans le registre [198]. L'exhaustivité des données doit concerner la population incluse (toutes les poses réalisées) et les données de suivi (critère de jugement principal).

Tableau 23 : Liste des registres d'arthroplastie identifiés dans le monde (n=28)

Pays (date début)	Nom du Registre	Prothèses articulaires étudiées	Périmètre du registre	Statut en 2012	Réf
Allemagne (1997)	The German Arthroplasty Register	Hanche, genou, épaule, coude, cheville	National	Echec, en reconstruction	[197, 202]
Angleterre et Pays de Galles (2003)	National Joint Registry of England and Wales	Hanche, genou, cheville	National	Actif	[200, 203]
Australie (2004)	Australian Orthopaedic Association National Joint Replacement Registry	Hanche, genou, épaule, coude, poignet, cheville, disques vertébraux	National	Actif	[204, 205]
Canada (2000)	Canadian Joint Replacement Registry	Hanche, genou	National	Actif	[206, 207]
Danemark (1995)	Danish Hip Arthroplasty Registry	Hanche	National	Actif	[208, 209]
(1998)	Danish Knee Arthroplasty Registry	Genou	National	Actif	[210]
(2004)	Danish Shoulder Arthroplasty Registry	Epaule	National	Actif	[211]
Ecosse (1999)	Scottish Hip and Knee Arthroplasty Registry	Hanche, genou	National	Actif	[212]
(1996)	Scottish Shoulder Arthroplasty Registry	Epaule	National	Etude pilote	[213]
Finlande (1980)	Finnish Arthroplasty Register	Hanche, genou, autres articulations non précisées	National	Actif	[214, 215]
France (2006)	Registre Français d'arthroplastie	Hanche	National	Actif	[216]
Malawi (2005)	National Joint Registry in Malawi	Hanche	National	Actif	[217]
Norvège (1987)	Norwegian Arthroplasty Register	Hanche, genou, cheville, orteil, épaule, coude, poignet, main	National	Actif	[218, 219]
Nouvelle Zélande (1999)	The New Zealand Joint Registry	Hanche, genou, cheville, épaule, coude, disques lombaires, disques cervicaux	National	Actif	[191, 220]
Portugal (2009)	Portuguese National Arthroplasty Register	Hanche, genou, épaule, poignet et main, coude, pied, colonne vertébrale	National	Actif	[221]
Roumanie (2002)	Romanian Arthroplasty Register	Hanche, genou, colonne vertébrale	National	Actif	[222]
Slovaquie (2001)	Slovakian Arthroplasty Register	Hanche, genou	National	Actif	[223]
Suède (1979)	Swedish Hip Arthroplasty Register	Hanche	National	Actif	[224]
(1975)	Swedish Knee Arthroplasty Register	Genou	National	Actif	[225]
(1999)	Swedish Elbow Arthroplasty Register	Coude	National	Actif	[226]
(1999)	Swedish Shoulder Arthroplasty Register	Epaule	National	Actif	[226]
(1993)	Swedish Ankle Arthroplasty Register	Cheville	National	Actif	[189]
Espagne, région de Catalogne (2006)	Catalonia Arthroplasty Register	Hanche, genou	Régional	Actif	[227, 228]
Italie, région d'Emilia Romagna (2000)	Register for Orthopaedic Prosthetic Implantation	Hanche	Régional	Actif	[229]
USA, hôpital de HealthEast (1991)	HealthEast Joint Registry	Hanche, genou	Communautaire	Actif	[230]
USA, 8 régions (2001)	Kaiser Permanente National Joint Replacement Registry	Hanche, genou	Multirégional	Actif	[231, 232]
Canada, région d'Ontario (2000)	Southwestern Ontario Joint Replacement Registry	Hanche, genou	Régional	Remplacé par un registre national	[233]
Angleterre, Région de Trent (1990)	The Trent Regional Arthroplasty Registry	Hanche, genou	Régional	Remplacé par un registre national	[234]

Le mode de recueil de ces données peut également avoir une influence sur la qualité d'un registre de prothèses articulaires. Il s'agit principalement d'utiliser des cahiers d'observation papier ou électroniques (via une plateforme sécurisée disponible sur Internet). L'utilisation de formulaires électroniques apporte l'avantage de pouvoir effectuer des contrôles qualité informatiques, et refuser les données incomplètes ou non valides, dans le cadre d'un suivi en temps réel. Toutefois, les formulaires papier restent moins coûteux, facilement intégrables dans les procédures de soins et ont déjà été utilisés avec succès dans les registres scandinaves [197].

La validation de l'exhaustivité des données recueillies peut être réalisée en comparant les données renseignées avec celles disponibles dans d'autres bases de données, telles que les bases médico-administratives nationales ou locales (c'est-à-dire provenant des établissements de santé). D'autres sources de comparaison peuvent également être utilisées : le nombre de prothèses vendues ; les dossiers médicaux des patients ; ou les déclarations des patients, qui peuvent être interrogés par questionnaires [197].

Enfin, la diffusion des résultats du registre doit être réalisée par des rapports annuels, des rapports spécifiques à chaque hôpital participant, et l'accès à ses propres données par chaque chirurgien participant. Cela permet d'une part d'inciter les chirurgiens et motiver leur participation (particulièrement lorsqu'elle est volontaire) et d'autre part, de contribuer à l'amélioration des pratiques [197]. L'existence d'une version anglaise des informations est une stratégie supplémentaire de diffusion des données, qui n'est pas proposée par tous les registres [177].

3.2 Description des caractéristiques des registres nationaux d'arthroplastie existants

Les caractéristiques des registres nationaux existants et leurs résultats en termes de taux de remplissage et d'exhaustivité des données ont été décrits.

Une revue de la littérature réalisée en mars 2012 dans les bases de données Medline (Pubmed) et Web of Science a permis d'identifier les registres de prothèses articulaires existants, et de décrire les caractéristiques de ces registres. Les mots-clefs suivants ont été utilisés : « *register* », « *registry* », « *arthroplasty* », « *joint* », « *implant* ».

Tableau 24 : Caractéristiques du fonctionnement des registres d'arthroplastie identifiés dans le monde (n=28)

Registre	Soutien du gouvernement	Soutien de la société savante	Identifiant unique	Consentement patient	Mode de documentation	Diffusion des résultats
Allemagne	-	Financement et Coordination	Non	NP	Papier	Rapport aux hôpitaux participants
Angleterre / Pays de Galles	Coordination Taxes sur les implants	-	Oui	Oui	Web, dossier	Rapports publics et aux hôpitaux participants Accès aux données
Australie	Financement	Coordination	Oui	Oui	Papier	Rapports publics et aux hôpitaux participants
Canada	Coordination et financement	-	Oui	Oui	Papier, dossier	Rapports publics et aux hôpitaux participants
Danemark hanche	Financement	Coordination	Oui	Non	Papier, dossier	Rapports publics et aux hôpitaux participants
Danemark genou	Financement	Coordination	Oui	Non	Papier, dossier	Rapports aux hôpitaux participants
Danemark épaule	Financement	NP	Oui	NP	Web	NP
Ecosse hanche/genou	Taxes sur les implants	Coordination	NP	Non opposition	Web	Rapport public, aux chirurgiens sur demande
Ecosse épaule	Financement	-	NP	NP	NP	NP
Finlande	Coordination et financement	-	Oui	Oui	Papier	Rapports publics
France hanche	-	Coordination et financement	Oui	NP	Web	Rapport public
Malawi	NP	NP	Non	Oui	NP	NP
Norvège	Financement	Coordination	Oui	Oui	Papier, dossier	Rapports aux hôpitaux participants Accès aux données
Nouvelle-Zélande	Financement	Coordination et financement	Oui	Oui	Papier, web	Rapports aux hôpitaux participants
Portugal	Financement	Coordination	Non	NP	Papier	Rapport public annuel
Roumanie	Financement	Coordination	Oui	Oui	Papier, web	Rapports publics et aux hôpitaux participants Accès aux données
Slovaquie	Financement	Coordination	Oui	Non	Web, dossier	Accès aux données

NP : non précisé

Tableau 24 (suite)

Registre	Soutien du gouvernement	Soutien de la société savante	Identifiant unique	Consentement patient	Mode de documentation	Diffusion des résultats
Suède hanche	Financement	Coordination	Oui	Non	Papier, web, dossier	Rapports publics et aux hôpitaux participants Accès aux données
Suède genou	Financement	Coordination	Oui	Non	Papier, web	Rapports publics et aux hôpitaux participants Accès aux données
Suède coude	-	Financement et Coordination	Oui	Non	Papier	Rapports publics et aux hôpitaux participants
Suède épaule	Financement	Financement et Coordination	Oui	Non	Papier	Rapports publics et aux hôpitaux participants
Suède cheville	NP	Coordination	NP	NP	Papier	NP
Catalogne (Espagne)	Coordination et financement	Coordination et financement	Non	Non	Web	Rapport public et aux hôpitaux participants
Emilia Romagna (Italie)	Financement	-	NP	NP	NP	NP
HealthEast (USA)	NP	NP	Non	NP	Web	Diffusion des résultats aux chirurgiens
Kaiser Permanente (USA)	-	Coordination et financement	Oui	NP	Papier, web	Rapport public, diffusion aux chirurgiens
Ontario (Canada)	Financement	Coordination	Oui	NP	Web	Rapport de fin de phase projet
Trent (Angleterre)	-	NP	Oui	Oui	Papier	NP

NP : non précisé

Tableau 25 : Méthodes de vérification de l'exhaustivité des données utilisées par les registres d'arthroplastie identifiés (n=28)

Registre	Bases administratives nationales	Données locales	Données de vente des fabricants	Déclarations des patients
Allemagne	-	-	-	-
Angleterre et Pays de Galles	+	-	+	-
Australie	+	-	-	-
Canada	+	-	-	-
Danemark hanche	+	-	-	-
Danemark genou	+	-	-	-
Danemark épaule	+	-	-	-
Ecosse hanche/genou	+	-	-	-
Ecosse épaule	-	-	-	-
Finlande	-	+	-	-
France hanche	+	-	-	-
Malawi	-	-	-	-
Norvège	+	+	-	-
Nouvelle Zélande	+	+	-	-
Portugal	+	-	-	-
Roumanie	-	-	-	-
Slovaquie	+	-	+	-
Suède hanche	+	-	-	+
Suède genou	+	-	-	+
Suède coude	-	-	-	-
Suède épaule	-	-	-	-
Suède cheville	-	-	-	-
Catalogne (Espagne)	+	-	-	-
Emilia Romagna (Italie)	-	-	-	-
HealthEast (USA)	-	+	-	+
Kaiser Permanente	+	+	-	-
Ontario (Canada)	-	-	-	-
Trent (Angleterre)	-	+	-	-

Les publications sélectionnées devaient concerner un registre national ou régional de prothèses articulaires, décrire le fonctionnement et/ou les méthodes de validation des données du registre. Seules les publications en anglais et français ont été retenues. Les références bibliographiques des premières publications ont été examinées afin de compléter la revue.

Vingt-huit registres (22 nationaux et 6 régionaux ou communautaires) ont pu être analysés, répartis dans 18 pays (Tableau 23). Le premier registre a été mis en place en 1975 en Suède, mais la majorité des registres identifiés ont été mis en place dans les années 2000 et ont donc un recul de moins de 10 ans. L'organisation et le fonctionnement de ces registres sont décrits dans le Tableau 24.

Au total, 19 registres (68%) étaient à participation volontaire des chirurgiens, dont deux encouragés par un remboursement majoré des actes hospitaliers (Emilia-Romagna) ou par des crédits de formation continue pour les médecins participants (Canada). Huit (29%) étaient à participation rendue obligatoire par l'état concerné (Danemark, Ecosse, Finlande, Nouvelle Zélande, Roumanie, Slovaquie).

Concernant la validation de l'exhaustivité des données, 68% (19/28) utilisaient au moins une méthode de vérification de l'exhaustivité des données. La méthode la plus utilisée était la comparaison avec les bases de données administratives nationales (16/28 soit 57% des registres, Tableau 25). Ensuite venaient la comparaison avec les données locales des hôpitaux participants (6 registres, 21%), la comparaison avec les données déclarées par les patients (3 registres, 11%), et la comparaison avec les données de ventes des industriels (2 registres, 7%).

La comparaison des données du registre avec les données des bases administratives nationales ou locales reposait sur : le nombre d'opérations renseignées dans le registre, rapporté au nombre d'opérations présentes dans la base administrative (taux de remplissage) ; et la concordance entre les bases c'est-à-dire la proportion d'opérations ou de patients du registre ayant pu être reliés à des opérations ou des patients de la base administrative.

Nous nous sommes intéressés au taux de couverture des registres, c'est-à-dire le nombre de centres participants pressentis par rapport à la zone géographique concernée, et au taux de participation des chirurgiens (Tableau 26). La participation pouvait être exprimée : en pourcentage de chirurgiens ou d'unités cliniques participantes, ou en nombre de chirurgiens ou d'unités cliniques participantes. Le taux de remplissage était exprimé en pourcentage d'opérations réalisées sur l'ensemble de l'aire géographique concernée.

Tableau 26 : Taux de couverture, de participation et de remplissage des registres d'arthroplastie identifiés (n=28)

Registre	Mode de participation	Taux de couverture du territoire	Taux de participation et/ou taux de remplissage
Allemagne	Volontaire	Tous les chirurgiens réalisant des arthroplasties peuvent participer au registre	Participation de 41 établissements, soit 60% des primo-implantations et 80% des reprises
Angleterre et Pays de Galles	Volontaire pour le secteur public Obligatoire pour le secteur privé	413 unités orthopédiques ouvertes en 2010 (100% de couverture du territoire)	Entre 2003 et 2011 : 85.2%; En 2010 : 97% (399/413 établissements) ont soumis au moins une intervention
Australie	Volontaire	100% des établissements pratiquant l'arthroplastie (296 établissements)	Base complète à 93%
Canada	Volontaire encouragée	Tous les chirurgiens réalisant des arthroplasties peuvent participer au registre	70% des chirurgiens, enregistrement de 41% des opérations du territoire (2006-2007)
Danemark hanche	Obligatoire	Tous les départements orthopédiques (48 départements)	Enregistrement de 94.1% des opérations du territoire en 2004
Danemark genou	Obligatoire	Tous les établissements pratiquant l'arthroplastie (52 établissements)	Enregistrement de 89% des primo-implantations et 81% des reprises du territoire en 2007
Danemark épaule	Obligatoire	Non précisé	Enregistrement de 88% des opérations du territoire (2006-2008)
Ecosse hanche/genou	Obligatoire	Non précisé	En 2009 : base complète à 99%
Ecosse épaule	Volontaire	20 chirurgiens participants	Enregistrement de 12% des opérations du territoire la 1 ^{ère} année, 53% la 3 ^{ème} année
Finlande	Obligatoire	45 départements orthopédiques	En 2001: enregistrement de 95% des opérations du territoire
France hanche	Volontaire	Non précisé	Enregistrement de moins de 2% des opérations du territoire
Malawi	Non précisé	Non précisé	Non précisé
Norvège	Volontaire	Tous les établissements pratiquant l'arthroplastie (64 établissements)	En 2006 : base complète à 97%
Nouvelle Zélande	Obligatoire	Tous les établissements pratiquant l'arthroplastie	En 2009 : base complète à 98%
Portugal	Volontaire	83 /136 établissements (61%)	En 2010 : base complète à 50%
Roumanie	Obligatoire	Tous les établissements pratiquant l'arthroplastie (87 établissements)	Non précisé
Slovaquie	Obligatoire	Tous les départements orthopédiques et 81% des départements de traumatologie (40 établissements au total en 2010)	Enregistrement de 92.1% à 100% des opérations

Tableau 25 (suite)

Registre	Mode de participation	Taux de couverture du territoire	Taux de participation et/ou taux de remplissage
Suède hanche	Volontaire	Tous les établissements pratiquant l'arthroplastie (78 établissements)	En 2010 : enregistrement de 98.5% des opérations
Suède genou	Volontaire	En 1994 : 67 unités participantes / 72 (93%) représentant 80% des opérations de la région	En 2007 : enregistrement de 96% des opérations
Suède coude	Volontaire	Non précisé	Non précisé
Suède épaule	Volontaire	31 établissements participants / 33 (94%) représentant environ 85% des opérations	Non précisé
Suède cheville	Volontaire	13 établissements participants	Non précisé
Catalogne (Espagne)	Volontaire	45 hôpitaux, soit 59% des opérations de la région	En 2005-2006, enregistrement de 41% des opérations
Emilia Romagna (Italie)	Volontaire encouragée	93% des 68 unités orthopédiques de la région	Non précisé
HealthEast (USA)	Volontaire	44 chirurgiens participants	Base complète à 94% pour les reprises
Kaiser Permanente (USA)	Volontaire	5 régions / 8 (350 chirurgiens dans 50 établissements)	95% de participation réelle
Ontario (Canada)	Volontaire	18 participants, soit 26 chirurgiens (69%)	Non précisé
Trent (Angleterre)	Volontaire	Tous les hôpitaux de la région (27)	Enregistrement de 97% des opérations du territoire

Tableau 27 : Caractéristiques des registres en fonction de l'exhaustivité des données (n=21)

	Effectif (N)	Dont taux de remplissage >90% (n)
Soutien du gouvernement		
Financement ou taxes sur les implants	16	9
Aucun soutien	4	2
<i>NP*</i>	1	1
Soutien de la Société savante		
Financement et/ou coordination	14	9
Aucun soutien	4	1
<i>NP</i>	3	2
Mode de participation		
Obligatoire	7	5
Volontaire	14	7
<i>NP</i>	0	0
Identifiant patient unique		
Oui	14	10
Non	5	1
<i>NP</i>	2	1
Consentement patient		
Oui	8	6
Non	6	4
<i>NP</i>	7	2
Mode de recueil		
Papier	9	5
Web	7	3
Web et papier	4	4
<i>NP</i>	1	0

* NP : non précisé

Les résultats étaient variables, allant d'un taux de remplissage de moins de 2% des interventions (Registre français des prothèses de hanche) à plus de 90% pour 12 registres. Parmi les registres utilisant les bases administratives comme moyen de contrôle, 47% (8/16) avait un taux de remplissage global supérieur ou égal à 90%. La participation était généralement plus élevée pour le recueil des primo-interventions que pour le recueil des reprises chirurgicales. Pour les registres colligeant les données de plusieurs articulations, les arthroplasties du genou et de la hanche étaient généralement mieux documentées que les remplacements articulaires moins fréquents : en Norvège, le taux de remplissage du registre passait de 76% pour les arthroplasties de hanche, à 10% pour les arthroplasties de la cheville et 9% pour les arthroplasties de la main [218]. Il faut noter qu'une partie des écarts pouvait être liée aux patients n'ayant pas consenti à participer au registre.

La concordance des données des registres avec celles des bases administratives était généralement assez bonne pour les poses initiales de prothèses (80 à 90%), à la condition de disposer d'un identifiant commun entre les bases. En revanche, la concordance était moins élevée lorsqu'il s'agissait de comparer le taux de reprises (39 à 81%). Ceci s'explique notamment par le fait qu'il n'existait pas de codes spécifiques permettant de distinguer les primo-implantations des reprises. Le registre anglais a estimé que 39% des données étaient exactement comparables avec la base administrative utilisée comme comparateur ; 20% des données différaient soit par la date de la reprise, soit par le côté opéré ; 12% des reprises étaient présentes dans le registre mais pas dans la base administrative ; et 29% des reprises étaient présentes dans la base administrative mais pas dans le registre [200].

L'utilisation d'enquêtes auprès des patients pouvait être informative : en Suède, une enquête postale réalisée en 1997 avait montré que 20% des reprises de prothèses du genou déclarées par les patients étaient manquantes dans le registre [225].

Nous avons pu constater que deux tiers (5/7) des registres à participation obligatoire avaient un taux de remplissage supérieur à 90%, contre la moitié (7/14) pour les registres à participation volontaire (Tableau 27). Disposer d'un identifiant unique pour les patients semblait influencer le taux de participation, puisque 71% (10/14) des registres fonctionnant avec un identifiant patient unique avaient un taux de remplissage supérieur à 90%, contre 20% (1/5) des registres n'en disposant pas. Le mode de recueil (papier ou électronique) ne semblait pas avoir d'impact sur la participation, même si les registres utilisant les deux méthodes simultanément avaient tous un taux de remplissage supérieur à 90%.

Encadré 7 : Paramètres à prendre en compte pour un registre de prothèses articulaires fonctionnel et valide

<p>1. Organisation du registre</p> <ul style="list-style-type: none">- Financement et coordination- Participation des chirurgiens (volontaire ou obligatoire)- Numéro identifiant unique des patients (possibilité de relier les évènements d'un même patient entre eux)- Consentement du patient- Base de données unique et centralisée
<p>2. Recueil des données cliniques</p> <ul style="list-style-type: none">- Protocole de recueil et d'analyse des données défini avant le lancement du registre- Outil de recueil électronique- Données à recueillir :<ul style="list-style-type: none">▪ Caractéristiques et antécédents du patient ;▪ Procédure chirurgicale ;▪ Implants et composants utilisés ;▪ Critère principal : échec (défini comme la reprise d'au moins un des composants de l'implant) ;▪ Autres variables : cliniques (douleur, complications, statut fonctionnel, décès), radiologiques, qualité de vie et satisfaction des patients- Exhaustivité :<ul style="list-style-type: none">▪ Toutes les poses (primo-implantations et reprises)▪ Suivi de tous les patients (jusqu'à la reprise de la prothèse, le décès du patient, ou son déménagement permanent en dehors de la zone géographique couverte par le registre)
<p>3. Validation des données</p> <ul style="list-style-type: none">- Contrôle qualité (réalisé par le chirurgien qui remplit la base, audit clinique, contrôle informatique,...)- Comparaison avec les données de bases médico-administratives, nationales ou locales- Comparaison avec les données de ventes des industriels- Comparaison avec les données recueillies auprès des patients
<p>4. Diffusion des résultats</p> <ul style="list-style-type: none">- Accès à ses propres données par chaque chirurgien- Diffusion des rapports aux chirurgiens, aux établissements de santé, à la société savante- Publications scientifiques- Diffusion auprès du grand public

3.3 Application des critères de qualité d'un registre national d'arthroplastie au suivi français des prothèses totales de cheville

Les différents paramètres à prendre en compte pour la mise en place d'un registre national de prothèses articulaires sont résumés dans l'encadré 7. Nous allons passer en revue ces différents points abordés dans le contexte de la préparation du suivi national français des PTC.

3.3.1 Organisation du registre

a) Financement et coordination

Le registre français des PTC est une initiative de la société savante de la spécialité chirurgicale, l'AFCP, qui en est le propriétaire. L'unité de recherche clinique du Pôle IMER des HCL en est le centre de coordination et réalise le traitement et l'analyse des données.

Le budget pour le développement de l'outil de recueil et l'hébergement des données a été apporté par l'AFCP. Néanmoins, pour assurer le fonctionnement du registre, un budget complémentaire a été apporté par les trois industriels commercialisant les PTC en France, au *pro rata* du nombre de leurs DM inclus dans la base de données.

Une convention de partenariat a été contractualisée entre l'AFCP, les HCL et chaque industriel afin de définir le rôle de chacun dans le fonctionnement du registre.

Le registre satisfait au critère énoncé par Kolling et al. [197] de soutien nécessaire par l'association des professionnels concernés. Toutefois, le registre n'est actuellement pas soutenu par les autorités sanitaires nationales. La HAS a souhaité la mise en place d'un suivi des PTC afin que des données cliniques complémentaires post-inscriptions soient recueillies, mais elle n'est pas impliquée pour autant dans le déroulement du registre. Il pourrait être intéressant de demander le soutien de l'ANSM, le registre étant un moyen de surveillance post-commercialisation des PTC.

b) Participation des chirurgiens

La participation au registre est volontaire.

Le registre a pour ambition de couvrir l'ensemble du territoire français. En France, il y a environ 150 chirurgiens poseurs (secteurs public et privé confondus). Ce chiffre est incertain car le nombre exact de chirurgiens pratiquant ces interventions n'est pas connu ; certains ont une activité fortement centrée sur l'arthroplastie de cheville, tandis que d'autres vont poser une ou deux prothèses par an. Le registre aura donc un intérêt dans le recensement des chirurgiens et dans l'évaluation des pratiques d'arthroplastie de cheville.

c) Identifiant patient unique

Chaque patient est identifié par ses nom, prénom, date de naissance, et coordonnées. Ces données permettent de vérifier l'absence de doublons dans la base.

Un numéro d'identification unique est attribué à chaque prothèse implantée ; c'est ce numéro qui permet de faire le lien entre l'intervention initiale et les reprises. Le numéro d'identification est communiqué au patient afin qu'il puisse le donner à son chirurgien lors de toute visite de suivi qu'il serait amené à effectuer (consultation ou hospitalisation), et qu'il pourra également transmettre en cas de changement de chirurgien.

d) Consentement du patient

Le registre correspond à une étude de recherche non interventionnelle, au sens de la Loi de Santé Publique n°2004-806 du 9 août 2004. La réglementation française de ce type d'étude clinique nécessite une soumission au Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS) pour avis valant autorisation, puis l'autorisation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) pour le traitement informatisé des données (autorisation obtenue le 18 juin 2012).

Dans ce cadre réglementaire, le patient doit exprimer sa non opposition quant au recueil et à l'utilisation de ses données pour la réalisation d'analyses. Le patient doit donc être informé par le chirurgien de son droit et peut refuser de participer au registre.

3.3.2 Recueil des données cliniques

a) Protocole de recueil et d'analyse des données

La base de données (unique et centralisée) a été construite pour répondre aux objectifs fixés, et un plan d'analyse statistique a été rédigé en amont du démarrage du registre.

b) Outil de recueil

Un cahier d'observation électronique a été développé. La saisie des données est réalisée par le biais d'un portail Web sécurisé par chaque chirurgien qui dispose d'un code d'accès spécifique individuel.

c) Données recueillies

L'objectif principal du registre est la mesure du pourcentage global de reprise des PTC qu'elle qu'en soit la cause, et en individualisant : le changement partiel ou complet des pièces prothétiques ; l'évolution vers l'arthrodèse ; les reprises comportant des gestes complémentaires ligamentaires ou osseux sur les articulations sous-jacentes ; les données relatives aux pertes osseuses ayant nécessité un comblement.

Le registre documente également le suivi des primo-implantations et des reprises, en recueillant des données sur la douleur ressentie par le patient (selon le score AOFAS), la mobilité articulaire, les complications, et les données de suivi radiologique.

D'autres informations pouvant avoir une influence sur les résultats de la prothèse sont recueillies : caractéristiques et antécédents du patient ; renseignements concernant la procédure chirurgicale.

Les données demandées par le registre sont donc en mesure de décrire de manière sensible les résultats associés à la pose des PTC, notamment leur survie. Il s'agit de données de suivi de routine clinique.

d) Exhaustivité

Le signalement de tout nouveau cas de pose d'une PTC (première intention ou reprise) est réalisé par le chirurgien poseur, par le biais du portail Web. Ce moment signe l'inclusion de la prothèse dans le registre : elle sera suivie jusqu'à sa dépose complète, le décès du patient ou son refus de poursuivre sa participation au registre.

En cas de reprise chirurgicale, le chirurgien complète le registre en indiquant : le motif de la reprise, le type de reprise (sans dépose, avec dépose partielle, avec dépose totale), l'évolution vers l'arthrodèse, les données relatives aux greffes osseuses, les reprises comportant des gestes ligamentaires ou osseux sur les articulations sous-jacentes. Pour chaque reprise concernant une prothèse incluse dans le registre, une fiche sera complétée.

De plus, le chirurgien a la possibilité de compléter des fiches dédiées au suivi du patient, documentant les données cliniques et/ou radiologiques investiguées.

3.3.3 Validation des données

a) Contrôle de qualité

Chaque chirurgien aura la responsabilité des données saisies dans le cahier d'observation électronique. Des contrôles logiques sont paramétrés sur l'outil, et le centre de coordination peut visualiser les données enregistrées afin de repérer les données manquantes ou non cohérentes. Enfin, le centre de gestion et de traitement des données réalisera des contrôles qualité informatiques. Il sera demandé aux chirurgiens de réaliser les corrections nécessaires à l'issue du contrôle de cohérence ou en cas de donnée manquante.

b) Comparaison aux données de bases médico-administratives

Dans le contexte d'un registre français, le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) pourrait être utilisé comme base médico-administrative de comparaison, puisqu'il recense les données d'hospitalisation provenant des hôpitaux publics et privés, colligées au niveau local puis compilées au niveau national.

Les actes CCAM codants pour l'arthroplastie de cheville sont les suivants :

- Pose de PTC : NGKA001 - Remplacement de l'articulation tibiotalienne par prothèse
- Reprise de PTC : NGGA001 - Ablation d'une prothèse tibiotalienne ; et NGGA002 - Ablation d'une prothèse tibiotalienne avec arthrodèse.

Les opérations initiales et de reprises peuvent donc *a priori* être distinguées dans la base du PMSI. Les données à caractère personnel du PMSI sont anonymisées sous la forme d'un numéro d'identifiant unique généré à partir du numéro d'assuré social, de la date de naissance et du sexe de chaque patient. Ce processus d'anonymisation est irréversible et ne permet pas de remonter à l'identification du patient. Il n'y a donc pas d'identifiant commun entre le registre et le PMSI qui permettrait de valider la concordance des données.

L'utilisation du PMSI pourra toutefois permettre de déterminer la participation globale au registre, en termes de nombre total de séjours réalisés.

Le retour aux dossiers médicaux du patient ou aux bases administratives hospitalières non anonymisées pourrait se concevoir par la mise en place d'un monitoring clinique des patients inclus dans le registre. Cela nécessiterait néanmoins de consulter plus de 500 dossiers par an, répartis dans une centaine de centres. L'investissement serait donc lourd et coûteux.

Les registres de prothèses articulaires ayant utilisé cette méthode ont souvent eu recours à l'échantillonnage, qui permet d'avoir une estimation de l'exhaustivité du registre mais ne permet pas de vérifier et compléter en totalité les données.

Cette méthode n'a pas été envisagée au moment de la planification du registre, mais pourra l'être en fonction des premiers résultats obtenus.

c) Comparaison aux données de ventes des trois fabricants français

L'utilisation des données fabricant permet de vérifier le nombre de poses de PTC et de connaître les centres implantateurs. Cette méthode est utilisée dans le cadre du registre, afin de valider l'exhaustivité des inclusions des PTC dans la base. Sur la base des informations fournies par les industriels, le centre de coordination pourra relancer les chirurgiens poseurs connus pour avoir réalisé une intervention de primo-implantation ou de reprise avec changement complet de l'implant, afin de les inciter à inclure la PTC dans le registre s'ils ne l'ont pas déjà fait.

d) Comparaison aux déclarations des patients

Une enquête peut être réalisée auprès des patients, afin de vérifier par leurs déclarations s'ils ont été amenés à revoir leur chirurgien pour le suivi de leur PTC, et notamment s'ils ont été réopérés. L'enquête peut être réalisée par voie postale, par contact téléphonique ou par courriel. Cette méthode a l'avantage de permettre la vérification de l'exhaustivité du suivi et des reprises, et de compléter les données du registre. Ces données devront toutefois faire l'objet d'une vérification auprès du chirurgien, car les patients peuvent être sujets à des biais de mémorisation. De plus, l'exhaustivité ne sera pas nécessairement complète, dans la mesure où le taux de patients participants à l'enquête pourra ne pas être de 100% (refus de participation, contact avec le patient non établi, patient perdu de vue...). Le registre français des PTC utilisera une enquête téléphonique auprès de patients, 12 mois et 24 mois après l'inclusion de la PTC, puis si possible tous les 2 ans jusqu'à 10 ans.

Afin d'augmenter le taux de recueil des données dans le registre, l'AFCP a conçu une carte « patient porteur de PTC » appelée « passeport prothèse », qui sera remise à chaque patient au moment de l'implantation de sa prothèse et de son inclusion dans le registre. Ce document mentionnera les références de son implant, le numéro d'identification de la prothèse incluse, et les coordonnées du centre de coordination du registre. Ainsi, le patient est incité à déclarer tout événement marquant en lien avec sa prothèse directement au centre de coordination, permettant un contrôle supplémentaire des données renseignées.

3.3.4 Résultats

a) Accès par chaque chirurgien à ses propres données

Chaque chirurgien participant aura accès à ses propres données. Il pourra visualiser les dossiers des patients qu'il prend en charge via le portail Web, mais également extraire les données afin d'analyser sa pratique.

b) Diffusion des rapports

Les rapports d'analyse des données du registre seront émis annuellement à l'AFCP (toutes PTC) et aux industriels pour leurs propres implants.

L'AFCP pourra diffuser le contenu du rapport d'analyse, notamment auprès de la HAS, des chirurgiens participants, voire du grand public. L'AFCP a débuté une action de communication concernant l'intérêt du registre et sa mise en place, sur son site Internet.

c) Publications scientifiques

Aucunes règles de publication scientifique ne sont prévues à ce jour, toutefois elles sont envisageables.

4 Discussion

Lors de la conception d'un registre pour le suivi de DM implantables, il est indispensable de prendre en compte un certain nombre de critères qui permettront d'assurer son fonctionnement et sa qualité. Ces critères ont été initialement définis pour les registres d'arthroplastie, dont les premiers ont été mis en place dans les années 1970 et sont depuis repris par l'ensemble de ceux mis en place. La majorité des registres existants étudiés était basée sur une participation volontaire (19/28 ; 68%). Leur taux de participation variait de 2% à 100% ; deux tiers (5/7) des registres à participation obligatoires ayant un taux de remplissage supérieur à 90% contre la moitié des registres à participation volontaire.

Le registre mis en place en France pour le suivi des PTC répond en grande partie aux critères de qualité d'un registre d'arthroplastie. Il est soutenu et financé par la société savante de la spécialité orthopédique, dispose d'un numéro d'identifiant unique de chaque prothèse et d'un outil de recueil électronique (base de données unique et centralisée). Les données recueillies répondent à un objectif précis défini dans un protocole rédigé préalablement à la mise en place du registre, et comportent les caractéristiques et antécédents du patient, les caractéristiques de l'implant et de l'intervention chirurgicale, et le suivi clinique et radiologique des implants posés. Toutes les poses de PTC (primo-implantations et reprises) devraient être renseignées dans la base, sous réserve d'une bonne participation des chirurgiens qui se sont portés volontaires et ont confirmé leur engagement. Des rapports d'analyse annuels seront émis.

Le registre ayant été mis en place en juin 2012, nous n'avons pas encore la possibilité de vérifier si l'application de ces critères permettra d'obtenir des résultats exploitables pour l'évaluation des PTC. Les faiblesses du registre, qui pourraient avoir des conséquences sur le taux de remplissage, sont d'une part le mode de participation volontaire des chirurgiens, et d'autre part la méthode de validation de l'exhaustivité des données qui sera réalisée sur la base des données de vente fournies par les industriels. Ce mode de validation présente le principal inconvénient de ne pas permettre le contrôle de l'exhaustivité des interventions pour reprise, qui constitue le critère de jugement principal du registre. De plus, il n'existe pas de numéro d'identifiant unique par DM commercialisé qui permettrait de tracer de façon sûre le circuit de chaque implant vendu [44].

Lors de la structuration du registre de suivi des PTC, il a été décidé de mettre en place deux actions pour améliorer le taux de remplissage : tout d'abord la mise en place d'un centre de coordination, qui aura notamment pour rôle de relancer les chirurgiens poseurs et les inciter à compléter les données dans la base ; et la mise en place d'un « passeport patient » permettant à ce dernier de rapporter tout évènement lié à la PTC qui lui aura été implantée. Nous espérons que cet outil, associé à l'information qu'ils auront reçue, donnera l'opportunité aux patients de s'impliquer dans le suivi de leur prothèse. L'analyse de la déclaration de participation des patients au fonctionnement du registre sera d'un grand intérêt.

L'utilisation de registres pour évaluer les DM fait aujourd'hui l'objet d'un accord entre les professionnels, bien que ce type d'étude soit classé parmi les études observationnelles et présente donc un niveau de preuve faible au regard des standards méthodologiques de l'évaluation (notamment les études cliniques randomisées). Un registre doit être considéré comme un outil continu d'assurance de la qualité plutôt que comme un essai clinique, qui est destiné à prouver, sur la base d'une démarche hypothético-déductive, un lien de causalité entre le traitement et un effet [235]. Ainsi, les registres de DM présentent plusieurs intérêts.

L'analyse des données du registre répétées dans le temps permet d'observer le changement de pratiques et l'impact de ce changement sur les critères cliniques. De plus, un registre peut jouer un rôle dans l'amélioration des pratiques. En Suède, le taux de reprises des prothèses totales de hanche a diminué d'un tiers en pourcentage après 10 ans d'utilisation du registre national, par l'identification des implants ou des procédures chirurgicales les moins performants, induisant un changement dans les pratiques. Le facteur identifié comme ayant joué sur l'augmentation de la survie des prothèses était la transmission des résultats aux chirurgiens [177].

Deuxièmement, les informations générées par un registre peuvent permettre d'établir des données de référence [236]. Les registres ont ainsi une utilité pour la détection précoce le cas échéant de taux d'échec plus élevé de certains implants ou de procédures plus à risque. Enfin, les registres génèrent des résultats d'une communauté médicale dans son ensemble soit un reflet *a priori* plus fidèle de la réalité que les études cliniques interventionnelles dont la validité externe est discutable. Il a notamment été montré que les études publiées par les équipes impliquées dans la conception des DM présentent de meilleurs résultats cliniques que les publications indépendantes ou les résultats des registres, avec par exemple un taux de révision jusqu'à 4,4 fois plus élevé en routine dans le cas de l'arthroplastie unicompartimentale du genou [237]. Dans le cas des prothèses AES[®], qui ont depuis été retirées du marché pour des raisons de sécurité, la plupart des séries disponibles dans la littérature avaient été publiées par les concepteurs [193].

Afin de renforcer l'information générée par les registres, il serait intéressant de regrouper leurs résultats pour réaliser des études sur des objectifs spécifiques moins fréquemment observés mais cliniquement significatifs. Pour cela, il est nécessaire que les définitions des événements et les données recueillies soient communes.

C'est notamment le cas de certains registres de prothèses articulaires, tels que le *Nordic arthroplasty register association* qui regroupe la Suède, la Norvège et le Danemark, et l'initiative nord-américaine de l'*International Consortium of Orthopaedic Registries* lancée en octobre 2010 [236].

Ces initiatives sont intéressantes mais à l'échelle européenne deux problèmes se posent. Tout d'abord la multiplicité et la diversité des exigences réglementaires en matière de recherche clinique et d'accès aux données des patients (confidentialité et consentement), qui ne sont pas les mêmes dans tous les pays et nécessitent des ressources spécifiques et dédiées, n'existant pas à l'heure actuelle, pour la mise en commun des données ou la mise en place d'un registre européen. D'autre part, il n'existe pas d'identification unique des DM, ni de système de classification universel, qui permettrait de relier les données par DM pour réaliser les analyses.

La principale limite des registres réside dans leur validité, notamment en termes de taux de remplissage et donc d'exhaustivité des données recueillies. En effet, la qualité de l'information est déterminante de l'interprétation des résultats.

Obliger les cliniciens à participer, par le biais d'actions gouvernementales d'incitation ou de sanction, semble être un moyen efficace pour obtenir un taux de remplissage satisfaisant. En France, ce principe n'a pour l'instant jamais été appliqué. Le système de financement de la santé, effectué au niveau des établissements de santé par le remboursement des actes réalisés, ne permet pas de cibler l'activité d'un clinicien en particulier ; il semble donc inadapté comme moyen d'obligation. La SOFCOT, société française de chirurgie orthopédique et traumatologique, dans le cadre du registre national des prothèses totales de hanche, envisage la mise en place d'une clause dans le contrat liant les Agences Régionales de Santé et les établissements de santé, conditionnant un agrément pour poser les implants [27]. Un autre moyen serait la prise en compte de l'implication du clinicien dans le cadre de l'évaluation de ses pratiques professionnelles, par les autorités compétentes en Europe.

Les sociétés savantes peuvent avoir un rôle facilitant pour emporter l'adhésion des cliniciens. Il est notamment nécessaire qu'elles communiquent sur les objectifs et la finalité du registre, afin que les cliniciens soient convaincus de son intérêt.

Dans le cadre du développement des études cliniques pour l'évaluation du DM, les registres trouvent naturellement leur place dans la phase post-marquage CE.

La surveillance post-commercialisation doit permettre l'évaluation en continu du DM, notamment pour recueillir des données de sécurité. Il n'existe actuellement aucune recommandation sur la nature de la surveillance post-commercialisation à mettre en place selon le type de DM : l'industriel détermine quelle est la méthode la plus adaptée, en fonction de la maturité technologique du produit, de son infrastructure et de ses priorités [238].

Cependant, la situation évolue. Dans le cadre de ses missions de surveillance du marché et pour compléter le système de vigilance et renforce la sécurité sanitaire, l'ANSM peut encourager le développement d'études pour le suivi post-commercialisation des DM, voire même, dans le cadre de ses nouvelles missions, mettre en place des études de suivi des patients et de recueil des données d'efficacité et de tolérance [239]. L'utilisation des registres semble particulièrement adaptée à ces situations.

De surcroît, la CNEDiMITS, afin d'établir son avis sur l'inscription d'un DM sur la LPPR, peut demander la réalisation d'études post-inscriptions. Ces études ont majoritairement pour but d'obtenir des données cliniques complémentaires sur l'efficacité du DM dans des conditions réelles d'utilisation [240]. Bien que la HAS préconise la mise en place d'études comparatives, sur les 180 études post-inscriptions demandées entre 2004 et 2010 pour un DM, la plupart des études conduites étaient des études « épidémiologiques » observationnelles [240]. L'analyse de ces études est attendue par la HAS au moment de la demande de renouvellement d'inscription, c'est-à-dire dans un délai imparti de 3 à 5 ans après la publication de l'avis initial. Afin de répondre aux attentes de la HAS, une étude observationnelle, par exemple de type cohorte, peut s'appuyer sur la structure d'un registre. Dans ce cas, un protocole d'étude spécifique pourra être défini, basé sur un objectif principal déterminant le calcul du nombre de patients nécessaires à analyser, et comportant des procédures supplémentaires pour améliorer l'exhaustivité du recueil des données de suivi et le contrôle qualité de ces données. A ce titre, les études observationnelles complètent les données du registre et en renforcent sa validité. La mise en place d'études observationnelles bien conçues basées sur des registres permettrait également de comparer les DM d'une même classe et de déterminer des différences entre eux [236].

Il faut toutefois noter que la surveillance post-marketing ou la réalisation d'études post-inscription doit être réalisée par l'industriel. Si celui-ci peut donc réaliser son propre registre ou sa propre étude, la qualité et la finalité des résultats pourraient être légitimement posées en termes d'indépendance et pour des questions éthiques.

Encadré 8 : Résumé de la troisième partie

Un registre pour évaluer des dispositifs médicaux implantables

Principaux résultats :

- Les critères nécessaires à la création, à la mise en place et au bon fonctionnement d'un registre d'arthroplastie ont été définis dans la littérature, et reposent notamment sur le soutien du gouvernement et des sociétés savantes, l'utilisation d'un identifiant patient unique, la validation de l'exhaustivité des résultats par comparaison à d'autres sources telles que les bases de données médico-administratives, et une politique de diffusion des résultats.
- L'analyse des caractéristiques de 28 registres d'arthroplastie existants dans le monde rapporte que la structure et la qualité des registres étaient hétérogènes :
 - 68% (19/28) étaient basés sur une participation volontaire ;
 - 68% (19/28) utilisaient au moins une méthode de vérification de l'exhaustivité des données. Pour 57% (16/28) il s'agissait de la comparaison à une base de données médico-administrative ;
 - Le taux de remplissage variait de 2% à 100% ; deux tiers des registres à participation obligatoires avaient un taux de remplissage supérieur à 90% contre la moitié des registres à participation volontaire.
- Le suivi des prothèses totales de cheville mis en place en France répond en grande partie aux critères de qualité d'un registre d'arthroplastie :
 - Il bénéficie du soutien de l'Association Française de Chirurgie du Pied qui en est à l'origine et finance l'hébergement de la base de données ;
 - Le recueil des données a fait l'objet d'un protocole prédéfini et sera réalisé sur un outil électronique (base de données centralisée unique) ;
 - L'originalité du projet repose sur l'implication du patient qui possède un « passeport prothèse » lui permettant de signaler sa participation et déclarer tout évènement survenant au cours du suivi de son implant.

Monographie :

- REMY Cécile. *Surveillance active des Dispositifs Médicaux : Application aux registres de prothèses articulaires*. Sous la direction de **L Huot**. Mémoire de DES de Pharmacie industrielle et biomédicale tenant lieu de thèse d'exercice en pharmacie. Université Lyon 1 : 2012.

Pour une même classe de DM, chaque industriel peut mettre en place le suivi de ses propres implants de manière indépendante des autres, sans harmonisation entre les études réalisées. Ceci pose le problème de la mise en commun des données et de la comparaison des DM [241]. Une collaboration scientifique est nécessaire entre les cliniciens et les industriels pour la réalisation de ces études. Notamment, un registre national doit permettre d'établir des rapports de manière transparente. La publication des résultats doit être diffusée largement, dans la littérature scientifique mais également par des moyens permettant de les rendre accessibles au grand public et à l'ensemble des professionnels de santé.

Pour le cas spécifique du suivi national des PTC, chacun des industriels réalisera une même étude observationnelle déclinée pour son propre produit, en vue de compléter son dossier de demande de renouvellement d'inscription sur la LPPR et conformément aux avis émis en 2010 [182-184]. Théoriquement, il sera possible de comparer les différentes prothèses entre elles puisque les données seront disponibles dans le registre.

Se pose également la question du financement des registres, qui apportent des informations aux cliniciens et aux financeurs, mais aussi aux industriels. Le coût de gestion d'un registre est très important et peut être difficile à supporter [236]. La pérennité du financement fait partie des éléments clés du succès d'un registre. Dans le contexte des études post-inscriptions, les industriels pourraient être tentés d'arrêter leur contribution financière si les DM n'étaient plus remboursés. Cependant, la production de données pour maintenir un accès au marché devrait permettre de garantir leur implication financière. Les recommandations publiées dans la littérature préconisent un financement par le gouvernement. Toutefois, la mise en place d'un partenariat public-privé peut être envisagée dans le cadre d'une coopération respectant les contraintes et les besoins de chaque partie.

Le registre est un moyen de générer du savoir et parfois de la connaissance supplémentaire dans des situations où cela fait défaut. Le registre mis en place pour le suivi des PTC est adapté à la question qui est posée sur le plan clinique, car les informations générées permettront de contribuer à la prise de décision. Sa pérennité a été évaluée sur la période nécessaire à la prise de décision ; son périmètre, la durée de suivi des patients et la question de l'exhaustivité ont été abordés en ce sens.

Même s'il est des situations cliniques pour lesquelles un essai est inutile, les registres ne sont pas destinés à remplacer un essai clinique randomisé. Ils sont nécessaires pour le suivi du devenir clinique d'un DM, en particulier un DM implantable. Ils représentent un bon outil pour générer des données cliniques complémentaires et en continu. A ce titre, ils ont un rôle important et leurs résultats devraient être intégrés à l'aide à la décision en matière d'évaluation des DM. En France, l'implication (notamment financière) des instances nationales pourrait être plus forte.

CONCLUSION GENERALE

Ce travail offre une vision actuelle et prospective de l'évaluation clinique des dispositifs médicaux qui présentent un niveau de risque élevé, innovants et/ou coûteux.

Nous avons objectivé que ces DM, lorsqu'ils arrivent sur le marché français après avoir obtenu le marquage CE, sont trop peu évalués : les études cliniques, si elles ont été menées, sont pour la plupart non comparatives. Le niveau de preuve de leur efficacité est donc globalement faible au moment de leur diffusion dans les établissements de santé.

Toutefois, ces études sont généralement suffisantes pour démontrer la sécurité d'utilisation du DM, pour le patient et l'utilisateur, et déterminer son efficacité à court terme, à l'instar des études de phases I et II du médicament.

Pour leur accès au marché, il faudrait rendre obligatoire la réalisation d'au moins une étude clinique évaluant les DM les plus à risque. C'est ce qui est préconisé par l'ensemble des agences nationales, et qui a été entériné par la directive 2007/47/CE. Toutefois, la directive indique qu'il est possible de justifier l'absence de mise en œuvre d'études préalable à l'accès au marché si des données cliniques sont disponibles sur un DM équivalent, sous réserve d'avoir démontré cette équivalence. Il serait intéressant de suivre l'évolution du nombre d'études cliniques réalisées pour l'évaluation d'un DM implantable depuis la mise en application en France de la directive européenne en mars 2010, par exemple à partir des registres d'essais cliniques.

Faut-il que l'obtention du marquage CE soit conditionnée par la réalisation d'études cliniques randomisées ? Au-delà des risques liés à son utilisation, un nouveau DM ne devrait pas faire moins bien que la prise en charge existante, afin d'éviter une perte de chance pour les patients : c'est en cela que des études comparatives sont nécessaires. Dans le cas des DM, la réalisation d'études pragmatiques comparatives, comparant le DM à la stratégie de prise en charge la plus couramment utilisée et selon un protocole de suivi superposé à la prise en charge habituelle des patients, permettrait une meilleure acceptabilité de la part des cliniciens et des patients et ainsi pour toutes ces raisons une meilleure faisabilité des études, y compris en raison d'un moindre surcoût.

Le type d'étude nécessaire pour lever le niveau d'incertitude peut être ou non une étude clinique randomisée, en fonction du DM évalué, de son degré d'innovation, et du moment de son évaluation. Il faut donc trouver des moyens pour générer des données cliniques qui permettront d'accumuler les preuves nécessaires, à terme, pour une évaluation correcte [236].

Des auteurs ont proposé une approche intermédiaire, qui permettrait la mise sur le marché via un marquage CE temporaire, dont le renouvellement serait soumis à la production d'études cliniques et à leurs résultats [51].

Pour mettre en œuvre ce processus, il faudrait sans doute envisager la mise en place d'une autorité centralisée en remplacement ou en complément des organismes notifiés. En effet, ces structures ne seraient pas toutes en mesure d'analyser correctement l'information clinique transmise dans les dossiers de demande de marquage CE. Dans le cadre de la refonte de la directive, le principe d'une agence européenne dédiée au DM fait actuellement débat, et n'a pour l'instant pas été retenu par la Commission européenne, qui semble s'orienter vers un renforcement de l'évaluation des organismes notifiés en termes de démonstration de leur compétence, leur impartialité et leur transparence [21].

Une telle approche basée sur l'accès « sous condition » existe actuellement en France, non pour la mise sur le marché mais pour l'accès au remboursement. Il s'agit de la mise à disposition immédiate d'un DM tout en encadrant son utilisation et en conditionnant son remboursement à la production de résultats d'une étude destinée à confirmer son efficacité. Les valves cardiaques aortiques posées par voie transartérielle ont fait l'objet de cette procédure. Ces DM ont été développés pour le remplacement valvulaire aortique chez des patients qui ne peuvent pas bénéficier de la chirurgie par sternotomie, technique de référence utilisée jusque-là. Ils ont fait l'objet d'une évaluation anticipée de la HAS, afin de ne pas retarder leur mise à disposition compte tenu du potentiel d'amélioration de prise en charge des patients. Cette évaluation a conduit à un remboursement temporaire limité à 2 ans, période au cours de laquelle un nombre restreint de centres a été autorisé à utiliser les DM sous réserve de leur participation à un registre destiné à confirmer leur bénéfice clinique. L'évaluation de ces DM a été réalisée au moyen d'un registre, dont les résultats ont confirmé l'intérêt de la technique dans la population des patients à haut risque non éligibles à la chirurgie [242]. Ces conditions de population ne bénéficiant pas d'alternative thérapeutique suffisent à accepter le niveau de preuve fourni par un registre.

Cette procédure d'accès au remboursement sous condition a l'avantage de financer le DM alors qu'il est l'objet d'une étude clinique, ce qui permet de résoudre pour partie la difficulté du financement des études.

Aux Etats-Unis, les *Centers for Medicare and Medicaid Services* ont mis en place un système équivalent quoique plus contraignant de « *coverage with study participation* », le remboursement du DM étant réalisé uniquement si le patient est inclus dans l'étude [152]. Ce modèle économique semble préférable à une mise sur le marché après obtention des données cliniques suffisantes, car l'industriel bénéficie d'un retour sur investissement précoce et peut continuer à développer son activité, tandis que des données cliniques sont recueillies et permettent de s'assurer de la sécurité et de l'efficacité du DM.

Un nouveau modèle basé sur des autorisations temporaires conditionnées par des données post-marketing pourrait ainsi être généralisé [243], voire élargi à l'accès conditionnel et temporaire au marché. Un programme serait construit comme un continuum entre les études cliniques réalisées en amont du marquage CE jusqu'à l'utilisation du DM en routine. Dans ce contexte, le type d'études à mettre en place pourrait faire l'objet d'un accord entre les autorités et les industriels, en fonction des conditions de prise en charge habituelles des patients et pour juger de l'efficience attendue du nouveau DM. A terme, la mise en œuvre de registres de données cliniques obligatoires permettrait d'améliorer le niveau de preuve nécessaire à l'évaluation des DM, notamment implantables, en produisant des données reflétant leur utilisation en routine de soins et dans un horizon temporel plus large.

Il faudrait également intégrer à ce modèle plus de transparence sur les résultats cliniques obtenus, car aujourd'hui certains industriels les considèrent comme sensibles et confidentiels, et ne les publient pas [244]. Cette problématique ne concerne pas que le secteur du DM, puisque le biais de publication existe également dans celui du médicament : il est pourtant nécessaire que les études cliniques réalisées soient publiées, qu'elles soient ou non interventionnelles, et que leurs résultats soient positifs ou non [245].

Afin de faciliter la réalisation des études cliniques et de répondre aux attentes des différents acteurs du monde du DM, une action collective a été menée en Rhône-Alpes entre 2007 et 2010. Il s'agissait de mettre en place un accompagnement des PME de la région, partant du constat que ces entreprises nécessitaient une aide sur les aspects méthodologiques et la rédaction des protocoles de recherche clinique.

Cette expérience, pilote en France, a concerné l'accompagnement de 17 projets, dont 8 ont conduit à la rédaction d'un protocole et 4 à la réalisation d'une étude. Au-delà de la mise en œuvre des études cliniques, cette expérience a permis de mettre en place un dialogue entre les industriels et les méthodologistes, permettant une acculturation réciproque. Les industriels ont ainsi été formés à la démarche de recherche clinique, notamment ses aspects méthodologiques et réglementaires, et aux exigences des autorités.

La mise en place, sur le modèle de notre expérience, de plateformes régionales capables d'accompagner les industriels dans le développement clinique de leur DM pourrait être une solution pour améliorer la quantité et la qualité des études réalisées. Ces plateformes spécialisées, dotées de compétences méthodologiques spécifiques mais également des connaissances de l'environnement réglementaire et économique du DM, pourrait orienter les industriels dans les différentes étapes de validation de l'intérêt clinique de leur produit sous forme d'un programme d'études cliniques, au travers de partenariats avec les établissements de santé et leurs cliniciens, ou plus simplement les conseiller ponctuellement sur le type d'étude clinique à réaliser à un moment précis du parcours du DM.

Le rôle des établissements de santé pourrait être questionné dans cette approche, dans la mesure où l'étude réalisée engendre des résultats qui servent l'industriel dans sa stratégie commerciale. Toutefois, l'intervention des établissements permet d'être un support pour la diffusion contrôlée des innovations. Etre partie prenante en amont est aussi un moyen de s'assurer que les études réalisées auront un réel intérêt scientifique [44].

De plus, le clinicien joue un rôle essentiel dans l'utilisation des DM (c'est le cas notamment des DM implantables et des équipements), légitimant à la différence du médicament l'interaction forte entre le professionnel de santé et le produit innovant. D'expérience personnelle, l'implication des cliniciens dans les études cliniques évaluant les DM conditionne leur succès.

Dans le cadre de leurs missions de recherche, les méthodologistes impliqués dans l'évaluation du DM pourraient contribuer au développement de types d'études cliniques spécifiques et travailler en lien avec les autorités françaises, notamment pour s'assurer que ces démarches correspondent bien aux demandes des décideurs. Les plateformes constituées pourraient également mettre en place des collaborations entre elles et avec les équipes de chercheurs travaillant à l'étranger, notamment au sein du *Center for Devices and Radiological Health* de la FDA et la *National Institute for Health Research Faculty* en Angleterre.

La problématique financière étant très présente dans l'évaluation du DM, les financements publics des études cliniques sont particulièrement sollicités. Les appels à projets de type PHRC ou PSTIC jouent à ce titre un rôle important pour l'acquisition de données cliniques indispensables à l'évaluation des DM innovants. Il faut toutefois que les industriels participent au financement des études, et ne considèrent pas les appels à projets publics comme une opportunité de réaliser « gratuitement » une étude clinique dont ils tireraient un avantage. A ce titre, un rôle pédagogique est important pour le développement du partenariat public-privé qui s'opère dans le cadre du montage des dossiers de réponse aux appels à projets réalisés par les établissements de santé.

Enfin, ce type de plateforme développée au sein d'un établissement de santé public permettrait éventuellement de gérer les possibles conflits d'intérêt des acteurs impliqués dans la mise en œuvre des études cliniques et dans la diffusion de leurs résultats.

Le but de ce travail était de contribuer à recenser et argumenter de possibles changements quant à l'évaluation des dispositifs médicaux. Durant de nombreuses années, l'absence d'essor des dispositifs médicaux a été attribuée à un manque de clarté sur son statut légal. Depuis les directives publiées dans les années 1990, les dispositifs médicaux bénéficient d'un cadre réglementaire. L'apport d'une compétence et d'une expertise spécifique aura pour vocation de produire des données cliniques de sécurité et d'efficacité qui permettront à terme de qualifier au mieux le service attendu ou rendu des DM, pour une meilleure prise en charge des patients.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Article L.5211-1 du Code de la Santé Publique.
2. EUCOMED. What Medical Technology exactly is. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.eucomed.org/medical-technology> (consulté le 28 septembre 2012).
3. Haut Conseil pour l'Avenir de l'Assurance Maladie. Note sur les Dispositifs Médicaux. Mai 2008. [Ressource électronique]. Disponible sur : http://www.securite-sociale.fr/institutions/hcaam/avis/hcaam_note_290508.pdf (consulté le 23 mars 2011).
4. Les Entreprises du Médicament. Le monde du médicament. Les chiffres clés. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.leem.org/article/chiffre-daffaires> (consulté le 28 septembre 2012).
5. Pôle Interministériel de Prospective et d'Anticipation des Mutations Economiques (PIPAME). Dispositifs médicaux : diagnostic et potentialités de développement de la filière française dans la concurrence internationale. Juin 2011. [Ressource électronique]. Disponible sur : <http://www.industrie.gouv.fr/p3e/etudes/dispositifs-medicaux/etude-dispositifs-medicaux.pdf> (consulté le 28 septembre 2012).
6. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Direction de l'évaluation des dispositifs médicaux / Département de Surveillance du Marché / Unité nouveaux dispositifs. Résumé des caractéristiques du dispositif (DM ou DM-DIV), 03/08/2010. [Ressource électronique]. Disponible sur : [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Resume_des_caracteristiques_du_dispositif_DM_ou_DM-DIV - Agence francaise de securite sanitaire des produits de sante AFSSAPS .pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Resume_des_caracteristiques_du_dispositif_DM_ou_DM-DIV_-_Agence_francaise_de_securite_sanitaire_des_produits_de_sante_AFSSAPS_.pdf) (consulté le 24 juillet 2012).
7. McCulloch P, Schuller F. Innovation or regulation: IDEAL opportunity for consensus. Lancet. 2010;376:1034-6.
8. Morel A, Kiour A, Garcia A. Inspection générale des affaires sociales. Evolution et maîtrise de la dépense des dispositifs médicaux. Novembre 2010. [Ressource électronique]. Disponible sur : <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/114000137/0000.pdf> (consulté le 28 septembre 2012).
9. Konstam MA, Pina I, Lindenfeld J, Packer M. A device is not a drug. J Card Fail. 2003;9:155-7.
10. Directive 90/385/CEE du Conseil, du 20 juin 1990, concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs.
11. Directive 93/42/CEE du Conseil, du 14 juin 1993, relative aux dispositifs médicaux, JOCE L. 169, 12 juillet 1993.
12. Directive 98/79/CE du Parlement Européen et du Conseil, du 27 octobre 1998, relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro.

13. Directive 2000/70/CE du Parlement Européen et du Conseil, du 16 novembre 2000, modifiant la directive 93/42/CEE du Conseil en ce qui concerne les dispositifs médicaux incorporant des dérivés stables du sang ou du plasma humains.
14. Directive 2001/104/CE du Parlement Européen et du Conseil, du 7 décembre 2001, modifiant la directive 93/42/CEE du Conseil relative aux dispositifs médicaux.
15. Directive 2003/32/CE de la Commission, du 23 avril 2003, introduisant des spécifications détaillées en ce qui concerne les exigences prévues à la directive 93/42/CEE du Conseil pour les dispositifs médicaux fabriqués à partir de tissus d'origine animale.
16. Directive 2003/12/CE de la Commission, du 3 février 2003, concernant la reclassification des implants mammaires dans le cadre de la directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux.
17. Directive 2005/50/CE de la Commission, du 11 août 2005, concernant la reclassification des prothèses articulaires de la hanche, du genou et de l'épaule dans le cadre de la directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux.
18. Directive 2007/47/CE du Parlement européen et du Conseil du 5 septembre 2007 modifiant la directive 90/385/CEE du Conseil concernant le rapprochement des législations des Etats membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs, la directive 93/42/CEE du Conseil relative aux dispositifs médicaux et la directive 98/8/CE concernant la mise sur le marché des produits biocides, JOUE L. 247, 21 septembre 2007.
19. Décret n°2009-482 du 28 avril 2009 relatif aux conditions de mise sur le marché des dispositifs médicaux.
20. Ordonnance n° 2010-250 du 11 mars 2010 relative aux dispositifs médicaux
21. Commission Européenne. Proposition de règlement du Parlement Européen et du Conseil relatif aux dispositifs médicaux et modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) n°178/2002 et le règlement (CE) n°1223/2009. 26 Septembre 2012. [Ressource électronique]. Disponible sur : http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/revision_docs/proposal_2012_542_fr.pdf. (consulté le 28 septembre 2012).
22. Articles R.5211-12 à R.5211-20 du Code de la Santé Publique, relatifs aux conditions de mise sur le marché et de mise en service des dispositifs médicaux.
23. Article R.5211-7 du Code de la Santé Publique.
24. Arrêté du 15 mars 2010 modifiant l'arrêté du 20 avril 2006 fixant les règles de classification des dispositifs médicaux, pris en application de l'article R. 5211-7 du code de la santé publique.
25. Article R.5211-6 du Code de la Santé Publique.
26. European Commission. Enterprise and Industry. Notified Bodies. [En ligne]. Disponible sur : <http://ec.europa.eu/enterprise/newapproach/nando/index.cfm> (consulté le 28 septembre 2012).

27. Mission commune d'information sur les dispositifs médicaux implantables et les interventions à visée esthétique. 2012. [En ligne]. Disponible sur : http://www.senat.fr/compte-rendu-commissions/20120312/mci_implants.html (consulté le 28 septembre 2012).
28. Article L.5211-3 du Code de la Santé Publique.
29. Articles R.5212-1 et suivants du Code de la Santé Publique.
30. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Surveillance du marché des dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DM/DMDIV). [En ligne]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-du-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMDIV/Surveillance-du-marche/%28offset%29/0> (consulté le 25 juillet 2012).
31. Article L.165-5 du Code de la Sécurité Sociale (version en vigueur au 1er mai 2012).
32. Haute Autorité de Santé. Parcours du Dispositif Médical: Guide pratique. Décembre 2009. [Ressource électronique]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/guide_pratique_dm.pdf (consulté le 28 septembre 2012).
33. Article R.165-4 du Code de la Sécurité Sociale.
34. Article R.165-14 du Code de la Sécurité Sociale.
35. International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA). Health Technology Assessment (HTA) Glossary. 2006. [Ressource électronique] Disponible sur : http://inahta.episerverhotell.net/upload/HTA_resources/Edu_INAHTA_glossary_July_2006_final.pdf (consulté le 28 septembre 2012).
36. Haute Autorité de Santé. Comment fonctionne la CNEDiMTS. L'évaluation des dossiers de demande d'inscription sous nom de marque sur la Liste des Produits et Prestations Remboursables. [Ressource électronique]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/cepp_fonctionnement.pdf (consulté le 28 septembre 2012).
37. Article L.165-1-1 du Code de la Sécurité Sociale.
38. Ministère en charge de la Santé. Prise en charge de l'innovation par la DGOS : de la recherche clinique à la diffusion aux patients. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.sante.gouv.fr/prise-en-charge-de-l-innovation-par-la-dgos-de-la-recherche-clinique-a-la-diffusion-aux-patients.html> (consulté le 31 juillet 2012).
39. Article L.1151-1 du Code de la Santé Publique.
40. Articles R.5126-48 et suivants du Code de la Santé Publique.

41. Décret n°2006-550 du 15 mai 2006 relatif aux sous-commissions de la commission médicale d'établissement mentionnées au II de l'article L. 6144-1 du Code de la Santé Publique et modifiant le même code (dispositions réglementaires).
42. Hulstaert F, Neyt M, Vinck I, Stordeur S, Huic M, Sauerland S, et al. Evaluation clinique des dispositifs médicaux innovants à haut risque avant leur mise sur le marché. KCE Reports I58B. 2011. [Ressource électronique]. Disponible sur : https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/kce_158b_dispositifs_m%C3%A9dicaux_innovant_%C3%A0_haut_risque.pdf (consulté le 01/08/2012).
43. US Food and Drug Agency. PMA approvals. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/PMAApprovals/default.htm> (consulté le 01 août 2012).
44. Sedrakyan A, Marinac-Dabic D, Normand SL, Mushlin A, Gross T. A framework for evidence evaluation and methodological issues in implantable device studies. *Med Care*. 2010;48:S121-8.
45. Becker KM. Clinical trial development and marketing medical devices. In: Becker KM, Whyte JJ, editors. *Clinical evaluation of medical devices. Principles and Case studies*. Second ed. Totowa, New Jersey: Humana Press; 2006. p. 3-19.
46. Lourenco T, Grant AM, Burr JM, Vale L. A framework for the evaluation of new interventional procedures. *Health Policy*. 2012;104:234-40.
47. Stafinski T, Menon D, Philippon DJ, McCabe C. Health technology funding decision-making processes around the world: the same, yet different. *Pharmacoeconomics*. 2011;29:475-95.
48. Hines JZ, Lurie P, Yu E, Wolfe S. Left to their own devices: breakdowns in United States medical device premarket review. *PLoS Med*. 2010;7:e1000280.
49. Garber AM. Modernizing device regulation. *N Engl J Med*. 2010;362:1161-3.
50. Cookson R, Hutton J. Regulating the economic evaluation of pharmaceuticals and medical devices: a European perspective. *Health Policy*. 2003;63:167-78.
51. Fraser AG, Daubert JC, Van de Werf F, Estes NA, 3rd, Smith SC, Jr., Krucoff MW, et al. Clinical evaluation of cardiovascular devices: principles, problems, and proposals for European regulatory reform. Report of a policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2011;32:1673-86.
52. Treasure T. Are randomised trials needed in the era of rapidly evolving technologies? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;35:474-8; discussion 8-9.
53. Taylor RS, Iglesias CP. Assessing the clinical and cost-effectiveness of medical devices and drugs: are they that different? *Value Health*. 2009;12:404-6.
54. Bernard A, Vicaut E. Quelles études pour évaluer des nouveaux dispositifs médicaux ? *J Chir (Paris)*. 2009;146:129-35.

55. Drummond M, Griffin A, Tarricone R. Economic evaluation for devices and drugs-- same or different? *Value Health*. 2009;12:402-4.
56. Ramsey SD, Luce BR, Deyo R, Franklin G. The limited state of technology assessment for medical devices: facing the issues. *Am J Manag Care*. 1998;4 Spec No:SP188-99.
57. Article R.165-1 du Code de la Sécurité Sociale.
58. Sweet BV, Schwemm AK, Parsons DM. Review of the processes for FDA oversight of drugs, medical devices, and combination products. *J Manag Care Pharm*. 2011;17:40-50.
59. The dangers of the fast track. *Nat Med*. 2011;17:389.
60. Dhruva SS, Bero LA, Redberg RF. Strength of study evidence examined by the FDA in premarket approval of cardiovascular devices. *Jama*. 2009;302:2679-85.
61. Kramer DB, Mallis E, Zuckerman BD, Zimmerman BA, Maisel WH. Premarket clinical evaluation of novel cardiovascular devices: quality analysis of premarket clinical studies submitted to the Food and Drug Administration 2000-2007. *Am J Ther*. 2010;17:2-7.
62. Bernard A, Vicaut E. Dispositifs médicaux - Première partie : de quels types d'études avons-nous besoin ? *Médecine*. 2008;4:464-7.
63. Simpson RJ, Fisher W, Lee AJ, Russell EB, Garraway M. Benign prostatic hyperplasia in an unselected community-based population: a survey of urinary symptoms, bothersomeness and prostatic enlargement. *Br J Urol*. 1996;77:186-91.
64. Sagnier PP, Girman CJ, Garraway M, Kumamoto Y, Lieber MM, Richard F, et al. International comparison of the community prevalence of symptoms of prostatism in four countries. *Eur Urol*. 1996;29:15-20.
65. Sagnier PP, MacFarlane G, Richard F, Botto H, Teillac P, Boyle P. Results of an epidemiological survey using a modified American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia in France. *J Urol*. 1994;151:1266-70.
66. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'hypertrophie bénigne de prostate. Mars 2003. [Ressource électronique]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/hbp_2003_recommandations.pdf (consulté le 28 septembre 2012).
67. Barry Delongchamps N, Robert G, Descazeaud A, Cornu JN, Rahmene Azzouzi A, Haillot O, et al. Traitement chirurgical de l'hyperplasie bénigne de la prostate par laser : revue de littérature du CTMH de l'AFU. *Prog Urol*. 2012;22:80-6.
68. Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, Emberton M, Gravas S, Michel MS, et al. Guidelines on the treatment of non-neurogenic mal LUTS. European Association of Urology 2011. [Ressource électronique] Disponible sur: http://www.uroweb.org/gls/pdf/12_Male_LUTS.pdf (consulté le 28 septembre 2012).

69. Lourenco T, Armstrong N, N'Dow J, Nabi G, Deverill M, Pickard R, et al. Systematic review and economic modelling of effectiveness and cost utility of surgical treatments for men with benign prostatic enlargement. *Health Technol Assess*. 2008;12:iii, ix-x, 1-146, 69-515.
70. Mebust WK, Holtgrewe HL, Cockett AT, Peters PC. Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3,885 patients. *J Urol*. 1989;141:243-7.
71. Reich O, Gratzke C, Bachmann A, Seitz M, Schlenker B, Hermanek P, et al. Morbidity, mortality and early outcome of transurethral resection of the prostate: a prospective multicenter evaluation of 10,654 patients. *J Urol*. 2008;180:246-9.
72. Rassweiler J, Teber D, Kuntz R, Hofmann R. Complications of transurethral resection of the prostate (TURP)--incidence, management, and prevention. *Eur Urol*. 2006;50:969-79.
73. Tauzin-Fin P. Complication des liquides d'irrigation à base de glycolle : le syndrome de résorption. *Thérapie*. 2002;57:48-54.
74. Hochreiter WW, Muller RM. Lasers for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: when is the fuss worth it? *Curr Urol Rep*. 2005;6:257-62.
75. Kabalin JN, Bite G, Doll S. Neodymium:YAG laser coagulation prostatectomy: 3 years of experience with 227 patients. *J Urol*. 1996;155:181-5.
76. Hoffman RM, MacDonald R, Wilt TJ. Laser prostatectomy for benign prostatic obstruction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004CD001987.
77. Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation. Tarification à l'activité MCO. Tarifs applicables 2006->2012 . [En ligne]. Disponible sur : <http://www.atih.sante.fr/index.php?id=0001000021FF> (consulté le 28 septembre 2012).
78. Manyak MJ, Aulisi GP. Free-beam and contact laser ablation of benign prostatic hyperplasia with the KTP/Nd:YAG laser: efficacy and versatility. *World J Urol*. 1995;13:104-8.
79. Anson KM, Watson GM, Shah TK, Barnes DG. Laser prostatectomy: our initial experience of a technique in evolution. *J Endourol*. 1993;7:333-6.
80. Farsi HM. Visual laser ablation of the prostate for patients with acute urinary retention. *Br J Urol*. 1996;78:90-2.
81. Kollmorgen TA, Malek RS, Barrett DM. Laser prostatectomy: two and a half years' experience with aggressive multifocal therapy. *Urology*. 1996;48:217-22.
82. Farsi HM, Mosli HA, Alzemaity MF, Bahnasy A. Visual laser ablation of the prostate (VLAP) with bare fiber in conjunction with laser bladder neck incision in the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia (BPH). *Ann Saudi Med*. 1997;17:191-4.
83. Miki T, Kojima Y, Nonomura N, Matsumiya K, Kokado Y, Yoshioka T, et al. Transurethral visual laser ablation of the prostate for benign prostatic hyperplasia using a KTP/YAG laser. *Int J Urol*. 1997;4:576-9.

84. Kuntzman RS, Malek RS, Barrett DM. High-power potassium titanyl phosphate laser vaporization prostatectomy. *Mayo Clin Proc.* 1998;73:798-801.
85. Malek RS, Barrett DM, Kuntzman RS. High-power potassium-titanyl-phosphate (KTP/532) laser vaporization prostatectomy: 24 hours later. *Urology.* 1998;51:254-6.
86. Carter A, Sells H, O'Boyle PJ. High-power KTP laser for the treatment of symptomatic benign prostatic enlargement. *BJU Int.* 1999;83:857-8.
87. Shingleton WB, Terrell F, Renfro L, Kolski J, Fowler JE, Jr. Low-power v high-power KTP laser: improved method of laser ablation of prostate. *J Endourol.* 1999;13:49-52.
88. Chahal R, Sundaram SK, Gogoi NK. Assessment of voiding outcome, sexual function and quality of life two years following KTP/YAG hybrid laser prostatectomy. *Urol Int.* 2000;65:125-9.
89. Malek RS, Kuntzman RS, Barrett DM. High power potassium-titanyl-phosphate laser vaporization prostatectomy. *J Urol.* 2000;163:1730-3.
90. Malek RS, Kuntzman RS, Barrett DM. Photoselective potassium-titanyl-phosphate laser vaporization of the benign obstructive prostate: observations on long-term outcomes. *J Urol.* 2005;174:1344-8.
91. Langley SE, Gallegos CR, Moisey CU. A prospective randomized trial evaluating endoscopic Nd:YAG laser prostate ablation with or without potassium titanyl phosphate (KTP) laser bladder neck incision. *Br J Urol.* 1997;80:880-4.
92. Carter A, Sells H, Speakman M, Ewings P, MacDonagh R, O'Boyle P. A prospective randomized controlled trial of hybrid laser treatment or transurethral resection of the prostate, with a 1-year follow-up. *BJU Int.* 1999;83:254-9.
93. Carter A, Sells H, Speakman M, Ewings P, O'Boyle P, MacDonagh R. Quality of life changes following KTP/Nd:YAG laser treatment of the prostate and TURP. *Eur Urol.* 1999;36:92-8.
94. Shingleton WB, Terrell F, Renfro DL, Kolski JM, Fowler JE, Jr. A randomized prospective study of laser ablation of the prostate versus transurethral resection of the prostate in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 1999;54:1017-21.
95. Shingleton WB, Farabaugh P, May W. Three-year follow-up of laser prostatectomy versus transurethral resection of the prostate in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 2002;60:305-8.
96. Hai MA, Malek RS. Photoselective vaporization of the prostate: initial experience with a new 80 W KTP laser for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Endourol.* 2003;17:93-6.
97. Sandhu JS, Ng C, Vanderbrink BA, Egan C, Kaplan SA, Te AE. High-power potassium-titanyl-phosphate photoselective laser vaporization of prostate for treatment of benign prostatic hyperplasia in men with large prostates. *Urology.* 2004;64:1155-9.

98. Sulser T, Reich O, Wyler S, Ruzsat R, Casella R, Hofstetter A, et al. Photoselective KTP laser vaporization of the prostate: first experiences with 65 procedures. *J Endourol.* 2004;18:976-81.
99. Te AE, Malloy TR, Stein BS, Ulchaker JC, Nseyo UO, Hai MA, et al. Photoselective vaporization of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia: 12-month results from the first United States multicenter prospective trial. *J Urol.* 2004;172:1404-8.
100. Bachmann A, Ruzsat R, Wyler S, Reich O, Seifert HH, Muller A, et al. Photoselective vaporization of the prostate: the basel experience after 108 procedures. *Eur Urol.* 2005;47:798-804.
101. Bachmann A, Schurch L, Ruzsat R, Wyler SF, Seifert HH, Muller A, et al. Photoselective vaporization (PVP) versus transurethral resection of the prostate (TURP): a prospective bi-centre study of perioperative morbidity and early functional outcome. *Eur Urol.* 2005;48:965-71.
102. Fu WJ, Hong BF, Yang Y, Cai W, Gao JP, Wang CY, et al. Photoselective vaporization of the prostate in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Chin Med J (Engl).* 2005;118:1610-4.
103. Kumar SM. Photoselective vaporization of the prostate: a volume reduction analysis in patients with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia and carcinoma of the prostate. *J Urol.* 2005;173:511-3.
104. Reich O, Bachmann A, Siebels M, Hofstetter A, Stief CG, Sulser T. High power (80 W) potassium-titanyl-phosphate laser vaporization of the prostate in 66 high risk patients. *J Urol.* 2005;173:158-60.
105. Sandhu JS, Ng CK, Gonzalez RR, Kaplan SA, Te AE. Photoselective laser vaporization prostatectomy in men receiving anticoagulants. *J Endourol.* 2005;19:1196-8.
106. Sarica K, Alkan E, Luleci H, Tasci AI. Photoselective vaporization of the enlarged prostate with KTP laser: long-term results in 240 patients. *J Endourol.* 2005;19:1199-202.
107. Volkan T, Ihsan TA, Yilmaz O, Emin O, Selcuk S, Koray K, et al. Short term outcomes of high power (80 W) potassium-titanyl-phosphate laser vaporization of the prostate. *Eur Urol.* 2005;48:608-13.
108. Ruzsat R, Wyler S, Seifert HH, Reich O, Forster T, Sulser T, et al. Photoselective vaporization of the prostate: subgroup analysis of men with refractory urinary retention. *Eur Urol.* 2006;50:1040-9.
109. Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation. Publication du référentiel national de coûts (données 2004-2005). [En ligne] Disponible sur : <http://www.atih.sante.fr/?id=000370000FFF> (consulté le 14 janvier 2009).
110. Stafinski T, Menon D, Harris K, Md GG, Jhangri G. Photoselective vaporization of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Can Urol Assoc J.* 2008;2:124-34.

111. Stovsky MD, Griffiths RI, Duff SB. A clinical outcomes and cost analysis comparing photoselective vaporization of the prostate to alternative minimally invasive therapies and transurethral prostate resection for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2006;176:1500-6.
112. Lukacs B, Loeffler J, Bruyere F, Blanchet P, Gelet A, Coloby P, et al. Photoselective Vaporization of the Prostate with GreenLight 120-W Laser Compared with Monopolar Transurethral Resection of the Prostate: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Eur Urol*. 2012;61:1165-73.
113. Yu X, Elliott SP, Wilt TJ, McBean AM. Practice patterns in benign prostatic hyperplasia surgical therapy: the dramatic increase in minimally invasive technologies. *J Urol*. 2008;180:241-5.
114. Bouchier-Hayes DM, Anderson P, Van Appledorn S, Bugeja P, Costello AJ. KTP laser versus transurethral resection: early results of a randomized trial. *J Endourol*. 2006;20:580-5.
115. Bouchier-Hayes DM, Van Appledorn S, Bugeja P, Crowe H, Challacombe B, Costello AJ. A randomized trial of photoselective vaporization of the prostate using the 80-W potassium-titanyl-phosphate laser vs transurethral prostatectomy, with a 1-year follow-up. *BJU Int*. 2010;105:964-9.
116. Horasanli K, Silay MS, Altay B, Tanriverdi O, Sarica K, Miroglu C. Photoselective potassium titanyl phosphate (KTP) laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for prostates larger than 70 mL: a short-term prospective randomized trial. *Urology*. 2008;71:247-51.
117. Al-Ansari A, Younes N, Sampige VP, Al-Rumaihi K, Ghafouri A, Gul T, et al. GreenLight HPS 120-W laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for treatment of benign prostatic hyperplasia: a randomized clinical trial with midterm follow-up. *Eur Urol*. 2010;58:349-55.
118. Pereira-Correia JA, de Moraes Sousa KD, Santos JB, de Moraes Perpetuo D, Lopes-da-Silva LF, Krambeck RL, et al. GreenLight HPS 120-W laser vaporization vs transurethral resection of the prostate (<60 mL): a 2-year randomized double-blind prospective urodynamic investigation. *BJU Int*. 2012;110:1184-9.
119. Thangasamy IA, Chalasani V, Bachmann A, Woo HH. Photoselective Vaporisation of the Prostate Using 80-W and 120-W Laser Versus Transurethral Resection of the Prostate for Benign Prostatic Hyperplasia: A Systematic Review with Meta-Analysis from 2002 to 2012. *Eur Urol*. 2012.
120. Alivizatos G, Skolarikos A, Chalikopoulos D, Papachristou C, Sopilidis O, Dellis A, et al. Transurethral photoselective vaporization versus transvesical open enucleation for

prostatic adenomas >80ml: 12-mo results of a randomized prospective study. *Eur Urol.* 2008;54:427-37.

121. Skolarikos A, Papachristou C, Athanasiadis G, Chalikopoulos D, Deliveliotis C, Alivizatos G. Eighteen-month results of a randomized prospective study comparing transurethral photoselective vaporization with transvesical open enucleation for prostatic adenomas greater than 80 cc. *J Endourol.* 2008;22:2333-40.

122. Elzayat EA, Al-Mandil MS, Khalaf I, Elhilali MM. Holmium laser ablation of the prostate versus photoselective vaporization of prostate 60 cc or less: short-term results of a prospective randomized trial. *J Urol.* 2009;182:133-8.

123. Elmansy H, Baazeem A, Kotb A, Badawy H, Riad E, Emran A, et al. Holmium Laser Enucleation Versus Photoselective Vaporization for Prostatic Adenoma Greater than 60 Ml: Preliminary Results of a Prospective, Randomized Clinical Trial. *J Urol.* 2012;188:216-21.

124. Elmansy HM, Elzayat E, Elhilali MM. Holmium laser ablation versus photoselective vaporization of prostate less than 60 cc: long-term results of a randomized trial. *J Urol.* 2010;184:2023-8.

125. Chiang PH, Chen CH, Kang CH, Chuang YC. GreenLight HPS laser 120-W versus diode laser 200-W vaporization of the prostate: comparative clinical experience. *Lasers Surg Med.* 2010;42:624-9.

126. Haute Autorité de Santé. Service d'évaluation des actes professionnels. Traitement des troubles urinaires du bas appareil liés à l'hypertrophie bénigne de la prostate par laser. Juillet 2009 [Ressource électronique]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/note_de_cadrage.pdf (consulté le 28 septembre 2012).

127. Armoiry X, Huot L, Ranchon F, Aulagner G. Dispositifs médicaux stériles en cardiologie interventionnelle, chirurgie cardiaque et neuroradiologie. *Actualités Pharmaceutiques Hospitalières.* 2009;5:43-9.

128. Armoiry X, Huot L, Pilleul F, Turjman F, Aulagner G. Neuroradiologie et radiologie digestive interventionnelles. *Actualités Pharmaceutiques Hospitalières.* 2010;6:47-50.

129. Beaussier H, Junot H, Lancrenon S, Faure P. Evaluation des DM innovants au sein des hopitaux : avec quelles donnees cliniques ? *Ann Pharm Fr.* 2012;70:35-45.

130. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. Janvier 2000. [Ressource électronique]. Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/analiterat.pdf> (consulté le 2 septembre 2011).

131. Campbell B. How to judge the value of innovation. *Bmj.* 2012;344:e1457.

132. Organisation de Coopération et de Développement Economique. Le projet de l'OCDE sur la santé. Technologies de la santé et prise de décision. Paris : Les éditions de l'OCDE; 2005.
133. Wilson CB. Adoption of new surgical technology. *Bmj*. 2006;332:112-4.
134. Abel DB, Eikelboom BC, Fogarty TJ, Strandness DE. The role of randomized trials in the investigation of rapidly evolving technologies. *J Endovasc Surg*. 1996;3:228-30.
135. Escarce JJ. Externalities in hospitals and physician adoption of a new surgical technology: an exploratory analysis. *J Health Econ*. 1996;15:715-34.
136. Feldman MD, Petersen AJ, Karliner LS, Tice JA. Who is responsible for evaluating the safety and effectiveness of medical devices? The role of independent technology assessment. *J Gen Intern Med*. 2008;23 Suppl 1:57-63.
137. Johnson J, Rogers W, Lotz M, Townley C, Meyerson D, Tomossy G. Ethical challenges of innovative surgery: a response to the IDEAL recommendations. *Lancet*. 2010;376:1113-5.
138. EUCOMED. Eucomed HTA Position Paper. June 2008. [Ressource électronique]. Disponible sur : [http://www.eucomed.org/uploads/Modules/Publications/Eucomed%20position%20paper%20on%20Health%20Technology%20Assessment%20\(HTA\).pdf](http://www.eucomed.org/uploads/Modules/Publications/Eucomed%20position%20paper%20on%20Health%20Technology%20Assessment%20(HTA).pdf) (consulté le 24 mars 2011).
139. Raab GG, Parr DH. From medical invention to clinical practice: the reimbursement challenge facing new device procedures and technology--part 1: issues in medical device assessment. *J Am Coll Radiol*. 2006;3:694-702.
140. Siebert M, Clauss LC, Carlisle M, Casteels B, de Jong P, Kreuzer M, et al. Health technology assessment for medical devices in Europe. What must be considered. *Int J Technol Assess Health Care*. 2002;18:733-40.
141. Kramer DB, Xu S, Kesselheim AS. Regulation of medical devices in the United States and European Union. *N Engl J Med*. 2012;366:848-55.
142. Bentzen SM. Randomized controlled trials in health technology assessment: overkill or overdue? *Radiother Oncol*. 2008;86:142-7.
143. Black N. Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *Bmj*. 1996;312:1215-8.
144. Dhalla IA, Garner S, Chalkidou K, Littlejohns P. Perspectives on the National Institute for Health and Clinical Excellence's recommendations to use health technologies only in research. *Int J Technol Assess Health Care*. 2009;25:272-80.
145. McCulloch P, Altman DG, Campbell WB, Flum DR, Glasziou P, Marshall JC, et al. No surgical innovation without evaluation: the IDEAL recommendations. *Lancet*. 2009;374:1105-12.

146. Devereaux PJ, Bhandari M, Clarke M, Montori VM, Cook DJ, Yusuf S, et al. Need for expertise based randomised controlled trials. *Bmj*. 2005;330:88.
147. Zelen M. A new design for randomized clinical trials. *N Engl J Med*. 1979;300:1242-5.
148. Lilford RJ, Braunholtz DA, Greenhalgh R, Edwards SJ. Trials and fast changing technologies: the case for tracker studies. *Bmj*. 2000;320:43-6.
149. Fleming TR. One-sample multiple testing procedure for phase II clinical trials. *Biometrics*. 1982;38:143-51.
150. Irony TZ, Simon R. Applications of Bayesian methods to medical device trials. In: Becker KM, Whyte JJ, editors. *Clinical evaluation of medical devices. Principles and Case Studies*. Second ed: Humana Press; 2006. p. 99-116.
151. Chow SC, Chang M. Adaptive design methods in clinical trials - a review. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3:11.
152. Reed SD, Shea AM, Schulman KA. Economic implications of potential changes to regulatory and reimbursement policies for medical devices. *J Gen Intern Med*. 2008;23 Suppl 1:50-6.
153. Loi n°99-1140 du 29 décembre 1999 de financement de la sécurité sociale pour 2000.
154. Biot JN, Touilly N. *L'industrie française des dispositifs médicaux : état des lieux et perspectives*. Paris: Ministère de l'économie, des finances et de l'industrie, Secrétariat d'Etat à l'industrie, Direction générale de l'industrie, des technologies, de l'information et des postes, 2002 : 69 pages; 2002. 69 p.
155. Garber AM. The price of growth in the medical-device industry. *N Engl J Med*. 2006;355:337-9.
156. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Fiche des degrés de nouveauté d'un dispositif médical. [Ressource électronique]. Disponible sur : http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/d3cfd41f8d242fa3ad770ede38ad165.pdf (consulté le 24 mars 2011).
157. Lord SJ, Irwig L, Simes RJ. When is measuring sensitivity and specificity sufficient to evaluate a diagnostic test, and when do we need randomized trials? *Ann Intern Med*. 2006;144:850-5.
158. Parra JA, Revuelta S, Gallego T, Bueno J, Berrio JI, Farinas MC. Prosthetic mesh used for inguinal and ventral hernia repair: normal appearance and complications in ultrasound and CT. *Br J Radiol*. 2004;77:261-5.
159. Parker MJ, Handoll HH. Gamma and other cephalocondylic intramedullary nails versus extramedullary implants for extracapsular hip fractures in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005CD000093.

160. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Rééducation de l'entorse externe de la cheville. Janvier 2000. [Ressource électronique]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/entorse_rap.pdf (consulté le 28 septembre 2012).
161. Conseil Stratégique des Industries de Santé. Dossier de Presse. 25 janvier 2012. [Ressource électronique]. Disponible sur : <http://www.industrie.gouv.fr/sante/2012-01-25-Dossier-presse-5e-reunion-Conseil-strategique-des-industries-de-sante-fr.pdf> (consulté le 5 septembre 2012).
162. Linehan JH, Chaney A. Academic/Industry challenges for medical device development. *Sci Transl Med*. 2010;2:63mr6.
163. Mohandas A, Foley KA. Medical devices: adapting to the comparative effectiveness landscape. *Biotechnology Healthcare*. 2010;Summer 2010:25-8.
164. European Medicines Agency. ICH Topic E9 Statistical Principles for Clinical Trials. September 1998. [Ressource électronique]. Disponible sur : http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50002928.pdf (consulté le 5 septembre 2012).
165. Campbell B. Innovation, NICE, and CardioQ. *Br J Anaesth*. 2012;108:726-9.
166. Faulkner A, Kent J. Innovation and regulation in human implant technologies: developing comparative approaches. *Soc Sci Med*. 2001;53:895-913.
167. Lyratzopoulos G, Patrick H, Campbell B. Registers needed for new interventional procedures. *Lancet*. 2008;371:1734-6.
168. van Loon J, Grutters J, Macbeth F. Evaluation of novel radiotherapy technologies: what evidence is needed to assess their clinical and cost effectiveness, and how should we get it? *Lancet Oncol*. 2012;13:e169-77.
169. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2002;346:1773-80.
170. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*. 2003;349:1315-23.
171. Baim DS, Mehran R, Kereiakes DJ, Gross TP, Simons M, Malenka D, et al. Postmarket surveillance for drug-eluting coronary stents: a comprehensive approach. *Circulation*. 2006;113:891-7.
172. Urban P, Gerschlick AH, Guagliumi G, Guyon P, Lotan C, Schofer J, et al. Le registre e-Cypher: objectifs et organisation. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2004;53 Suppl 1:18s-21s.

173. Urban P, Gershlick AH, Guagliumi G, Guyon P, Lotan C, Schofer J, et al. Safety of coronary sirolimus-eluting stents in daily clinical practice: one-year follow-up of the e-Cypher registry. *Circulation*. 2006;113:1434-41.
174. Rao SV, Califf RM, Kramer JM, Peterson ED, Gross TP, Pepine CJ, et al. Postmarket evaluation of breakthrough technologies. *Am Heart J*. 2008;156:201-8.
175. Arrêté du 6 novembre 1995 relatif au Comité national des registres.
176. Arts DG, De Keizer NF, Scheffer GJ. Defining and improving data quality in medical registries: a literature review, case study, and generic framework. *J Am Med Inform Assoc*. 2002;9:600-11.
177. Serra-Sutton V, Allepuz A, Espallargues M, Labek G, Pons JM. Arthroplasty registers: a review of international experiences. *Int J Technol Assess Health Care*. 2009;25:63-72.
178. Bulstrode C. Total hip replacement: the way forward. *Ann R Coll Surg Engl*. 1996;78:129-32.
179. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Surveillance des prothèses de hanche. [En ligne]. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-dispositifs-medicaux-implantables/Surveillance-des-protheses-de-hanche/%28offset%29/0#paragraph_42262 (consulté le 14 septembre 2012).
180. Smith AJ, Dieppe P, Vernon K, Porter M, Blom AW. Failure rates of stemmed metal-on-metal hip replacements: analysis of data from the National Joint Registry of England and Wales. *Lancet*. 2012;379:1199-204.
181. Besse JL, Colombier JA, Asencio J, Bonnin M, Gaudot F, Jarde O, et al. Total ankle arthroplasty in France. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2010;96:291-303.
182. Haute Autorité de Santé. Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé. HINTEGRA, prothèse totale de cheville. Avis de la Commission du 13 juillet 2010. [Ressource électronique]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-07/hintegra_-13_juillet_2010_2381_avis.pdf (consulté le 10 septembre 2012).
183. Haute Autorité de Santé. Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé. SALTO, prothèse totale de cheville. Avis de la Commission du 23 mars 2011. [Ressource électronique]. Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/cnedimts-2375-salto.pdf> (consulté le 10 septembre 2012).
184. Haute Autorité de Santé. Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé. STAR, prothèse totale de cheville. Avis de la Commission du 22 mars 2011. [Ressource électronique]. Disponible sur : <http://www.has->

sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-04/star-22_mars_2011_3354_avis.pdf

(consulté le 10 septembre 2012).

185. Thomas RH, Daniels TR. Ankle arthritis. *J Bone Joint Surg Am.* 2003;85-A:923-36.
186. Haddad SL, Coetzee JC, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Nalysnyk L. Intermediate and long-term outcomes of total ankle arthroplasty and ankle arthrodesis. A systematic review of the literature. *J Bone Joint Surg Am.* 2007;89:1899-905.
187. Gougoulias N, Khanna A, Maffulli N. How successful are current ankle replacements? A systematic review of the literature. *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468:199-208.
188. Fevang BT, Lie SA, Havelin LI, Brun JG, Skredderstuen A, Furnes O. 257 ankle arthroplasties performed in Norway between 1994 and 2005. *Acta Orthop.* 2007;78:575-83.
189. Henricson A, Skoog A, Carlsson A. The Swedish Ankle Arthroplasty Register: An analysis of 531 arthroplasties between 1993 and 2005. *Acta Orthop.* 2007;78:569-74.
190. Skytta ET, Koivu H, Eskelinen A, Ikavalko M, Paavolainen P, Remes V. Total ankle replacement: a population-based study of 515 cases from the Finnish Arthroplasty Register. *Acta Orthop.* 2010;81:114-8.
191. Hosman AH, Mason RB, Hobbs T, Rothwell AG. A New Zealand national joint registry review of 202 total ankle replacements followed for up to 6 years. *Acta Orthop.* 2007;78:584-91.
192. Esparragoza L, Vidal C, Vaquero J. Comparative study of the quality of life between arthrodesis and total arthroplasty substitution of the ankle. *J Foot Ankle Surg.* 2011;50:383-7.
193. Besse JL, Brito N, Lienhart C. Clinical evaluation and radiographic assessment of bone lysis of the AES total ankle replacement. *Foot Ankle Int.* 2009;30:964-75.
194. Koivu H, Kohonen I, Sipola E, Alanen K, Vahlberg T, Tiisanen H. Severe periprosthetic osteolytic lesions after the Ankle Evolutive System total ankle replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 2009;91:907-14.
195. Rodriguez D, Bevernage BD, Maldague P, Deleu PA, Tribak K, Leemrijse T. Medium term follow-up of the AES ankle prosthesis: High rate of asymptomatic osteolysis. *Foot Ankle Surg.* 2010;16:54-60.
196. Drolet BC, Johnson KB. Categorizing the world of registries. *J Biomed Inform.* 2008;41:1009-20.
197. Kolling C, Simmen BR, Labek G, Goldhahn J. Key factors for a successful National Arthroplasty Register. *J Bone Joint Surg Br.* 2007;89:1567-73.
198. Robertsson O. Knee arthroplasty registers. *J Bone Joint Surg Br.* 2007;89:1-4.
199. Labek G. Handbook for the development and operation of an outcome register for medical devices. EFORT Congress 2009. [Ressource électronique] Disponible sur : <http://www.ear.efort.org/downloads/HandbookRegisterdevelopmentfinal.pdf> (consulté le 17 septembre 2012).

200. National joint registry for england and wales. 8th report. 2011. [Ressource électronique]. Disponible sur : <http://www.njrcentre.org.uk/NjrCentre/Portals/0/Documents/NJR%208th%20Annual%20Report%202011.pdf> (consulté le 17 septembre 2012).
201. Goodfellow JW, O'Connor JJ, Murray DW. A critique of revision rate as an outcome measure: re-interpretation of knee joint registry data. *J Bone Joint Surg Br.* 2010;92:1628-31.
202. Pitto RP, Lang I, Kienapfel H, Willert HG. The German Arthroplasty Register. *Acta Orthop Scand Suppl.* 2002;73:30-3.
203. Sibanda N, Copley LP, Lewsey JD, Borroff M, Gregg P, MacGregor AJ, et al. Revision rates after primary hip and knee replacement in England between 2003 and 2006. *PLoS Med.* 2008;5:e179.
204. Australian Orthopaedic Association. National Joint Replacement Registry. Hip and Knee Arthroplasty. Annual Report, 2011. [Ressource électronique] Disponible sur : http://www.dmac.adelaide.edu.au/aoanjrr/documents/AnnualReports2011/AnnualReport_2011_WebVersion.pdf (consulté le 28 septembre 2012).
205. Graves SE, Davidson D, Ingerson L, Ryan P, Griffith EC, McDermott BF, et al. The Australian Orthopaedic Association National Joint Replacement Registry. *Med J Aust.* 2004;180:S31-4.
206. Bohm ER, Dunbar MJ, Bourne R. The Canadian Joint Replacement Registry-what have we learned? *Acta Orthop.* 2010;81:119-21.
207. Registre Canadien des Remplacements Articulaires. Arthroplasties de la hanche et du genou. Rapport Annuel, 2008-2009. [Ressource électronique]. Disponible sur : https://secure.cihi.ca/free_products/2008_cjrr_annual_report_fr.pdf (consulté le 28 septembre 2012).
208. Pedersen A, Johnsen S, Overgaard S, Soballe K, Sorensen HT, Lucht U. Registration in the danish hip arthroplasty registry: completeness of total hip arthroplasties and positive predictive value of registered diagnosis and postoperative complications. *Acta Orthop Scand.* 2004;75:434-41.
209. Lucht U. The Danish Hip Arthroplasty Register. *Acta Orthop Scand.* 2000;71:433-9.
210. Robertsson O, Bizjajeva S, Fenstad AM, Furnes O, Lidgren L, Mehnert F, et al. Knee arthroplasty in Denmark, Norway and Sweden. *Acta Orthop.* 2010;81:82-9.
211. Rasmussen JV, Jakobsen J, Brorson S, Olsen BS. The Danish Shoulder Arthroplasty Registry: clinical outcome and short-term survival of 2,137 primary shoulder replacements. *Acta Orthop.* 2012.
212. National Services Scotland. Scottish Arthroplasty Project. Annual report, 2010. [Ressource électronique]. Disponible sur :

http://www.arthro.scot.nhs.uk/Scottish_Arthroplasty_Project_Report_2010.pdf (consulté le 28 septembre 2012).

213. Sharma S, Dregghorn CR. Registry of shoulder arthroplasty - the Scottish experience. *Ann R Coll Surg Engl.* 2006;88:122-6.

214. Puolakka TJ, Pajamaki KJ, Halonen PJ, Pulkkinen PO, Paavolainen P, Nevalainen JK. The Finnish Arthroplasty Register: report of the hip register. *Acta Orthop Scand.* 2001;72:433-41.

215. Paavolainen P, Hamalainen M, Mustonen H, Slati P. Registration of arthroplasties in Finland. A nationwide prospective project. *Acta Orthop Scand Suppl.* 1991;241:27-30.

216. Delaunay C, Aghayev E, C. R. Registre des prothèses totales de hanche de la SOFCOT. Rapport, 2011. [Ressource électronique]. Disponible sur : <http://www.sofcot.fr/10-registre-national/registre-national.asp> (consulté le 28 septembre 2012).

217. Lubega N, Mkandawire NC, Sibande GC, Norrish AR, Harrison WJ. Joint replacement in Malawi: establishment of a National Joint Registry. *J Bone Joint Surg Br.* 2009;91:341-3.

218. Espehaug B, Furnes O, Havelin LI, Engesaeter LB, Vollset SE, Kindseth O. Registration completeness in the Norwegian Arthroplasty Register. *Acta Orthop.* 2006;77:49-56.

219. Arthursson AJ, Furnes O, Espehaug B, Havelin LI, Soreide JA. Validation of data in the Norwegian Arthroplasty Register and the Norwegian Patient Register: 5,134 primary total hip arthroplasties and revisions operated at a single hospital between 1987 and 2003. *Acta Orthop.* 2005;76:823-8.

220. New Zealand Orthopaedic Association. The New Zealand Joint Registry. Twelve year report. January 1999 to December 2010. 2011. [Ressource électronique]. Disponible sur : http://www.nzoa.org.nz/content/Twelve_Year_Report.pdf (consulté le 28 septembre 2012).

221. Portuguese Arthroplasty Register. 1st Annual Report. June 2009-May 2010. 2011. [Ressource électronique]. Disponible sur : http://www.rpa.spot.pt/Quick-Links/Home/RPA_first_anual_report.aspx (consulté le 28 septembre 2012).

222. Romanian Arthroplasty Register. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.rne.ro/> (consulté le 28 septembre 2012). Available from: <http://www.rne.ro>.

223. Necas L, Katina S, Krivanek S, Uhlarova J. Review of the annual report of the Slovakian Arthroplasty Register - 2010. 2011. [Ressource électronique] Disponible sur : http://sar.mfn.sk/file/subory/SAR_2010_EN.pdf (consulté le 28 septembre 2012); (78).

224. Gareelick G, Kärrholm J, Rogmark C, Herberts P. Swedish hip Arthroplasty Register. Annual report 2010. [Ressource électronique]. Disponible sur : <http://www.shpr.se/Libraries/Documents/AnnualReport-2010-2-eng.sflb.ashx> (consulté le 28 septembre 2012).

225. Robertsson O, Dunbar M, Knutson K, Lewold S, Lidgren L. Validation of the Swedish Knee Arthroplasty Register: a postal survey regarding 30,376 knees operated on between 1975 and 1995. *Acta Orthop Scand.* 1999;70:467-72.
226. Rahme H, Jacobsen MB, Salomonsson B. The Swedish Elbow Arthroplasty Register and the Swedish Shoulder Arthroplasty Register: two new Swedish arthroplasty registers. *Acta Orthop Scand.* 2001;72:107-12.
227. Serra-Sutton V, Martinez O, Allepuz A, Espallargues M. Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research. Catalan Arthroplasty Register. Results in hip and knee 2005-2008. March 2010. [Ressource électronique]. Disponible sur : http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/racat_hip_knee2005-2008_cahta2010en.pdf (consulté le 28 septembre 2012).
228. Allepuz A, Martínez O, Serra-Sutton V, Espallargues M. Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research. Arthroplasty Register of Catalonia (RACat): Structure and operation. 2008. [Ressource électronique]. Disponible sur : <http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/in0802en.pdf> (consulté le 28 septembre 2012).
229. Stea S, Bordini B, De Clerico M, Petropulacos K, Toni A. First hip arthroplasty register in Italy: 55,000 cases and 7 year follow-up. *Int Orthop.* 2009;33:339-46.
230. Gioe TJ, Killeen KK, Mehle S, Grimm K. Implementation and application of a community total joint registry: a twelve-year history. *J Bone Joint Surg Am.* 2006;88:1399-404.
231. Paxton EW, Inacio M, Slipchenko T, Fithian DC. The kaiser permanente national total joint replacement registry. *Perm J.* 2008;12:12-6.
232. Paxton EW, Inacio MC, Khatod M, Yue EJ, Namba RS. Kaiser Permanente National Total Joint Replacement Registry: aligning operations with information technology. *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468:2646-63.
233. Bourne RB, Sibbald WJ, Doig G, Lee L, Adolph S, Robertson D, et al. The Southwestern Ontario Joint Replacement Pilot Project: electronic point-of-care data collection. Southwestern Ontario Study Group. *Can J Surg.* 2001;44:199-202.
234. Fender D, Harper WM, Gregg PJ. The Trent regional arthroplasty study. Experiences with a hip register. *J Bone Joint Surg Br.* 2000;82:944-7.
235. Graves SE. The value of arthroplasty registry data. *Acta Orthop.* 2010;81:8-9.
236. Sedrakyan A, Paxton EW, Phillips C, Namba R, Funahashi T, Barber T, et al. The International Consortium of Orthopaedic Registries: overview and summary. *J Bone Joint Surg Am.* 2011;93 Suppl 3:1-12.

237. Labek G, Sekyra K, Pawelka W, Janda W, Stockl B. Outcome and reproducibility of data concerning the Oxford unicompartmental knee arthroplasty: a structured literature review including arthroplasty registry data. *Acta Orthop.* 2011;82:131-5.
238. Randall H. Post-marketing surveillance and vigilance for medical devices: the European approach. *Drug Saf.* 2001;24:869-72.
239. Article L.5311-2, modifié par Loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 - art. 5.
240. Haute Autorité de Santé. Les études post-inscription sur les technologies de santé (médicaments, dispositifs médicaux et actes). Principes et méthodes. Novembre 2011. [Ressource électronique]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/etudes_post_inscription_technologies_sante.pdf (consulté le 19 septembre 2012).
241. Rising JP, Reynolds IS, Sedrakyan A. Delays and difficulties in assessing metal-on-metal hip implants. *N Engl J Med.* 2012;367:e1.
242. Gilard M, Eltchaninoff H, Lung B, Donzeau-Gouge P, Chevreul K, Fajadet J, et al. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2012;366:1705-15.
243. Mehran R, Leon MB, Feigal DA, Jefferys D, Simons M, Chronos N, et al. Post-market approval surveillance: a call for a more integrated and comprehensive approach. *Circulation.* 2004;109:3073-7.
244. Heneghan C, Thompson M, Billingsley M, Cohen D. Medical-device recalls in the UK and the device-regulation process: retrospective review of safety notices and alerts. *BMJ Open.* 2011;1:e000155.
245. Decullier E, Lheritier V, Chapuis F. Fate of biomedical research protocols and publication bias in France: retrospective cohort study. *Bmj.* 2005;331:19.

PUBLICATIONS

Article #1

Medical device assessment: scientific evidence examined by the French National Agency for Health - a descriptive study

BMC Public Health 2012, 12:585
doi:10.1186/1471-2458-12-585

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Medical device assessment: scientific evidence examined by the French national agency for health – a descriptive study

Laure Huot^{1,2,3*}, Evelyne Decullier^{1,2,3}, Karen Maes-Beny¹ and Francois R Chapuis^{1,2,3,4}

Abstract

Background: Scientific evidence supports decision-making on the use of implantable medical devices (IMDs) in clinical practice, but IMDs are thought to be far less investigated than drugs. In the USA, studies have shown that approval process of high-risk medical devices was often based on insufficiently robust studies, suggesting that evidence prior to marketing may not be adequate. This study aimed to ascertain level of evidence available for IMDs access to reimbursement in France.

Methods: The objective was to examine the scientific evidence used for IMDs assessment by the French National Authority for Health. We collected all public documents summarising supportive clinical data and opinions concerning IMDs issued in 2008. An opinion qualifies the expected benefit (EB) of the IMD assessed as sufficient or insufficient, and if sufficient, the level of improvement of the expected benefit (IEB) on a scale from major (level I) to no improvement (level V). For each opinion, the study with the highest level of evidence of efficacy data, and its design were collected, or, where no studies were available, any other data sources used to establish the opinion.

Results: One hundred and two opinions were analysed, with 72 reporting at least one study used for assessment (70.6%). When considering the study with the highest level of evidence: 34 were clinical non-comparative studies (47.2%); 29 were clinical comparative studies of which 25 randomised controlled trials (40.3%); 5 were meta-analyses of randomised controlled trials (6.9%); and 4 were systematic literature reviews (5.6%). The opinions were significantly different according to the study design ($p < 0.001$). The most frequent design for insufficient EB, IEB level V and IEB level IV was a non-comparative study (10/19, 52.6%; 15/24, 62.5%; and 8/15, 53.3%; respectively). For the 30 opinions with no supporting clinical study, 16 (53.3%) were based on an expert-based process, 9 (30.0%) were based on the conclusions of a previous opinion (all concluding IEB level V), and 5 (16.7%) reported no data (concluding insufficient EB for 4 and IEB level V for 1).

Conclusions: This study confirmed that level of evidence of clinical evaluation of IMDs is low and needs to be improved.

Keywords: Implantable medical devices, Health technology assessment, Level of evidence, Clinical trials

* Correspondence: laure.huot@chu-lyon.fr

¹Hospices Civils de Lyon, Pôle Information Médicale Evaluation Recherche, Unité de Recherche Clinique, Lyon 69003, France

²Université de Lyon, RECF, EA Santé Individu Société 4129, Lyon 69003, France

Full list of author information is available at the end of the article



Background

By the late 1990s, the US Food and Drug Administration (FDA) had given marketing approval to around 500,000 medical devices, produced by approximately 23,000 different manufacturers, and it has been estimated that 4% of the US population has at least one implanted medical device [1,2]. The US medical device market was estimated in 2011 at US\$105.8 billion. In Europe, there are almost 22,500 medical technology firms, which generate annual sales of €95 billion [3]. In 2006, the medical device market in France comprised €19 billion in sales, representing 12% of medical and health care consumption [4].

Most new medical technologies are intended to improve quality of care but they also increase health spending [5]. For this reason Health Technology Assessment (HTA), which is defined as the systematic evaluation of the properties, effects, and/or impacts of healthcare technology [6], has been developed to inform healthcare providers, payers and patients about technology-related clinical and cost effectiveness. In France, the government set up the French National Authority for Health (*Haute Autorité de Santé*, HAS) in August 2004, whose activities are designed to improve the quality of patient care and guarantee equity within the healthcare system. These activities include the assessment of medical devices based on scientific expertise, carried out by a dedicated committee (*Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et Technologies de Santé*, CNEDIMTS) [7]. The aim of these assessments is to provide "opinions" to health authorities that contain the information needed to support decisions regarding the reimbursement. All assessed medical devices qualified with "sufficient expected clinical benefit" are included on the list of products and services qualifying for reimbursement [8].

In this context, a manufacturer who seeks reimbursement by the French Health Insurance system for the cost of a medical device has two options. If the medical device responds to a generic definition already included on the list qualifying for reimbursement, it can be registered directly. In case there is no generic definition for the medical device, the manufacturer has to apply for specific CNEDIMTS' assessment (brand name registration), and to submit a dossier containing clinical data. These data should demonstrate the value of the medical device, i.e. what is the expected clinical benefit and whether it is sufficient to justify its inclusion on the list qualifying for reimbursement, and should propose what improvement in terms of clinical benefit may be expected in comparison with the existing standard of care. The CNEDIMTS' members base their scientific assessment on the synthesis of information performed by internal assessors, from clinical data provided by the manufacturers or retrieved from an in-house scientific literature search. They focus

specifically on the following features of studies: methodological quality; selection of a relevant population; main outcome measure; and adverse events and complications related to the procedure. For every assessment, a public document summarising supportive clinical data and providing the opinion is available on the French National Authority for Health's website [7].

Previous studies have shown that the approval process for high-risk medical devices in the USA is often based on insufficiently robust studies, suggesting that evidence prior to marketing may not be adequate [9,10]. This study aimed to ascertain what level of evidence was available for IMDs access to reimbursement in France. Therefore, we have described the scientific evidence, in terms of the methodology and characteristics of the clinical studies used by CNEDIMTS for implantable medical device assessment, after marketing but prior to the decision on reimbursement.

Methods

Opinions

An opinion is the result of CNEDIMTS assessment of safety and efficacy of a device in a specified indication, expressed by the qualification of its "expected benefit" (EB) as insufficient or sufficient; in the latter case its "improvement of expected benefit" (IEB) level is documented. EB is a multifactor criterion based on expertise of clinical benefit, efficacy/safety ratio, and public health benefit. IEB is given in comparison to the established standard of care: level I means there is a major improvement in expected benefit with the IMD; level II is a significant improvement; level III is a moderate improvement; level IV is a minor improvement; and level V is no improvement. An IMD could be used in different indications, resulting in one opinion for each indication. Therefore there could be more opinions than devices; the statistical unit for this study was one opinion, given for one IMD used for one precise clinical indication.

Opinions can be issued for a new application (first or subsequent), a modification, or a renewal. A "new application" was considered as "first", only for the first application, and as "subsequent" when re-application was due to a previous insufficient EB opinion. After the IMD is included on the list, each modification (e.g. restriction of use or indication) must be assessed by CNEDIMTS. Every 5 years (maximum) after inclusion on the list, a renewal application must be submitted, leading to assess the observed benefit and the improvement of observed benefit. For convenience, EB will refer to both expected (new application) and observed (renewal application) benefit.

Public documents presenting opinions summarise information on clinical data: the number of studies

provided by the applicant, the number of studies selected by CNEDIMTS for the assessment process, and the abstract outlining the main characteristics of selected studies (design, number of patients, results). Supporting clinical data are specific or non-specific to the device assessed. Non-specific data relating to the device come from studies performed on an equivalent medical device (same technological characteristics and same intended use) i.e. previous model or device manufactured by a competitor.

Search and opinion selection

The present study included all opinions concerning IMDs issued by the CNEDIMTS in 2008 and publicly available on the website of the French National Authority for Health (<http://www.has-sante.fr>).

Data collection

For each opinion, two reviewers (LH and ED) independently examined and collected the data using predefined case report forms. Discrepancies between the two reviewers were resolved by consensus.

Study selection within opinions Only studies reporting efficacy were examined. For modification or renewal applications, only the new clinical data, i.e. that became available since the previous opinion, were considered. The reviewers extracted the number of studies: i) provided by the manufacturer (when explicitly provided); and ii) selected by CNEDIMTS (including those from manufacturer and those from the in-house literature search) as mentioned in its opinion.

Among the studies selected by CNEDIMTS, the one presenting the highest level of evidence was chosen for methodological description, whether it was specific or non-specific to the device. The levels of evidence of the studies were defined as follows (from the highest to the lowest [11]): 1) meta-analysis of randomised controlled trials (RCTs); 2) RCTs; 3) non-randomised comparative studies; 4) non-comparative studies i.e. meta-analysis of non-comparative studies, prospective observational registries, prospective case-series, and retrospective case-series. Systematic literature reviews were considered if no specific study was available. When two studies had the same level of evidence, the one with the highest number of patients was analysed.

Data items The following general information was extracted: the date of the opinion; the year of the CE marking (*Conformité Européenne*); the type of application i.e. new application (first or subsequent), modification, or renewal; the date of previous opinion if relevant; and the opinion result i.e. EB qualification (sufficient or insufficient) and IEB level.

The following main methodological characteristics of the highest level of evidence studies, as available in public documents, were collected:

- number of centres (single centre, national multicentre, and international multicentre);
- study design (as described above);
- total number of patients included in statistical analysis;
- output (statistical significance of the main result).

When no studies had been retained as scientifically sound by the CNEDIMTS, we collected the other sources of data (if any) used to provide the opinion.

Data analysis

The categorical variables were described as frequencies and percentages, and the continuous variables as average or median and range (minimum and maximum). For analysis, we considered a variable "EB + IEB" defined with 6 categories: insufficient EB, IEB level V, IEB level IV, IEB level III, IEB level II, and IEB level I. Types of application and collected studies characteristics were cross-tabulated with the results of the opinions (EB + IEB), and types of application were cross-tabulated with study design. Fisher exact tests were used. All data analyses were performed using SAS version 9.2 (SAS Institute Inc, Cary, NC).

Results

Description of opinions

A total of 171 public documents were issued by the CNEDIMTS for medical devices in 2008; 83 concerning 93 IMDs were included in the analysis (Figure 1), representing 102 opinions.

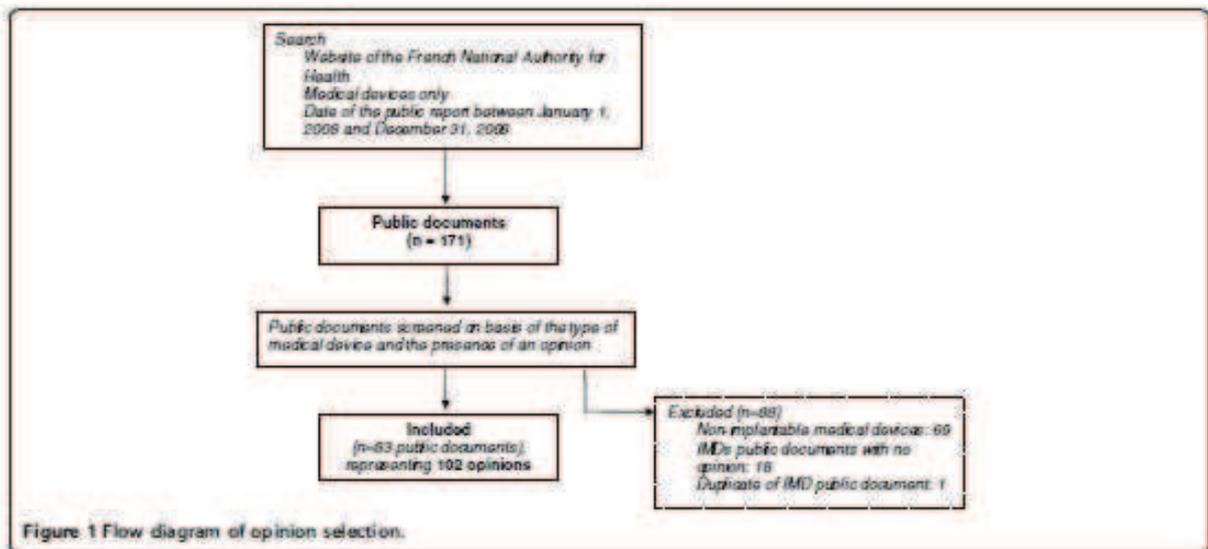
Seventy-nine opinions (77.5%) resulted in sufficient EB (Table 1). One IEB level I was observed (deep brain stimulation medical device).

Sixty-six percent of the opinions resulted from new applications (67/102). The opinions were issued a median of 5.0 years after the CE marking for first new applications (range: 0.0 to 12.0). Concerning subsequent new applications, the new opinion was given a median of 4.4 years after the previous application (range: 2.9 to 6.1). Opinions concerning renewals were given after a median of 3.0 years following the previous one (range: 1.5 to 6.0).

EB + IEB differed according to the type of application ($p=0.002$). Of the 23 opinions with insufficient EB, 21 were new applications (91.3%).

Description of clinical data

For 70/102 opinions (68.6%), at least one clinical study was provided by the applicant, with an average number



of studies provided of 3.4 in these cases (the precise number of studies provided was available for 54 opinions; median: 2, range: 1 to 15). The CNEDIMTS analysed clinical studies in 72/102 opinions (70.6%), with an average of 3.2 selected and analysed studies (median: 2, range: 1 to 15).

Among these, the study with the highest level of evidence concerned the relevant medical device in 45/72 studies (62.5%), a previous model 15/72 (20.8%) and a similar model in 12/72 (16.7%).

The main methodological characteristics of these studies are shown in Table 2.

The study design was significantly different according to EB + IEB ($p < 0.001$). The most frequent design was non-comparative studies for insufficient EB (10/19; 52.6%), IEB level V (15/24; 62.5%) and IEB level IV (8/15; 53.3%); randomised controlled trials for IEB level III

(3/5; 60.0%) and IEB level I (1/1); and meta-analysis for IEB level II (5/8; 62.5%).

The study design was significantly different according to the type of application ($p = 0.006$), e.g., for the 45 new applications, there were 24 non-comparative studies (53.3%) compared with 5 for the 18 renewals (27.8%).

For the 30 opinions with no supporting clinical study, 16 (53.3%) were based on CNEDIMTS expert-based analysis (involving multidisciplinary working group using medical device group information; literature analysis and/or previous opinions): 12 concerned implantable cardiac defibrillators; three prosthetic meshes for hernia repair; and one a triple-chamber pacemaker. All concluded with IEB level V. Nine opinions (30.0%) were based on the conclusions of a previous opinion (all concluded with IEB level V). The last 5 opinions reported no data and concluded with insufficient EB for 4, and IEB level V for 1.

Table 1 Distribution of the Expected Benefit and Improvement of Expected Benefit level according to the type of application

	Total N (%)	New N (%)	Modification N (%)	Renewal N (%)
Sufficient EB*	79 (77.5)	46 (68.7)	13 (92.9)	20 (95.2)
EB† level I	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)
EB level II	8 (7.8)	2 (3.0)	0 (0.0)	6 (28.6)
EB level III	5 (4.9)	3 (4.5)	1 (7.1)	1 (4.8)
EB level IV	15 (14.7)	11 (16.4)	1 (7.1)	3 (14.3)
EB level V	50 (49.0)	30 (44.8)	10 (71.4)	10 (47.6)
Insufficient EB	23 (22.5)	21 (31.3)	1 (7.1)	1 (4.8)
Total	102	67	14	21

*EB: expected benefit.

†IEB: improvement of expected benefit.

Table 2 Description of methodological characteristics of the highest level of evidence studies considered for assessment of implantable medical devices (one study analysed per opinion)

	Overall N (%)	Sufficient Expected Benefit (EB*)					Insufficient EB
		IEB* I	IEB II	IEB III	IEB IV	IEB V	
Number of centres[†]							
Single centre	12 (19.7)	0	0	1	2	4	5
National multicentre	16 (26.2)	0	1	0	4	8	3
International multicentre	12 (19.7)	1	0	2	3	1	5
Not known	21 (34.4)	0	2	1	5	9	4
Design							
Meta-analysis of RCTs [‡]	5 (8.9)	0	5	0	0	0	0
RCTs	25 (34.7)	1	3	3	7	7	4
Comparative non-randomised study	4 (5.6)	0	0	0	0	1	3
Non-comparative study	34 (47.2)	0	0	1	8	15	10
Retrospective case series	5 (14.7)	0	0	0	0	2	3
Prospective cohort	21 (61.8)	0	0	1	5	9	6
Observational registry	6 (17.6)	0	0	0	2	3	1
Meta-analysis of non comparative study	2 (5.9)	0	0	0	1	1	0
Systematic literature review	4 (5.6)	0	0	1	0	1	2
Number of patient[§]							
(median (range))	1275 (9-18 023)	40 (1)	530 (22-18 023)	568.5 (8-1 065)	67 (15-859)	198 (29-8 318)	62 (19-280)
Output							
Significant result	21 (70.0)	1	8	2	3	4	3
Insignificant result	9 (30.0)	0	0	1	1	4	3
Total	72 (100.0)	7	8	5	15	24	19

* IEB: expected benefit; EB: improvement in expected benefit.
[†] Non applicable for 11 studies (meta-analysis and systematic literature reviews).
[‡] RCTs: randomised controlled trials.
[§] Non applicable for systematic literature reviews.
^{||} For comparative studies and meta-analyses of RCTs only, for 4 the information is missing.

Discussion

In 2008, among the clinical studies with the highest level of evidence assessed by CNEDIMTS, less than half were RCTs or meta-analysis of RCTs. The EB for the CNEDIMTS' opinions on IMDs correlated to the clinical studies' level of evidence: low levels of evidence were observed in insufficient EB or low levels of IEB. When no clinical data was available for assessment, the opinion was more likely to conclude on insufficient EB.

To our knowledge, this study is the first to provide a description of the methodological characteristics of studies used during medical device assessment by the French National Authority for Health, and one of the first assessments of the decisions issued by a national competent authority. Its main limitation is the use of publicly available opinions as a data source: some data may have been omitted from public documents, as the opinions do not reveal the complexity of the committee's decision-making process.

The level of evidence of the clinical studies carried out is expected to impact coverage and reimbursement determinations, which indirectly impacts the diffusion of implantable medical devices in healthcare practices. This issue is complicated for manufacturers, who argue that increasing the level of evidence required will create a financial and time barrier to putting new products on the market and restrict patients' access to new medical technologies [12,13]. This is even more difficult for smaller firms, which represent most of medical technology firms, which may not have the capital to conduct trials and are not equipped to meet regulatory and methodological requirements [14].

In Europe, studies assessing the clinical efficacy of implantable medical devices were not systematically required for CE marking until the 2007 European Directive [15]. The regulatory approval for CE marking focuses on safety, device quality and performance. Very often only scarce information is available when a new medical device first comes onto the market. Indeed,

methodological issues are encountered when designing a clinical study for medical devices evaluation [16]. RCTs, commonly used in drug development and considered to be the study design which provides the highest level of evidence for assessing the efficacy of health products, are particularly prone to methodological challenges when considering IMDs [17]. Blinding is not always feasible (or unethical, for instance sham surgery). Interaction between device and operator might induce heterogeneity in clinical efficacy and safety, such as learning curve effect, teams' expertise and habits (need for procedure standardisation), or continuous technological evolution. Inclusions in such studies might be difficult, since target populations are often small.

In the USA, the safety and effectiveness of high-risk medical devices, such as implantable medical devices, are assessed by the FDA during the Premarket Approval (PMA) process which relies on clinical data. Two studies have shown that PMA for cardiovascular devices between 2000 and 2007 was often based on studies which were insufficiently robust and possibly prone to bias, as only 27% of studies used to support PMA were randomised [9,10]. Furthermore, 65% of PMAs were based on a single study, suggesting that there may not be adequate evidence prior to marketing [9]. Even if most Class III devices should require PMA, it has been discussed that a large percentage avoid this process and go through 510(k) submission, which is known to be less rigorous with no systematic need for supportive clinical evidence [18]. In 2003-2007 fiscal years, 228 Class III devices had been cleared by FDA through 510(k) process, while 217 had been submitted through original PMA [19].

We showed that a new opinion was given up to 12 years after CE marking. During this time, a new device may be distributed and widely used by physicians in their standard practice of care, especially in the case of innovative devices [20]. Once the medical device has been distributed, it becomes difficult to assess its clinical benefit and cost in relation to existing strategies [21]. The main constraint in performing RCTs after device distribution is that randomisation may not be accepted, not only by physicians, but also by patients who are well informed about new technologies and are keen to access them. Therefore, to determine efficacy and safety, alternative approaches to conventional trial designs might be considered, e.g. use of historical controls and acceptance of *p* values greater than 0.05 [22]. It has also been suggested that well-designed comparative observational studies may provide information for clinical and effectiveness assessments [23-25]. Such studies may be performed within a post-marketing surveillance program. In first place, post-marketing surveillance has been set up to explore safety concerns such as rare adverse events, through vigilance reporting. However, specific post-

marketing clinical studies have to be developed as they can offer the opportunity to collect outcomes data [26], not only for safety but for efficacy purpose. It has been suggested for high-risk medical devices that a post-marketing surveillance program should be in place at the time of market authorisation as a continuum of clinical studies from pre-market to routine use, within a new regulatory approach [27]. A new model based on temporary authorisations and post-marketing studies could be developed. Currently, post market registries are being increasingly set up to provide real life data about use, safety and efficacy of IMDs.

HTA for medical devices can guide collective choices in terms of access to technology, with a view to ensuring their effectiveness and cost-effectiveness. The lack of scientific data raises ethical issues as offering a new, unapproved technique outside of a clinical research context may put the patient at risk. The timely diffusion of such techniques is vital as there are risks associated with the premature introduction of a device without sufficient clinical evaluation, just as an excessive waiting period may be detrimental to patients. There is a serious question as to when the assessment should be carried out: if it is done early in the development process, both the device and procedure may undergo changes and the learning curve effect has to be incorporated, and the findings of the assessment may rapidly become obsolete [28]. Procedures to ensure the "safe" diffusion of innovations has been implemented in European countries as programmes for funding innovation under the framework of clinical research. A programme to support innovative and costly technologies was created in the early 2000s by the French Ministry of Health, with the aim of supervising their diffusion whilst simultaneously assessing their clinical and cost effectiveness. In the United Kingdom, a procedure for temporary reimbursement has been set up for innovative devices when used only in research for the purposes of generating clinical data and good practice guidelines [29].

Conclusions

This study confirmed that level of evidence of clinical evaluation of IMDs is low and needs to be improved, since less than half of clinical studies with the highest level of evidence assessed by CNEDIMTS in 2008 were RCTs or meta-analysis of RCTs. Future work should design new recommendations in this field by investigating the determinants and the solutions needed to improve quality of clinical evaluation of medical devices, in connection with small and medium firms, clinicians and authorities.

Abbreviations

CNEDIMTS: Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et Technologies de Santé; EB: Expected benefit; FDA: Food and Drug

Administration; HAS Haute Autorité de Santé; HTA: Health technology assessment; IEB: Improvement in expected benefit; IMD: Implantable Medical Device; PMA: Premarketing authorization; RCT: Randomized controlled trial

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

EH designed the study, examined, collected and managed the data, interpreted data and drafted the manuscript. ED participated in the design of the study, examined and collected the data, did the statistical analysis, and helped to draft the manuscript. KMB participated in the design of the study and the collection of data. FC participated in the design of the study, and helped to draft the manuscript. All of the authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

We thank Kim Barrett, Version Originale, for her help with the English version. There was no funding source.

Author details

¹Hospices Civils de Lyon, Pôle Information Médicale-Evaluation Recherche, Unité de Recherche Clinique, Lyon 69003, France. ²Université de Lyon, RECIF, EA Santé Individu Société 4129, Lyon 69003, France. ³Université Lyon 1, Lyon 69003, France. ⁴Conférence Nationale des Comités de Protection des Personnes, dans la recherche biomédicale, Comité de Protection des Personnes Sud-Est III, Lyon 69003, France.

Received: 26 October 2011 Accepted: 15 June 2012

Published: 1 August 2012

References

1. Masel WH: Medical device regulation: an introduction for the practicing physician. *Ann Intern Med* 2004, **140**(4):296-302.
2. Mounier LH: Primer on medical device regulation. Part I: History and background. *Radiology* 1997, **205**(1):1-9.
3. EUCOMED: Eucomed data upload. <http://www.eucomed.org/medical-technology>.
4. Haut Conseil pour l'Avenir de l'Assurance Maladie: Note sur les Dispositifs Médicaux. http://www.securite-sociale.fr/institutions/hcaam/avis/haam_note_290908.pdf.
5. Tachis VR: New priorities for future biomedical innovations. *N Engl J Med* 2010, **363**(8):704-706.
6. NAIHTA: International Network of Agencies for Health Technology Assessment (NAHTA): Health Technology Assessment Gateway. 2006. <http://www.nahta.org/NAHTAGateway/G>.
7. Haute Autorité de Santé. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_5443/anglais/tdac_5443.
8. Code de la Sécurité Sociale: Article L. 165-1. Current to July 23, 2009 <http://www.legifrance.gouv.fr>.
9. Dzus SS, Bero LA, Redberg RF: Strength of study evidence examined by the FDA in premarket approval of cardiovascular devices. *Jama* 2009, **302**(2):2679-2685.
10. Kramer DB, Mills E, Zuckerman BD, Zimmerman BA, Masel WH: Premarket clinical evaluation of novel cardiovascular devices: quality analysis of premarket clinical studies submitted to the Food and Drug Administration 2000-2007. *Am J Ther* 2010, **17**(1):2-7.
11. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé: Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. 2009. <http://www.has-sante.fr/portail/jcms/upload/doc/application/pdf/analyse.pdf>.
12. Reed SD, Shea AM, Schuman KA: Economic implications of potential changes to regulatory and reimbursement policies for medical devices. *J Gen Intern Med* 2008, **23**(Suppl 1):50-56.
13. EUCOMED: Eucomed HTA Revision Paper. 2008. [http://www.eucomed.org/uploads/Modules/Publications/Eucorted%20post-or%20paper%20on%20Health%20Technology%20Assessment%20\(HTA\).pdf](http://www.eucomed.org/uploads/Modules/Publications/Eucorted%20post-or%20paper%20on%20Health%20Technology%20Assessment%20(HTA).pdf).
14. Huot L, Decullier E, Aubagner G, Chapuis FR: Medical device evaluation: what are the needs? *Presse Med* 2010, **39**(10):1097-1098.
15. Directive 2007/47/EC of the European Parliament and of the Council of 5 September 2007 amending Council Directive 90/585/EEC on the approximation of the laws of the Member States relating to active implantable medical

devices. Council Directive 93/42/EEC concerning medical devices and Directive 90/883/EEC concerning the placing of bioideal products on the market. 2007. *Official Journal of the European Union L 247* <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/summary/?uri=OJ:L:2007:247:0001:0005:en:PDF>.

16. Sridharan A, Mairiaux-Dabix D, Normand SL, Mushin A, Gross T: A framework for evidence evaluation and methodological issues in implantable device studies. *Med Care* 2010, **48**(6 Suppl):S121-S128.
17. Ramsey SD, Lutz BR, Deyo R, Franklin G: The limited state of technology assessment for medical devices: facing the issues. *Am J Manag Care* 1998, **4**(SP18):SP199.
18. Hines JJ, Lurie P, Yu E, Wolfe S: Left to their own devices: breakdowns in United States medical device premarket review. *R of Med* 2010, **7**(7):e1000280.
19. Garber AM: Modernizing device regulation. *N Engl J Med* 2010, **362**(13):1161-1163.
20. Winch CB: Adoption of new surgical technology. *BMJ* 2006, **332**(7533):112-114.
21. Gabbay J, Welby T: Introducing new health interventions. *BMJ* 2006, **332**(7533):64-6E.
22. Konstam MA, Pina L, Lindenfeld J, Packer M: A device is not a drug. *J Card Fail* 2003, **9**(3):155-157.
23. Tunis SR, Stryer DB, Clancy CM: Practical clinical trials: increasing the value of clinical research for decision making in clinical and health policy. *Jama* 2003, **290**(12):1624-1632.
24. Black N: Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *BMJ* 1996, **312**(7040):1215-1216. *Clinical research ed.*
25. Concato J, Shah N, Horwitz RJ: Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 2000, **342**(25):1887-1892.
26. Rao SV, Caiff RM, Kramer JM, Peterson ED, Gross TP, Pappas CJ, Williams DG, Donohoe D, Wakeman R, Mehan R, et al: Postmarket evaluation of breakthrough technologies. *Am Heart J* 2008, **156**(2):201-208.
27. Mehan R, Leon MB, Feigal DA, Joffe O, Simons M, Chionis N, Fogarty TJ, Kurz RE, Baim DS, Kaplan AW: Post-market approval surveillance: a call for a more integrated and comprehensive approach. *Circulation* 2004, **109**(25):3073-3077.
28. Rasb GG, Pan DH: From medical invention to clinical practice: the reimbursement challenge: finding new device procedures and technology part 1: issues in medical device assessment. *J Am Coll Radiol* 2006, **3**(9):694-702.
29. Dhalla IA, Garner S, Chakidou K, Littlejohns P: Perspectives on the National Institute for Health and Clinical Excellence's recommendations to use health technologies only in research. *Int J Technol Assess Health Care* 2009, **25**(3):272-280.

doi:10.1186/1471-2458-12-585

Cite this article as: Huot et al.: Medical device assessment: scientific evidence examined by the French national agency for health - a descriptive study. *BMC Public Health* 2012, **12**:585.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



Article #2

Evaluation des dispositifs médicaux : quels besoins pour les entreprises ?

La Presse Médicale 2010, 39: 1097-1098
[Lettre à la rédaction]

Évaluation des dispositifs médicaux : quels besoins pour les entreprises ?

Medical device evaluation: What are the needs?

Du point de vue réglementaire, la commercialisation du dispositif médical (DM) requiert uniquement l'obtention d'un marquage CE, qui rend compte des performances techniques et de la sécurité clinique [1]. Il est obtenu à partir de données cliniques portant sur le DM lui-même ou un DM considéré comme équivalent [2]. Toutefois, les études cliniques ne sont pas obligatoires et la notion d'évaluation au sens de comparaison à une technique de référence n'est pas nécessaire. Le marquage CE n'est donc en aucun cas le garant d'une efficacité clinique [3].

En France, le bénéfice clinique des DM est évalué par la Haute Autorité de Santé, dans le cadre de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé [CNEDIMTS, nouvelle dénomination de la Commission d'évaluation des produits et prestations (CEPP)]. La CNEDIMTS émet un avis scientifique basé sur l'existence et la pertinence méthodologique d'études cliniques. Cet avis précise la notion d'amélioration du service attendu ou rendu, conditionne l'inscription sur la liste des Produits et Prestations, et est utilisé pour la décision de remboursement du DM [4]. Néanmoins, les données présentées par les industriels à la CNEDIMTS sont souvent de faible niveau de preuve scientifique, voire absentes [5].

Les difficultés d'évaluation du DM sont liées à sa particularité (courte durée de vie, populations cibles faibles, évaluation simultanée d'un acte associé), mais également aux pratiques médicales et chirurgicales [6]. En effet, les cliniciens ne sont pas tous formés à la recherche, et les équipes locales sont encore peu structurées pour permettre la gestion d'études cliniques [7]. Les DM sont ainsi utilisés sans évaluation formelle du bénéfice

clinique, celle-ci devenant d'autant plus difficile une fois le DM largement diffusé dans les hôpitaux. Du fait de la tarification à l'activité, cette pratique devrait être moins courante car l'introduction d'un DM dans un hôpital sera conditionnée par son évaluation clinique préalablement réalisée par l'industriel.

Cependant, le financement d'une étude clinique nécessite un budget qui ne peut pas facilement rester à la charge des petites ou moyennes entreprises (PME), lesquelles représentent 80 % des entreprises de ce secteur en France.

C'est ainsi qu'en Rhône-Alpes, les acteurs ont souhaité mettre en place en 2007 une structure régionale d'accompagnement et de formation à l'évaluation du DM, et ont invité les entreprises régionales fabriquant des DM (courrier postal et électronique, sans relance, sur la base du fichier des adhérents de l'Agence régionale du développement et de l'Innovation Rhône-Alpes Santé). Les entreprises participantes devaient préciser leurs attentes et retourner un questionnaire concernant leurs pratiques d'évaluation. Quarante entreprises, pour la plupart des PME ($n = 34$, 85 %), ont répondu et exprimé deux grandes catégories de besoins :

- des formations sur la méthodologie, la réglementation et la logistique des études cliniques ;
- des informations quant aux exigences de la ONEDIMTS en matière de dossier à présenter.

Seules 11 (28 %) entreprises possédaient un service interne dédié à l'évaluation clinique. Pour la commercialisation d'un DM, les entreprises déclaraient avoir mis en place des études sur les caractéristiques techniques du DM ($n = 38$; 95 %) ; des études cliniques, interventionnelles ou comparatives ($n = 21$; 53 %) ; des registres de patients ($n = 11$; 28 %) ; et des études médico-économiques ($n = 10$; 25 %).

Cette enquête, bien que régionale, est révélatrice des difficultés et des besoins des entreprises quant à la méthodologie, la réglementation et la mise en œuvre des études cliniques dans le secteur du DM. Le système de santé français conduit à un niveau d'évaluation croissant avec notamment la nécessité d'obtenir la preuve scientifique du bénéfice clinique d'un produit. Le développement de la preuve clinique d'un DM suit deux étapes. Dans un premier temps, les études de faisabilité permettent de préciser la sélection des patients cibles, la mise au point de la technique, et la mesure de paramètres d'efficacité. La démonstration du bénéfice clinique, évalué dans un second temps, est plus contraignante car les méthodologies habituellement utilisées, notamment celles développées pour le médicament, ne sont pas toujours applicables au DM [6]. Afin d'atteindre un haut niveau de preuve, il faut donc adapter des méthodologies existantes, notamment l'essai clinique randomisé, et développer des méthodologies spécifiques au DM. La qualité des études cliniques sera conditionnée par une collaboration étroite et structurée entre tous les acteurs du domaine, et un accompagnement des industriels, notamment des PME. L'expérience pilote menée en région Rhône-Alpes

a montré la pertinence d'une interface entre cliniciens et industriels, et pourrait être développée à l'échelle nationale par la création de plateformes d'évaluation des DM, destinées à l'accompagnement des entreprises.

Source de financement : Action Collective co-financée par les hospices civils de Lyon, la Direction régionale Rhône-Alpes de l'Industrie de la recherche et de l'environnement, et le Conseil régional Rhône-Alpes.

Autres partenariats : Agence régionale du développement et de l'innovation Rhône-Alpes Santé, OSO, entreprises de la région Rhône-Alpes.

Conflits d'intérêts : aucun.

Remerciements : Nous remercions Mesdames Anne Bedonnet, Odile Whitechurch, Odile Gelpi, Florence Agostino-Ethelto et Virginie Zanchin, Messieurs Benoît Lederer, David Pigo, Laurent Villard, Thomas Delaite et Alain Schwaft, pour le soutien à la structuration et la mise en place de l'Action Collective Rhône-Alpes. Nous remercions également Mesdames Karima Oualia et Anne-Laure Charlois pour leur aide lors de la réalisation de l'enquête.

Références

- [1] Directive 93/42/CEE du Conseil, du 14 juin 1993, relative aux dispositifs médicaux, JOUE L 169, 12 juillet 1993.
- [2] Directive 2007/47/CE du Parlement européen et du Conseil du 5 septembre 2007 modifiant la directive 90/385/CEE du Conseil concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs, la directive 93/42/CEE du Conseil relative aux dispositifs médicaux et la directive 98/8/CE concernant la mise sur le marché des produits biocides, JOUE L 247, 21 septembre 2007.
- [3] Cookson R, Hutton J. Regulating the economic evaluation of pharmaceuticals and medical devices: a European perspective. *Health Policy* 2003;63:167-78.
- [4] Haute Autorité de santé. Commission d'Évaluation des Produits et Prestations mentionnés à l'article L. 165-1 - Règlement intérieur. Accessible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/reglement_cepp.pdf
- [5] Haute Autorité de santé. Actes - Médicaments - Dispositifs. Rechercher un avis. Accessible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_5267/actes-medicaments-dispositifs?cid_c_5267.
- [6] Bernard A, Vicaut E. Quelles études pour évaluer des nouveaux dispositifs médicaux ? *J Chir* 2009, 146:129-35.
- [7] Académie nationale de médecine. Recommandations pour améliorer l'évaluation et le contrôle des dispositifs médicaux. *Bull Acad Natl Med* 2003;4:779-84.

Laure Huot^{1,2,3}, Évelyne Derullier^{1,2,3}, Gilles Aulagner⁴, François R. Chapuis^{1,2,3}

¹Hospices civils de Lyon, pôle information médicale-évaluation recherche, unité de recherche clinique, 69003 Lyon, France

²Université de Lyon, RECH, SA santé Individu société 4129, 69002 Lyon, France

³Université Lyon 1, 69008 Lyon, France

⁴Hospices civils de Lyon, groupement hospitalier Est, département pharmacie, 69500 Bron, France

Correspondance : Laure Huot, Pôle IMR, unité de recherche clinique, 162, avenue Lacassagne, 69424 Lyon cedex 3, France. laure.huot@chu-lyon.fr

Disponible sur internet le 14 juillet 2010

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.
doi: 10.1016/j.jm.2010.06.002

Article #3

Structure de soutien à l'évaluation Clinique des dispositifs médicaux: expérience pilote en région Rhône-Alpes

Annales Pharmaceutiques Françaises 2012, 70: 264-270



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



ARTICLE ORIGINAL

Structure de soutien à l'évaluation clinique des dispositifs médicaux : expérience pilote en région Rhône-Alpes

A programme to support clinical evaluation of medical devices: Pilot experiment in the Rhône-Alpes region

L. Huot^{a,*,b,c}, E. Decullier^{a,b,c}, G. Aulagner^{b,d,e},
F.R. Chapuis^{a,b,c}

^a Unité de recherche clinique, pôle information médicale évaluation recherche, hospices civils de Lyon, 69003 Lyon, France

^b Université de Lyon, 69003 Lyon, France

^c Université Lyon 1, RECIF, EAM santé individu société 4128, 69003 Lyon, France

^d Université Lyon 1, institut des sciences pharmaceutiques et biologique, 69003 Lyon, France

^e Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles, hospices civils de Lyon, 69500 Bron, France

Reçu le 27 avril 2012 ; accepté le 21 août 2012

Disponible sur Internet le 11 septembre 2012

MOTS CLÉS

Dispositifs médicaux ;
Évaluation ;
Recherche clinique ;
Innovation ;
Formation

Résumé

Introduction. – La commission du médicament et des dispositifs médicaux des hospices civils de Lyon (HCL) est confrontée à la pauvreté des données cliniques disponibles lors du référencement de dispositifs médicaux (DM). Les HCL se sont rapprochés de différents organismes de Rhône-Alpes pour mettre en place une action visant à inciter les petites et moyennes entreprises (PME) du DM à réaliser des études cliniques. Nous rapportons les résultats de cette expérience qui s'est déroulée entre 2007 et 2010.

Méthodes. – Les projets des entreprises éligibles ont été sélectionnés sur la base de leur intérêt scientifique. Une structure d'accompagnement réglementaire et méthodologique a été mise en place.

Résultats. – Vingt entreprises étaient candidates, 17 ont été sélectionnées. Huit protocoles de recherche clinique ont été rédigés ; quatre études cliniques ont été mises en œuvre. Ces études ont été réalisées par des micro-entreprises et concernaient des DM pouvant être

* Auteur correspondant. Unité de recherche clinique, pôle IWER, hospices civils de Lyon, 162, avenue Lacassagne, 69424 Lyon cedex 3, France.

Adresse e-mail : laure.huot@chu-lyon.fr (L. Huot).

KEYWORDS

Medical devices;
Biomedical research;
Clinical evaluation;
Innovation;
Training

considérés comme des innovations ou des nouveautés substantielles. Les principales causes pour lesquelles les projets n'ont pas conduit à un protocole de recherche ou à une étude étaient : une phase de développement du DM plus longue que prévue ($n=3$) ; un problème de faisabilité méthodologique ($n=1$) ; la recherche infructueuse d'un investigateur principal ($n=2$) ; ou un choix de l'entreprise ($n=5$).

Discussion et conclusions. – Cette expérience pilote a permis de former des PME à la recherche clinique et de générer des études cliniques pour l'évaluation de DM. Sa pérennisation pourrait inciter les industriels à réaliser des essais cliniques de bonne qualité.

© 2012 Publié par Elsevier Masson SAS.

Summary

Introduction. – The drug and medical devices Committee of the University Hospital of Lyon faces the weakness of clinical data available to justify medical devices purchase. The Hospital of Lyon has worked with several organisms of the Rhône-Alpes region to set up a pilot programme aimed at encouraging small and medium enterprises (SMEs) to realise clinical studies for the evaluation of their medical device. We report the results of this experiment which took place from 2007 to 2010.

Methods. – Eligible projects were selected on the basis of their scientific interest. A specific structure for regulatory and methodological support was set up.

Results. – Twenty companies applied, seventeen were selected. Eight research protocols were written; four clinical studies were implemented. These studies were performed by micro-companies for medical devices that could be considered as innovative device or substantial novelty. Two draft protocols were started but deferred by choice of the company. For projects that did not lead to a research protocol or study, the main causes were: a longer than expected development phase ($n=3$) ; a problem linked to methodological feasibility ($n=1$) ; the unsuccessful search for a principal investigator ($n=2$) ; or the company's choice ($n=5$).

Discussion and conclusion. – This pilot experience in France has supported and trained regional SMEs in clinical research. Its continuation could encourage manufacturers to conduct clinical trials of good quality.

© 2012 Published by Elsevier Masson SAS.

Introduction

La définition réglementaire du dispositif médical (DM) n'a été établie que dans les années 1990, avec les premières directives européennes visant à encadrer ces produits de santé [1]. Un DM arrivant sur le marché ne doit pas compromettre l'état clinique ni la sécurité des patients, et doit être conforme aux exigences essentielles qui lui sont applicables. L'obtention du marquage CE matérialise cette conformité, garant de la sécurité d'emploi du DM pour le patient et l'utilisateur. Les « données cliniques » présentées dans le dossier de demande de marquage CE doivent être le support de l'évaluation des effets indésirables et du caractère acceptable du rapport bénéfice/risque pour le patient. Elles sont définies comme des « informations relatives à la sécurité et aux performances obtenues dans le cadre de l'utilisation clinique du dispositif », et ne sont pas nécessairement obtenues par le biais d'investigations cliniques spécifiques [2]. De nombreux DM, y compris à niveau de risque élevé (de classe IIb, III et implantables), sont commercialisés après obtention du marquage CE sans avoir fait l'objet d'études cliniques préalables.

C'est ainsi que les hôpitaux sont confrontés au problème du référencement de nouveaux DM, demandés par les cliniciens mais pour lesquels le bénéfice clinique n'est pas précisément connu. Les commissions du médicament et des dispositifs médicaux stériles (COMEDIMS) sont chargées au

sein des hôpitaux de la politique de référencement des produits de santé, et de leur évaluation en vue de leur achat et de leur bon usage [3]. Les COMEDIMS sont confrontées à des difficultés pour les DM sujets au référencement, car les dossiers présentés pour aider à la décision ont des niveaux de preuve faibles [4]. Aux hospices civils de Lyon, une procédure d'instruction des demandes de référencement de DM a été mise en place par la COMEDIMS depuis 2000. En cas d'insuffisance, voire d'absence, de données cliniques dans un dossier de DM innovant et coûteux, un budget spécifique peut être alloué pour la réalisation de séries de cas au sein de l'établissement, dans l'objectif d'apporter des données cliniques et médico-économiques, éléments pour l'aide à la décision institutionnelle. Toutefois, ces séries cliniques ne permettent pas d'obtenir un niveau de preuve élevé, qui est pourtant nécessaire pour établir le réel bénéfice clinique d'un produit de santé.

L'évaluation clinique des produits de santé doit être réalisée par les industriels, mais dans le domaine des DM les fabricants sont principalement des petites et moyennes entreprises (PME). Elles sont souvent mal adaptées à l'évaluation clinique par manque de connaissance de la méthodologie, de la logistique et/ou de la réglementation des études cliniques [5,6]. De fait, l'évaluation clinique des DM s'avère difficile, en raison des nombreuses difficultés méthodologiques rencontrées [7]. En effet, le référentiel en matière d'étude clinique est basé sur le développement du

médicament, or de nombreux choix méthodologiques sont compliqués par la nature même du DM qui le rend différent du médicament [8]. L'absence de placebo rend quasiment impossible l'insu (cas des DM implantables); la fréquence rare ou le délai important de survenue des événements cliniques complique le choix d'un critère de jugement robuste (exemple des prothèses orthopédiques); l'implication d'un opérateur influe sur le choix d'un comparateur pertinent et sur le résultat (notamment en chirurgie). Il est donc nécessaire de s'adapter à ces exigences méthodologiques [9].

Se pose alors la question des actions à entreprendre pour obtenir des données basées sur des études cliniques de bon niveau. Une des solutions envisagées serait la création d'une plateforme rapprochant les différents acteurs concernés par le secteur du dispositif médical. Une « action collective » pour l'évaluation des dispositifs médicaux a ainsi été structurée en Rhône-Alpes, dans l'objectif de mettre en relation des industriels qui auraient la volonté d'évaluer un de leurs produits et l'hôpital qui pourrait leur apporter une formation et une aide pour le montage et la réalisation d'études cliniques. L'objectif est ici de présenter les résultats de cette action pilote en termes de réalisation d'études cliniques.

Matériel et méthodes

Un Comité de pilotage a été constitué, réunissant les représentants des différentes institutions à l'origine de cette action. Le conseil régional Rhône-Alpes, la direction régionale des entreprises, de la concurrence, de la consommation, du travail et de l'emploi Rhône-Alpes (DIRECCTE, anciennement direction régionale Rhône-Alpes de l'industrie de la recherche et de l'environnement [DRIRE]), et les hôpices civils de Lyon (porteur de l'action) en ont cofinancé la mise en place. Deux autres structures ont apporté leur expertise : l'agence régionale du développement et de l'innovation (ARDI) Rhône-Alpes Santé (anciennement agence Rhône-Alpes pour le développement des technologies médicales et des Biotechnologies [ARTEB]) en matière de connaissance de l'environnement du tissu industriel régional du DM; et OSEO, en qualité d'organisme public privilégié des PME pour le financement et le soutien à l'innovation. Les présidents successifs de la commission d'évaluation des produits et prestation (CEPP, Haute Autorité de santé) ont participé aux réunions du Comité de pilotage en tant qu'observateurs du suivi de cette expérience innovante, sans prendre part aux délibérations.

La mise en œuvre de l'action a porté sur la structuration d'un accompagnement méthodologique et réglementaire dédié aux PME de la région Rhône-Alpes fabriquant un DM pour lequel une étude clinique était envisagée.

Les entreprises cibles de la région Rhône-Alpes ont été contactées en décembre 2006 et ont été invitées à participer à une formation sur les outils de l'évaluation des DM (courrier postal et électronique, sans relance, sur la base du fichier des adhérents de l'ARDI Rhône-Alpes santé). À l'issue de la formation, qui s'est déroulée en janvier 2007, les entreprises souhaitant être accompagnées pour la mise en place d'une étude clinique ont fait acte de candidature. La nature et la classe du DM n'étaient pas un critère de choix pour la participation de l'entreprise à cette action.

L'éligibilité de l'entreprise par sa localisation en région Rhône-Alpes, son statut de micro-, petite ou moyenne entreprise [10], sa solidité financière et la possibilité de bénéficier des programmes de soutien financier public pour la réalisation d'une étude clinique, ont été examinées.

Une sélection des projets à accompagner a été réalisée par le Comité de pilotage. Il devait s'agir d'un projet d'étude clinique pour un DM, dans le but d'alimenter un dossier destiné à la Haute Autorité de santé en vue d'une demande de remboursement. Une première réunion avec l'entreprise était réalisée en amont de l'audition des entreprises par le Comité de pilotage, pour préparer la présentation du projet, notamment sur les éléments de faisabilité de l'étude clinique. Les membres du Comité de pilotage devaient apprécier : le caractère innovant du DM; l'intérêt de mener une étude clinique; les caractéristiques de l'étude pressentie (hypothèses de travail, objectifs visés, faisabilité en termes de recrutement des patients, schéma de l'étude et implication des cliniciens); la cohérence financière; les retombées cliniques attendues au regard du marché visé (hospitalier public et/ou privé, ambulatoire); les forces et faiblesses de l'entreprise. La délibération était basée sur l'ensemble de ces éléments et la notion de bénéfice attendu pour le patient. Un accompagnement différé dans le temps a été proposé pour les projets les moins matures ou dont le DM était en cours de développement.

Une fois le projet sélectionné, l'entreprise était accompagnée par la structure d'aide méthodologique et réglementaire mise en place au sein des hôpices civils de Lyon, pour aider à l'élaboration méthodologique de l'étude clinique et à la rédaction du protocole. Pour cela, deux méthodologistes (un médecin de santé publique responsable d'une unité de recherche clinique et un pharmacien hospitalier dédié à l'évaluation des DM) étaient mobilisés. Ils étaient par ailleurs impliqués dans les travaux de la COMEDIMS des HCL en matière d'instruction de demandes de DM innovants et de mise en place des études cliniques spécifiques réalisées au sein de l'institution. Ils bénéficiaient ainsi de la connaissance de l'environnement du DM, tant au niveau local que national, et d'une expérience en matière de méthodologie de l'évaluation des DM. Les personnels de l'unité de recherche clinique étaient mis à contribution en fonction des dossiers pour des aspects spécifiques (rédaction du protocole de recherche clinique, particularités statistiques, accompagnement logistique pour la mise en place des études).

La structure était également en charge de la coordination de l'action, et à ce titre réalisait le suivi opérationnel des entreprises participantes, l'organisation des réunions du Comité de pilotage, et l'analyse des résultats globaux de l'action. Ces résultats étaient présentés sous forme d'indicateurs et correspondaient au nombre d'entreprises sélectionnées, au nombre de protocoles de recherche clinique rédigés, et au nombre d'études cliniques mises en œuvre.

La gradation du degré de nouveauté du DM à évaluer a été réalisée a posteriori à l'aide de la fiche élaborée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) lorsque celle-ci a été publiée [11].

Tableau 1 Nature des dispositifs médicaux concernés par un projet d'étude clinique.
Medical devices involved in a proposed clinical study.

Nature du DM ^a	Domaine	Indication
Diagnostic in vitro	Hématologie	Leucémies
Équipement	Chirurgie vasculaire Neurologie Oto-rhino-laryngologie Cancérologie	Varices (2 projets) Malaises Otites chroniques Tumeurs solides
Implantable	Chirurgie digestive Chirurgie orthopédique Chirurgie orthopédique/Neurochirurgie Chirurgie digestive Chirurgie orthopédique Chirurgie digestive Urologie	Hernies inguinales Pertes osseuses Douleurs lombaires invalidantes Adhérences Fractures du fémur Obésité Incontinence urinaire
Logiciel	Dermatologie	Mélanomes
Procédé de stérilisation	Cardiologie	Troubles du rythme
Usage individuel non stérile de classe I	Médecine générale Rééducation fonctionnelle	Poly-pathologies Entorses

^a DM : dispositif médical.

Résultats

Caractéristiques des entreprises et des projets d'évaluation clinique

Vingt entreprises ont souhaité participer à l'action. Une entreprise n'était pas éligible. Dix-sept projets ont été retenus sur la base de leur intérêt scientifique ; six ont bénéficié d'un accompagnement immédiat et 11 d'un accompagnement différé. Les projets pour lesquels les entreprises souhaitaient un accompagnement concernaient des DM implantables ($n=7$), dont un en phase de développement non marqué CE, des équipements biomédicaux ($n=5$), un logiciel à visée diagnostique, un DM de diagnostic in vitro (DMDIV), et deux DM à usage individuel de classe I destinés à un usage ambulatoire par le patient (Tableau 1). Un projet concernait un procédé de stérilisation.

Rédaction des protocoles de recherche

L'accompagnement des projets a duré trois ans, de mars 2007 à mars 2010.

Parmi les 17 projets accompagnés, huit ont donné lieu à l'élaboration d'un protocole de recherche clinique prêt à soumettre aux autorités compétentes pour demander l'autorisation de mise en place de l'étude. Les projets sélectionnés pour un accompagnement immédiat ont tous fait l'objet d'un protocole de recherche clinique (Tableau 2).

Ces huit projets concernaient trois DM implantables, deux équipements biomédicaux, un DM de classe I et les DM à visée diagnostique. À l'exception de ces derniers, tous les DM pouvaient être évalués par un essai clinique randomisé ; le choix s'est malgré tout porté sur une étude pilote

prospective non comparative pour un DM non marqué CE pour lequel aucune étude préalable n'avait été réalisée.

Pour deux projets, l'élaboration du protocole a été initiée, puis différée par choix stratégique de l'entreprise. Pour les sept projets qui n'ont pas donné lieu à l'élaboration d'un protocole, les raisons étaient les suivantes. Dans un cas, il s'agissait d'une problématique liée à la faisabilité de l'étude : diffusion du DM déjà réalisée, compliquant l'évaluation par rapport à un comparateur et le choix de la population à étudier, d'après les cliniciens. Pour trois projets le développement du DM a nécessité un délai plus important que prévu, ne permettant plus de bénéficier du calendrier d'accompagnement. Enfin, il s'agissait d'un choix d'ordre financier des entreprises en raison du coût de réalisation d'une étude en regard du bénéfice escompté ($n=2$). Dans un cas, le projet n'a pas pu être développé suite à une restructuration interne de l'entreprise.

Mise en œuvre et réalisation des études

Parmi les huit projets pour lesquels un protocole a été élaboré, quatre avaient conduit à la mise en place d'une étude clinique à l'issue de l'action en mars 2010 (un équipement, un DM de classe I et les deux DM à visée diagnostique).

Les études mises en place concernaient des DM pouvant être qualifiés d'innovation ou nouveauté substantielle, dont trois n'avaient pas de marquage CE au début de l'action. La conception initiale de ces DM était issue de l'idée d'un clinicien partenaire de l'entreprise ou des travaux d'une équipe de recherche académique. Toutes les études réalisées émanaient de micro-entreprises sans personnel dédié à la recherche clinique, qui présentaient les critères pour bénéficier d'un programme d'aide financier spécifique, et

Tableau 2 Devenir des projets d'études cliniques pour l'évaluation d'un dispositif médical (17 entreprises accompagnées).
Becoming of the clinical studies projects for medical device evaluation (17 companies supported).

	N	Protocole élaboré (n)	Étude mise en place (n)
<i>Structure de l'entreprise</i>			
Micro	10	4	4
Petite	4	2	0
Moyenne	3	2	0
<i>Éligibilité financière^a</i>			
Oui	8	5	4
Dossier à valider	6	3	0
Non	3	0	0
<i>Décision scientifique</i>			
Accompagnement immédiat	6	5	3
Accompagnement différé	11	3	1
<i>Degré de nouveauté du DM^b</i>			
Innovation majeure	1	0	0
Innovation (dispositif innovant)	4	3	2
Nouveauté substantielle	3	2	2
Nouveauté modérée	5	2	0
Nouveauté inexistante ou mineure	4	1	0
<i>Marquage CE au début de l'action^c</i>			
Oui	10	5	1
Non	6	3	3
<i>Investigateur principal identifié</i>			
Oui	13	7	4
Non	4	1	0
<i>Personnel dédié à l'évaluation clinique</i>			
Oui	6	2	0
Non	11	6	4

^a Données disponibles lors de la sélection des projets.
^b DM : dispositif médical ; degré de nouveauté classé d'après la grille de l'AFSSaPS [11].
^c Un projet concernait un procédé de stérilisation de dispositifs médicaux.

pour lesquelles un investigateur principal était identifié dès le début du projet d'étude (Tableau 2).

Les raisons pour lesquelles les études cliniques n'ont pas été mises en place alors que le protocole avait été rédigé étaient les suivantes : recherche infructueuse d'un investigateur principal acceptant de porter le projet ($n = 2$) ; choix financier de l'entreprise en raison du coût de réalisation d'une étude en regard du bénéfice escompté ($n = 2$).

Discussion

En trois ans, cette action pilote a permis, par la mise en place d'une structure d'accompagnement méthodologique et réglementaire, de rédiger huit protocoles de recherche et de générer quatre études cliniques parmi 17 entreprises de la région accompagnées. Ces études ont toutes été réalisées par des micro-entreprises et concernaient des DM pouvant être considérés comme des innovations ou des nouveautés substantielles.

Des déterminants sont apparus afin d'expliquer les succès ou difficultés dans la conduite d'une démarche d'évaluation clinique d'un DM par une entreprise.

Les quatre études de recherche clinique réalisées dans notre expérience avaient pour point commun l'implication précoce d'un clinicien dans le développement du produit. Dans le domaine du DM, la collaboration étroite entre le clinicien, le scientifique et l'industriel semble profitable et nécessaire. Cette collaboration pourrait exister dès le stade de la conception du DM, afin de lever un certain nombre de barrières qui ralentissent le développement de produits innovants [12,13]. Bien que l'idée initiale soit souvent issue d'un besoin clinique, l'implication d'un clinicien dès ce stade est loin d'être systématique. La mise en relation de l'entreprise avec des cliniciens considérés comme référents dans leur domaine, a permis de valider très en amont l'intérêt clinique du projet et le cas échéant contribuer à son développement. Au contraire, l'absence d'investigateur a empêché la mise en place de deux études bien qu'un protocole ait été rédigé.

La culture de l'évaluation clinique est récente pour les industriels du DM, qui, jusqu'à il y a quelques années encore semblaient peu préparés à faire face à la mise en œuvre d'études spécifiques qui permettraient de démontrer le bénéfice clinique de leurs produits [14]. Les micro-entreprises, structures jeunes souvent issues du monde de la recherche académique, sont en théorie plus particulièrement démunies face aux problématiques réglementaires et méthodologiques qu'impliquent de telles études. Toutefois, dans notre expérience, ce sont des micro-entreprises qui ont mis en place une étude clinique, probablement par une meilleure connaissance de la démarche évaluative.

En l'absence de personnel dédié à la recherche clinique au sein des entreprises ayant mis en place les études cliniques, la structure d'aide a sans doute joué un rôle essentiel. La recherche clinique met en jeu à la fois un versant réglementaire et un versant méthodologique, nécessitant une connaissance combinée et spécifique du domaine. En particulier, l'évaluation des DM présente de nombreuses difficultés méthodologiques ayant un impact réel sur la faisabilité des études [15]. Afin d'appréhender correctement ces difficultés, il est nécessaire que les structures d'aide développent une connaissance spécifique du DM et de son environnement [16]. Il s'agit en effet de concevoir un programme d'études cliniques qui prenne en compte la vision globale du parcours du DM. Son positionnement clinique et son évaluation devraient être prévus dès les premières phases du développement technique [13,17]. À l'inverse, développer des études cliniques après la mise sur le marché du DM, avec des méthodologies adaptées pour collecter des données cliniques de bonne qualité, devient un enjeu important [18]. Cela est d'autant plus vrai que la directive 2007/47/CE a renforcé la notion de données cliniques, devenues nécessaires pour l'obtention du marquage CE et son renouvellement [2]. Applicable depuis le 21 mars 2010, la directive impose notamment que l'évaluation du rapport bénéfice/risque des DM de risque élevé (classe III et implantables) soit supportée par des études cliniques spécifiques [2]. Ces études doivent être réalisées en amont du marquage CE, mais également au cours de la commercialisation pour une mise à jour active des données cliniques, permettant ainsi de vérifier la sécurité et les performances du DM en utilisation de routine [2].

Le financement d'une étude clinique de haut niveau de preuve est une barrière importante pour les petites entreprises [6]. Dans le cadre de notre expérience pilote, les quatre projets menés à terme pouvaient bénéficier de programmes de soutien financier public. À l'inverse, quatre projets n'ont pas fait l'objet d'un protocole ou d'une étude pour des raisons purement financières. Très concrètement, une entreprise qui fabrique un DM a pour but d'améliorer la prise en charge des patients, mais elle doit aussi prendre en compte le besoin d'augmenter son profit [19]. Il faut non seulement mettre en œuvre des études cliniques, mais que ces études soient d'une bonne qualité et permettent de démontrer le bénéfice clinique par des critères de jugement robustes [20]. De telles études représentent un coût ne permettant pas un retour sur investissement rapide du fait du cycle de vie court des DM sur le marché.

La principale limite de cette action pilote a été le délai nécessaire à l'élaboration des protocoles de recherche et à la mise en place des études. Il est connu que le processus

de recherche clinique est long, cependant un apprentissage a été nécessaire pour que les entreprises et les membres de la structure hospitalière apprennent à se comprendre. Il s'agissait d'une mission d'accompagnement, et la contribution active des entreprises a été une condition sine qua non pour l'élaboration des études cliniques.

L'intérêt d'une telle démarche de soutien à l'innovation peut être discuté en raison, d'une part, de l'énergie nécessaire à l'accompagnement des PME, et, d'autre part, de la forme que doit prendre cet éventuel soutien. Nous avons fait le choix d'une démarche qui permettait une implication d'emblée de tous les acteurs, de l'émergence de l'innovation jusqu'à l'accès au marché hospitalier, dans l'objectif de constituer un dossier capable de répondre aux exigences propres à chacune des étapes spécifiques. Ce schéma mériterait d'être comparé à une autre approche. Par exemple, une alternative aurait été de segmenter chaque étape et de solliciter les acteurs en fonction des besoins.

Conclusion

Cette expérience pilote en France a permis de former des PME à la recherche clinique, et de générer des études cliniques pour l'évaluation de DM via la mise en place d'une structure d'accompagnement méthodologique et réglementaire, avec le développement d'une compétence spécifique liée à l'environnement du DM, dans un contexte hospitalier. Depuis la réalisation de cette action, des structures similaires ont vu le jour : le centre d'évaluation du dispositif médical (CEDM) a été créé au sein de l'Assistance publique des Hôpitaux de Paris ; la région Languedoc-Roussillon a retenu comme action prioritaire la création d'une plateforme d'aide aux essais cliniques pour les entreprises du DM [21], qui se structure au CHU de Montpellier ; et enfin le CHU de Toulouse a annoncé la mise en place d'une plateforme d'évaluation clinique dédiée aux dispositifs médicaux. Le développement de ces structures rejoint la préoccupation de la Haute Autorité de santé, favorable à un accompagnement des entreprises et des chercheurs pour mener des études cliniques dans le domaine du DM [22]. La formation des petites et moyennes entreprises à la réglementation et à l'évaluation clinique des DM répond à un réel besoin, pour à terme une meilleure prise en charge des patients. Nous pensons que la pérennisation de cette initiative, dans le contexte de l'application de la directive 2007/47/CE, pourrait inciter les industriels à réaliser des essais cliniques de bonne qualité. L'implication des CHU trouve un intérêt plus particulier pour les DM à plus haut niveau de risque, qui sont habituellement diffusés au sein des établissements de soins, et répond également aux problématiques de l'encadrement de la diffusion des innovations.

L'expérience des HCL a permis d'objectiver l'intérêt d'une telle action. Dans le cadre de la mission innovation confiée aux CHU, la cellule innovation créée aux HCL a intégré la participation du pharmacien hospitalier en charge de la méthodologie pour l'évaluation des DM, et a permis une interaction entre les demandes de référencement provenant des cliniciens et les demandes d'accompagnement des entreprises. L'instruction des demandes détermine ainsi les modalités d'accompagnement et de partenariats entre

un CHU et les entreprises du DM pour mettre en place des études cliniques pertinentes. L'apport d'une compétence et d'une expertise spécifique a pour vocation de produire des données cliniques de sécurité et d'efficacité qui permettront à terme de qualifier au mieux le service attendu ou rendu des DM.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Remerciements

Nous remercions pour leur soutien à la structuration et la mise en place de l'action collective Rhône-Alpes, la direction générale des hospices civils de Lyon et ses différentes directions (délégation à la recherche clinique et à l'innovation, direction déléguée à la fonction pharmaceutique et direction des ressources financière et du contrôle de gestion); la direction régionale des entreprises, de la concurrence, de la consommation, du travail et de l'emploi (DIRECCTE, service compétitivité et international, anciennement division développement industriel de la direction régionale Rhône-Alpes de l'industrie de la recherche et de l'environnement [DRIRE]); le conseil régional Rhône-Alpes (direction de l'économie, de la recherche, du tourisme et des technologies); l'agence régionale du développement et de l'innovation Rhône-Alpes (ARDI, axe Vivant et Santé issu de l'agence Rhône-Alpes technologies médicales et biotechnologies [ARTEB]); et OSEO.

Nous remercions plus particulièrement Mesdames Anne Badonnel, Sophie Bonnefoy, Corinne Perret, Odile Whitechurch et Virginie Zanchin; et Messieurs Alain Collombet, Thomas Delale, Benoît Fraslín, David Pigot et Pierre Sorlier.

Nous tenons également à remercier la commission d'évaluation des produits et prestations de la Haute Autorité de Santé et son Président, et le service évaluation des dispositifs de la Haute Autorité de Santé et ses responsables, pour leur intérêt et leurs conseils.

Sources de financement : l'Action collective a été financée par les hospices civils de Lyon, la direction régionale des entreprises, de la concurrence, de la consommation, du travail et de l'emploi (DIRECCTE) Rhône-Alpes, le conseil régional Rhône-Alpes, OSEO et les entreprises participantes de la région Rhône-Alpes ont financé la préparation et la mise en place des études cliniques.

Références

- [1] Directive 93/42/CEE du Conseil, du 14 juin 1993, relative aux dispositifs médicaux, JOCE L. 169, 12 juillet 1993.
- [2] Directive 2007/47/CE du Parlement européen et du Conseil du 5 septembre 2007 modifiant la directive 90/385/CEE du Conseil concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs, la directive 93/42/CEE du Conseil relative aux dispositifs médicaux et la directive 98/8/CE concernant la mise sur le marché des produits biocides, JOUE L. 247, 21 septembre 2007.
- [3] Décret n° 2006-550 du 15 mai 2006 relatif aux sous-commissions de la commission médicale d'établissement mentionnées au II de l'article L. ;1; 6144-1 du Code de la Santé Publique et modifiant le même code (dispositions réglementaires).
- [4] Beaussier H, Junot H, Lancrenon S, Faure P. Évaluation des DM innovants au sein des hôpitaux : avec quelles données cliniques? *Ann Pharm Fr* 2012;70:35–45.
- [5] Huot L, Decullier E, Aulagner G, Chapuis FR. Évaluation des dispositifs médicaux : quels besoins pour les entreprises? *Presse Med* 2010;39:1097–8.
- [6] Garber AM. The price of growth in the medical device industry. *N Engl J Med* 2006;355:337–9.
- [7] Bernard A, Vicaut E. Dispositifs médicaux — Première partie : de quels types d'études avons-nous besoin? *Médecine* 2008;4:464–7.
- [8] Konstam MA, Pina I, Lindenfeld J, Packer M. A device is not a drug. *J Card Fail* 2003;9:155–7.
- [9] Bernard A, Vicaut E. Quelles études pour évaluer des nouveaux dispositifs médicaux? *J Chir (Paris)* 2009;146:129–35.
- [10] Décret n° 2008-1354 du 18 décembre 2008 relatif aux critères permettant de déterminer la catégorie d'appartenance d'une entreprise pour les besoins de l'analyse statistique et économique.
- [11] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Fiche des degrés de nouveauté d'un dispositif médical. Available from: URL: http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/d3cf41f8d242fa3ad770edee38a4165.pdf.
- [12] Linehan JH, Chaney A. Academic/industry challenges for medical device development. *Sci Transl Med*. 2010;2:63mr6.
- [13] Haute Autorité de Santé. Parcours du Dispositif Médical: Guide pratique. Available from: URL: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/guide_pratique_dm.pdf.
- [14] Direction générale de l'Industrie, des technologies de l'information et des postes, JNB Développement. L'industrie française des dispositifs médicaux. État des lieux et perspectives. Paris : les Éditions de l'Industrie, 2002.
- [15] Sedrakyan A, Marinac-Dabic D, Normand SL, Mushlin A, Gross T. A framework for evidence evaluation and methodological issues in implantable device studies. *Med Care* 2010;48: S121–8.
- [16] Mohandas A, Foley KA. Medical devices: adapting to the comparative effectiveness landscape. *Biotechnol Healthc* 2010;7:25–8.
- [17] Pletzsch JB, Shluzas LA, Paté-Cornell ME, Yock PG, Linehan JH. Stage-gate process for the development of medical devices. *J Med Devices* 2009;3:021004.
- [18] Rao SV, Califf RM, Kramer JM, Peterson ED, Gross TP, Pepine CJ, et al. Postmarket evaluation of breakthrough technologies. *Am Heart J* 2008;156:201–8.
- [19] Casler JD. Clinical use of new technologies without scientific studies. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129: 674–7.
- [20] Neumann PJ, Tuntis SR. Medicare and medical technology — the growing demand for relevant outcomes. *N Engl J Med* 2010;362:377–9.
- [21] Pôle Interministériel de Prospective et d'Anticipation des Mutations Économiques (PIPAME). Dispositifs médicaux : diagnostic et potentialités de développement de la filière française dans la concurrence internationale. Juin 2011. Available from : URL: <http://www.industrie.gouv.fr/p3e/etudes/dispositifs-medicaux/etude-dispositifs-medicaux.pdf>.
- [22] Mission commune d'information sur les dispositifs médicaux implantables et les interventions à visée esthétique (2012). Available from: URL: <http://www.senat.fr/comptendu-commissions/20120312/mciImplants.html>.