

Mise sur le marché
des médicaments
Médicament génériques
Biosimilaires
Dispositifs médicaux

2019

3^{èmes} année

Cécile GANDONNIERE
Pharmacien des Hôpitaux
Centre Hospitalier des Pays de Morlaix

Qu'est ce qu'un médicament?

- Définit par code de la santé publique (Article L115)
- « Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés préventives, ou curatives à l'égard des maladies humaines ou animales »
- « Tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical, de restaurer, corriger ou modifier les fonctions organiques »
- « N'importe quelle substance chimique synthétique ou naturelle, utilisée pour le traitement, la prévention, ou le diagnostic d'une maladie ».

Fonctions du médicament

- **Fonction thérapeutique**

- Préventive :

- Individuelle
- Collective

- Curative :

- étiologique
- substitutive
- symptomatique

- **Fonction diagnostique**

- Opacifiants

- Synacthène

Pharmacologie : Étude du médicament

- Effets du médicament sur l'organisme :
Pharmacodynamie (PD)
- Devenir du médicament dans l'organisme :
Pharmacocinétique (PK)

Développer un médicament : Un long processus

Recherche fondamentale Développement d'un médicament

Recherche clinique

Soumission du dossier d'AMM

**Acceptation du dossier d'AMM
Commercialisation du produit**

- 2 ans



10 000 molécules
actives

Pharmacologie fondamentale

- 5-6ans



10 molécules

Pharmacologie expérimentale
toxicologie

- 3-5 ans



5 molécules
3 molécules
2 molécules
1 molécule

Essais chez l'homme
Phase I, II, et III

1 MEDICAMENT

AMM



Pharmacologie pré-clinique

- Découverte d' une molécule
- Pharmacologie expérimentale sur cellules et animaux
- Pharmacocinétique (3 espèces)
- Toxicologie
 - DL 50 aigue, chronique,
 - Mutagénèse (génotoxicité)
 - Cancérogénèse
 - Fonctions de reproduction



PHASE 1 : 1^{ÈRE} ADMINISTRATION CHEZ L' HOMME



Phase 1 : les objectifs



- Tolérance clinique et biologique du médicament chez l'homme
- Pharmacodynamie : propriétés pharmacologiques du médicament chez l'homme.
- Pharmacocinétique : devenir et métabolisme du médicament chez l'homme.
- En règle générale chez le sujet « sain »
- *Chez le patient dans le cas où la substance testée ne peut pas être administrée chez le sujet sain*

PHASE 1 : Méthodologie

- **Choix des doses initiales :**

- Fondée sur la pré-clinique



- **Stratégie d'incrément de doses**

- Dose sans effet  avec effet indésirable.

- **Essais de Phase I également ciblés sur :**

- Voies métaboliques d'élimination

- Interactions médicamenteuses

- Relation effet – dose (si effet mesurable) ...

Phase 1 : Conclusion

- On connaît en fin de phase I :
 - Gamme de dose tolérée
 - PK du médicament
 - Identification des métabolites
 - Organes cibles du médicament
- On ne connaît pas en fin de phase I :
 - Activité sur le malade
 - PK perturbée par la maladie
 - Tolérance chez le malade

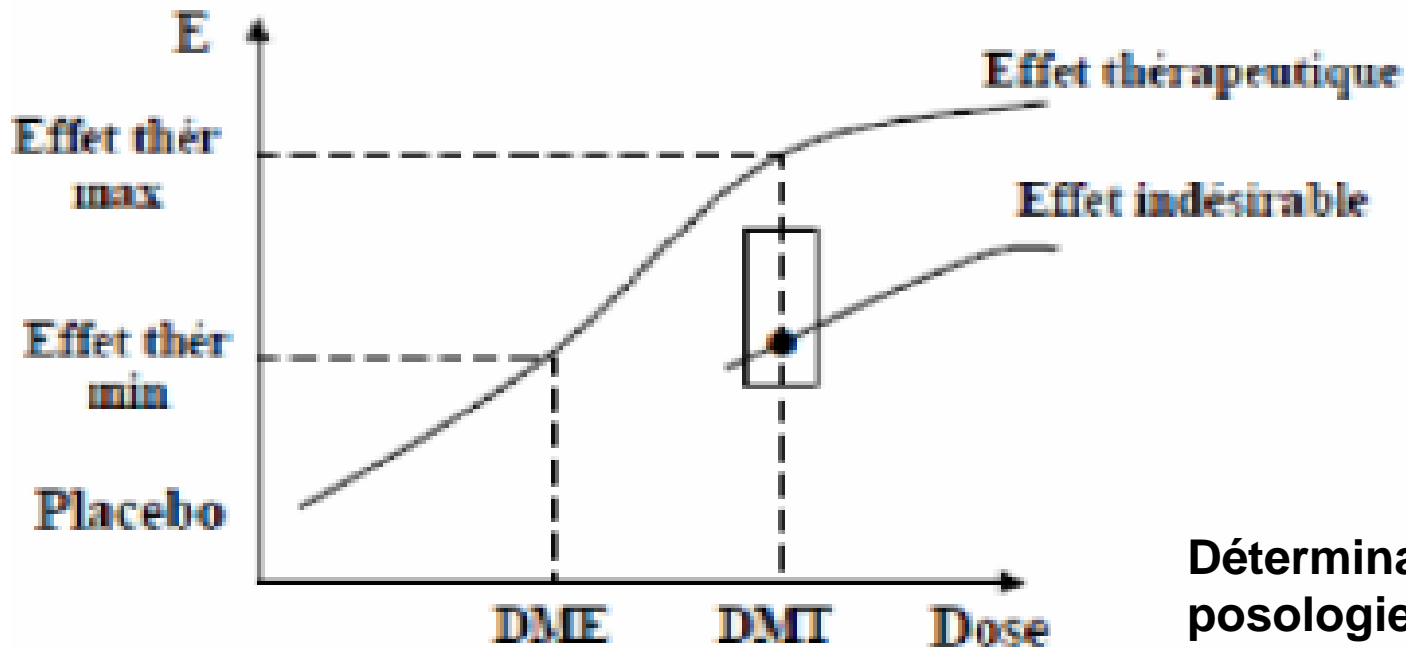
Phase II : Objectifs

- Première administration à un nombre restreint de malades
- Objectifs :
 - Tester l'efficacité thérapeutique du médicament
 - Définir la dose (posologie) optimale

Importance de la qualité de la détermination des doses actives qui seront choisies

PHASE II : Etude de l'efficacité thérapeutique

RELATIONS EFFET-DOSE



Détermination de la
posologie efficace
optimale

Phase II : Objectifs

- Etude de la tolérance à court terme
- Etude de l'effet de la maladie sur la pharmacocinétique et le métabolisme du médicament
- Mise au point des formes galéniques définitives du médicament et voie d'administration optimale
- Porte sur de petits groupes de patients très sélectionnés (Limitation de la variabilité de la réponse à chaque dose)

Phase II : Conclusion

- On connaît :
 - Doses efficaces et tolérées
 - PK à la posologie utilisée
 - PK perturbée par la pathologie
- On ne connaît pas :
 - L'effet à long terme car durée étude limitée
 - Effet sur un grand nombre de patient

Contrainte de temps : 2 ans

Phase III : Objectifs

- Démontrer l'efficacité et la tolérance du produit dans des conditions d'utilisation plus large = Essais sur la population cible
- + Etudes de la tolérance (en termes de toxicité) chez le sujet à risque
 - Sujets âgés
 - Insuffisant rénal, etc...
- + Etudes d'interactions médicamenteuses et de tolérance (en termes de toxicité) chez le sujet à risque
 - Interactions potentielles
 - Interactions avec les substances qui seront associées aux médicaments

PHASE III : Méthodologie

- **Choix :**

- De l'objectif et des critères de jugement
- Des patients : cible thérapeutique
- De la durée de traitement
- Du type de protocole : en règle générale essais contrôlés randomisés en double aveugle



- **Pour démontrer l'efficacité il faut :**

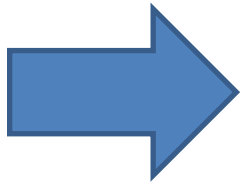
- Deux essais
- A grande échelle
- Sur la population cible
- Comparaison par rapport au placebo ou par rapport au traitement de référence

PHASE III : Méthodologie

- Importance de la construction des essais
 - Répondre à une question
 - Importance des statistiques
 - (p , différence statistiquement significative)
 - Essais de non infériorité, de supériorité
 - Importance du comparateur :
 - placebo ou traitement de référence quand il existe

Qu'est ce qu'une AMM?

- En France, pour être commercialisé un médicament doit posséder une **Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)** délivrée par une autorité compétente selon des standards et des procédures parfaitement définies.



Sécurité du patient

Qu'est ce qu'une AMM?



- Obtenir le feu vert pour la commercialisation du médicament
- L'ANSM examine l'ensemble des données relatives à la **sécurité** et à l'**efficacité** du médicament

Les autorités nationales



- ANSM en France : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé

- La DGM en Belgique : Direction Générale du Médicament



- Suissmédic pour la Suisse
- L' EMEA pour l' Union Européenne : Agence Européenne du Médicament



- La FDA pour les USA : Food and Drug Administration

Soumission du dossier d'AMM

**SOUSSION
DU DOSSIER D'AMM**



**CRITÈRES D'OCTROI
D'UNE AUTORISATION:**



**Qualité
Sécurité
Efficacité**

Dossier d'AMM

- Le dossier d' AMM comporte plusieurs parties dont la structure est harmonisée au niveau international pour faciliter la compilation des données et leur évaluation par les autorités :
- **Partie Qualité** : tous les aspects liés à la fabrication industrielle du médicament
- **Partie Sécurité** : toutes les études conduites lors du développement préclinique.
 - Les données du comportement in vivo dans l' organisme non humain du médicament
- **Partie Efficacité** : Résultats des études cliniques, menées sur l' Homme sain et/ou malade.
 - Définir les conditions exactes d' utilisation
 - Etablir le rapport bénéfice/ Risque

Dossier d'AMM

- **Partie Sécurité**

- Scandale Médiateur

- Assises du médicament 2011 (Xavier Bertrand)

- Suite au rapport de l'IGAS

- Dénonçait de graves dysfonctionnements dans la chaîne autorisation et de diffusion du médicament

- 6 groupes de travail (250 personnes dont une 100 de l'industrie pharmaceutique)

- Obligation de fournir les études « négatives »

DÉPÔTS DU DOSSIER DE LA COMMISSION D' AMM

- (Autorisation de Mise sur le Marché) de l' ANSM
procédure européenne ou par reconnaissance
mutuelle

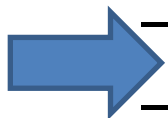


- **Définition d' un libellé d' AMM**

- Indication thérapeutique
- Modalités d' administrations
- Doses, rythme d' administration, durée de traitement)
- Précautions d' emploi
- Contre-indications

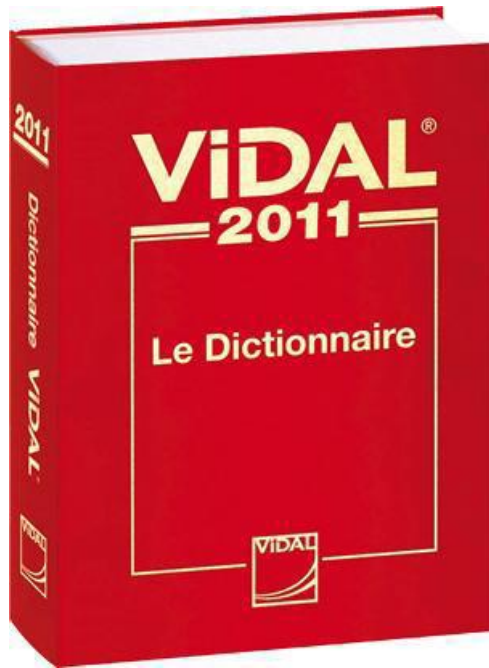
- **Résumé des caractéristiques du produit (RCP)**

- **Notice d' utilisation**



Dossier d'AMM

- Résumé des Caractéristiques du Produit : RCP



- La notice patient
- Les informations d' étiquetage

De l'autorisation au remboursement : le parcours d'un nouveau médicament

1
L'agence européenne (EMA) ou française (ANSM) du médicament autorisent la mise sur le marché du médicament.



✓ Autorisation de mise sur le marché



✗ Pas d'autorisation de mise sur le marché

2 La Haute Autorité de santé évalue ce nouveau médicament en vue du remboursement et de la fixation du prix.

↓

La commission de la transparence (CT) de la HAS rend un avis fondé sur des données cliniques.

↓

Phase d'évaluation



L'industriel remet un dossier qui comprend des données cliniques issues d'essais thérapeutiques et de vie réelle.

↓

Pour les médicaments se revendiquant innovants (ASMR I à III) + impact significatif sur les dépenses de l'Assurance maladie.

↓

La commission évaluation économique et de santé publique (CEESP) de la HAS rend un avis fondé sur des données médico-économiques.

↓

Phase d'évaluation



L'industriel remet une étude médico-économique qui vise à estimer le coût supplémentaire du médicament par année de vie gagnée en bonne santé.



Les services de la HAS réalisent une analyse du dossier et des données de la littérature.

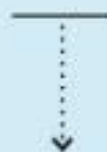


Des experts externes et des associations de patients et d'utilisateurs peuvent contribuer à cette évaluation.



Séance plénière de la CT

Les membres de la CT se réunissent et débattent. Ils sont médecins généralistes et spécialistes, pharmaciens, méthodologistes, membres d'associations de patients ou d'utilisateurs.



Les services de la HAS réalisent une analyse de cette étude.



Des experts externes et des associations de patients et d'utilisateurs peuvent contribuer à cette évaluation.



Séance plénière de la CEESP

Les membres de la CEESP se réunissent et débattent. Ils sont professionnels de santé, économistes, épidémiologistes, sociologues, chercheurs en sciences humaines et sociales, membres d'association de patients ou d'utilisateurs.



Avis de la CT

Le médicament a-t-il assez d'intérêt clinique pour être pris en charge par la solidarité nationale ?



Service médical rendu SMR

- important
- modéré
- faible
- insuffisant



Le médicament apporte-t-il un progrès par rapport aux traitements disponibles ?



Amélioration du service médical rendu ASMR

- I majeure
- II importante
- III modérée
- IV mineure
- V inexistante



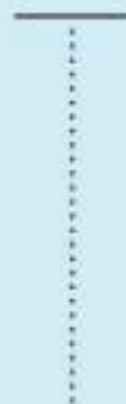
Avis d'efficacité de la CEESP

Quel coût pour la collectivité pour quels bénéfices en termes de santé par rapport aux médicaments existants ?



Avis présentant :

- le niveau de réserves méthodologiques
- le ratio différentiel coût/résultat (coût par année de vie gagnée en bonne santé)
- les conditions de l'efficacité du produit



Service médical rendu SMR

- Prend en compte
 - la gravité de la pathologie,
 - données propres du médicament dans une indication donnée

 - SMR majeur ou important
 - SMR modéré ou faible mais justifiant le remboursement
 - SMR insuffisant pour justifier une prise en charge par la collectivité
 - Le SMR est mesuré à un moment donné, peut évoluer dans le temps

Amélioration du service médical rendu

ASMR

- Correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament
- Plusieurs niveaux :
 - I Majeure
 - II Important
 - III Modéré
 - IV Mineure
 - V Inexistante (absence de progrès thérapeutique)
- Niveau ASMR intervient dans la fixation du prix d'un méd remboursable

Exemple : NOVOEIGHT

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

NOVOEIGHT (turoctocog alfa), facteur anti-hémophilique (facteur VIII)

Pas d'avantage clinique démontré dans la prophylaxie et le traitement des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A, par rapport aux autres facteurs VIII de coagulation

L'essentiel

- ▶ NOVOEIGHT a l'AMM dans la prophylaxie et le traitement des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).
- ▶ Aucun patient n'a développé d'inhibiteur anti-facteur VIII (complication majeure du traitement substitutif par facteur VIII) dans les études de phase III avec ce produit ou dans l'étude de suivi (résultats intermédiaires au 1^{er} septembre 2012).

Exemple : NOVOEIGHT

Conditions particulières de prescription

- Prescription initiale hospitalière (semestrielle)

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par NOVOEIGHT est important.
- NOVOEIGHT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V, inexistante) par rapport aux autres facteurs VIII de coagulation disponibles.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.

SMR

ASMR

3


L'Union nationale des caisses d'Assurance maladie (Uncam) fixe le taux de remboursement.


Le Comité économique des produits de santé (CEPS) négocie le prix du médicament avec l'industriel sur la base des avis de la HAS.

- Remboursement par l'Assurance maladie obligatoire
- Remboursement possible par les organismes complémentaires

SMR important  65%

SMR modéré  30%

SMR faible  15%

SMR insuffisant 

Médicament non pris en charge par l'Assurance maladie.

Avis d'efficience

ASMR

HAS



Outre les avis de la HAS (ASMR et efficience), d'autres éléments entrent dans la négociation du prix d'un médicament : le prix des médicaments comparables, l'effectif de la population à traiter, les prévisions de vente...

Les ministères décident du remboursement et du prix.

Le médicament peut alors être pris
en charge en ville et/ou à l'hôpital.



ET L' AMM VINT ...!!!!!!

- Suivi de la Transparence
- Suivi de la fixation du prix
- ...et le médicament arrive dans
- les pharmacies...sous la surveillance de la Commission de la publicité
 - *BONHEUR*
 - *GLOIRE*
 - *ARGENT*



Devenir et évaluation post AMM

- **Rapport Coût / Efficacité**
- Evaluation de la part du marché :
- « Volume médicalement justifié par l' épidémiologie »
- « Volume Médicalement justifiable pour un produit »

- **Ré-évaluation tous les 5 ans**
- Retrait du marché pour des risques inacceptables

Phase IV de surveillance

- Absolument nécessaire
- Permet de mettre en évidence des effets indésirables rares qui n'ont pu être identifiés auparavant
- Permet de rectifier les AMM ou retirer les médicaments du marché



Histoire : retraits du marché

- THALIDOMIDE

- Mise sur le marché hypnotique
- Lien possible entre augmentation malformations membres chez NN (phocomélie) et conso thalidomide durant grossesse (5 à 10 000 cas) (1961)
- Rapidement retiré du marché
- 2009 : AMM européenne ttt myélome multiple, restriction/grossesse

Histoire : retraits du marché

DIETHYLSTILBESTROL (DES)

- Œstrogène, perturbateur endocrinien
- Utilisé dans années 1950/1970 en prévention avortement spontanés mais sans efficacité démontrée
- Millions femme ont pris DES durant leur grossesse
- En France 160 000 enfants exposés au DES in utéro :
 - chez filles cancer, anomalies morpho utérus
- Conséquences sur enfants des enfants de DES (3^{ème} génération) : ¼ nés prématurément

Histoire : retraits du marché

- VIOXX
- CHOLSTAT
- ISOMERIDE, PONDERAL
- MEDIATOR

DÉVELOPPEMENT CLINIQUE : TEMPS ET COUT

Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4 VIE REELLE
<ul style="list-style-type: none"> Tolérance Pharmacocinétique Pharmacodynamie 	Efficacité du ou des principes actifs Tolérance et détermination de la dose optimale	Preuve statistique de l'innocuité et de l'efficacité thérapeutique	Documentation des EI (notamment rares) association avec d'autres médicaments, tolérance à long terme, effets additionnels
<ul style="list-style-type: none"> 20 à 300 volontaires (en règle) sains 	100 à 1000 patients	1000 à 5000 patients	10 000 patients et plus
<ul style="list-style-type: none"> 1 à 4 M€ 1 à 2 ans 	6 à 20 M€ 2 à 4 ans	50 à 100M€ 3 à 6 ans	plus illimité
<ul style="list-style-type: none"> Les phases I, II et III se chevauchent le plus souvent 			



AMM

Protectionnisme industriel et médicaments

- Brevet : garanti monopole exploitation pdt 20 ans à partir date dépôt brevet
- + certificat complémentaires de protection prolongent droits du monopole pdt max 5 ans après échéance brevet
- Stratégies anticoncurrentielles : multiplication des demandes de brevet pour variantes d'un même méd
- Position de force firmes pour exiger prix très élevé (en particulier si pas d'autre option therap et med très prometteur)
 - Ex hépatite C : 1 mois de ttt = 20 000€
- Priorité de recherche : fixées selon logiques de marché
 - Conduit à multiplication de med très semblables à ceux qui existent déjà (Me too)

Médicaments et pédiatrie

- Evaluation des médicaments en pédiatrie est souvent insuffisante
 - Règlement européen sur médicaments péd (2008)
 - En échange de résultats d'études menées et de dosages adaptés : prolongation de 6 mois du monopole de commercialisation

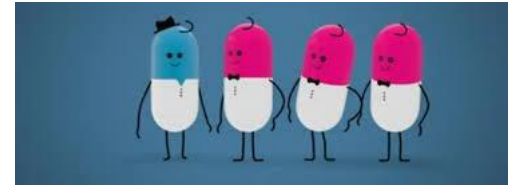
LES GÉNÉRIQUES



LES GÉNÉRIQUES : CONTEXTE

- **« Tout médicament découvert ou synthétisé par un laboratoire pharmaceutique est la propriété de celui-ci. »**
- **DÉPÔT DE BREVET**
- Déposer auprès de l' INPI (Institut National de la propriété Industrielle)
- **MONOPOLE D' EXPLOITATION**
- Pendant 20 ans
- Amortissement des coûts de recherche et développement
- **EXPIRATION DU BREVET**
- Le médicament « tombe » dans le domaine public

LES GÉNÉRIQUES : DÉFINITION



- Copies de médicaments originaux qui ne bénéficient plus d' une exclusivité commerciale (levée du brevet d' invention) mais n' est pas nécessairement une copie stricte.
- Ils sont destinés à se substituer au médicament original
- **Il doit démontrer :**
- Sa bioéquivalence avec la substance de référence (princeps) par des études de biodisponibilité

DES MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES : DES MÉDICAMENTS À PART ENTIÈRE

Médicament générique = Médicament princeps

Même principe actif (qualité et quantité)
Même forme pharmaceutique
Même biodisponibilité
Même efficacité



En revanche, les autres composants du médicament dépourvu d'activité (les **excipients**) **peuvent être différents** dès lors que la biodisponibilité du médicament n'est pas remise en cause

MISE SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES



- Les procédés de fabrication et les excipients peuvent être différents entre génériques et spécialités
- Pour obtenir une Mise sur le marché (AMM), un médicament générique nécessite des études de bioéquivalence démontrant que la pharmacocinétique du générique et de la spécialité sont similaires

Médicaments générique : principe de substitution

- Depuis 1999, le pharmacien doit substituer = délivrer une spécialité du même groupe générique
- En tenant compte, de la présence ou non d'excipients à effets notoires
- En cas d'effet indésirable, sa responsabilité est engagée
- Le médecin conserve son droit de véto à la substitution (doit être stipulée sur l'ordonnance : « **Non substituable** »)

Identifier un médicament générique

- Deux dénominations différentes possibles :
 - DCI (Dénomination Commune Internationale)+ Nom du laboratoire (Ex : Allopurinol Bayer®)
 - Nom de fantaisie (ex : BISOCE = générique du Bisoprolol)
- Les médecins se sont engagés à prescrire en utilisant la **DCI**

Biosimilaires : définition

- **BIO SIMILAIRE**

- Médicament similaire à un médicament biologique de référence qui a été autorisé en Europe depuis plus de 8 ans et dont le brevet est, de ce fait, tombé dans le domaine public
- Produit à partir d'une cellule, d'un organisme vivant
- Efficacité et EI sont équivalents à ceux du médicament biol de référence
- Sont complexes et perfectionnés, leur coût de production est bien supérieur à celui des médicaments issus de la synthèse chimique

Biosimilaires : définition

- **Ne peuvent être comparés aux médicaments génériques :**

- Matières premières utilisées
- Procédés de production
- Modes action
- Procédures d'AMM

- **Sont différents**



- Réactions chimiques sont reproductibles et prévisibles, les réactions biologiques aboutissent à des produits qui doivent être étroitement contrôlés afin de garantir une similarité entre le médicament biosimilaire et son médicament de référence


Biosimilaires : AMM

- Octroyée sur base données
 - Sécurité
 - Qualité
 - Efficacité clinique
- Comparativement au médicament biologique de référence
- Développés dans domaine cancérologie, rhumatologie, maladies métaboliques
- Indications restreintes et ciblées
- **Intérêt :**
 - fait baisser les coûts
 - Augmente le nombre de médicaments biol disponibles

Biosimilaires

- Tout échange non contrôlé entre médicament biologique doit être évité, une interchangeabilité peut toutefois être envisagée à condition de respecter les conditions suivantes :
 - Patient doit être informé d'une possible interchangeabilité entre 2 médicaments biologiques et donner son accord
 - Doit recevoir une surveillance clinique appropriée
 - Traçabilité sur les produits concernés doit être assurée

Ruptures

- ANSM : gestion des ruptures et des risques de rupture
- Déclarés à ANSM par les laboratoires pharmaceutiques
 - Difficultés liées à la production
 - Lovenox 0,4ml , Corticoïdes oraux, Anticancéreux, antibiotiques, sartans (impuretés), Depamide (Depakote)...
 - Gestion pilotée des approvisionnements
 - Alternatives  rupture
 - Dispositifs médicaux : idem

Ruptures : Causes

- Augmentation de la demande (suite à extensions indications)
- Manque de matière première (suite défaut qualité par ex)
- Transfert de production vers un autre site
- Modification des lignes ou procédures de fabrication (suite exigences réglementaires renforcées ou motifs économiques)
- Limitation des stocks et gestion en flux tendu (pour questions de rentabilité)
- Dysfonctionnements dans le circuit de distribution de la firme vers les grossistes répartiteurs puis officine ou hôpitaux
- Quota de stocks livrés aux grossistes pour limiter les exportations parallèles vers certains pays où les prix sont plus avantageux
- Arrêts de commercialisation déguisés

Dispositifs médicaux

Définition DM

- **Code de la Santé publique (1994) :**
- *« Tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels nécessaires au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. »* Constitue également un DM le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostiques ou thérapeutiques.

Secteur des dispositifs médicaux

- Grande diversité de produits : de la seringue au scanner
- Plus de 20 000 types de produits
- Nb de produits en France : 500 000 à 2 000 000??
- Durée de vie courte
- Secteur industriel multiple : de la PME à la multinationale
- Domaine très innovant
- Pas de monopole de distribution
- Marquage CE

Définition


- **Destiné à être utilisé à des fins de :**
- Diagnostic (Stéthoscope)
- Prévention (Gants chirurgicaux)
- Contrôle (Autopiqueur pour glycémie)
- Traitement ou atténuation d'une blessure ou d'un handicap (Pansements)
- D'étude, de remplacement ou de modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique
(Prothèse de hanche, implant, défibrillateur)

Classification

- **Critères de classification :**
- Appréciation du niveau de risque du DM par rapport aux critères suivants :
 - Durée de pose (temporaire < 60 min, court terme < 30j, long terme > 30j)
 - Localisation (invasif, Système Nerveux Central, Système Circulatoire Central)
 - Implantable
 - Actif
 - Classification effectuée à l'aide de 18 règles (dir.93/42/CE)

Classes

4 classes :

- Classe I : Dangersité faible
 - Classe IIa : Dangersité moyenne
 - Classe IIb : Dangersité élevée
 - Classe III : Dangersité importante
- Importance de la formation des utilisateurs**
-  Temps d'apprentissage pour les technologies innovantes

Evaluation de la conformité des DM

- Règlement européen 2017/745 entré en vigueur en mai 2017. Sera obligatoire à partir de 2020
- Actuellement ce sont des directives
- Relève les exigences cliniques demandées aux industriels pour l'obtention du marquage CE
- Définition d'un DM élargie

Enjeux des nouveaux règlements

- Beaucoup plus de transparence
- Mise en œuvre harmonisée dans l'UE
- Organismes notifiés renforcés et plus homogènes
- Meilleure évaluation avant mise sur le marché
- Une surveillance renforcée après la mise sur le marché
- Prise en compte de l'état de l'art
- Plus de coopération et coordination entre les autorités nationales
- Résumé des caractéristiques du dispositif RCD

Enjeux des nouveaux règlements

- Evaluation clinique pour les implants et DM de classe III
- Régime autorisation convergent en grande partie avec le règlement des essais cliniques sur les médicaments
- Investigations cliniques en vue du marquage CE :
 - Réalisées en vue de démontrer les performances et la sécurité du DM
- Investigations cliniques en vue du remboursement et tarification
 - Doivent répondre à la question de la place du dispositif dans l'arsenal thérapeutique

Marquage CE

Obligatoire pour être commercialisé sur le marché européen

DM doit être conforme à des exigences générales en matière de sécurité et de performance

Exigences dépendant différents critères dont :
destination du DM et sa classe de risque

Marquage CE

- Organisme notifié choisi par le fabricant
- Évalue cette conformité
- Une fois conformité démontrée : marquage CE ok
- France : ANSM chargée surveillance du marché des DM
- Est responsable de la désignation sur son territoire et du contrôle des ON
- ON peuvent avoir des domaines de compétences spécifiques
- Fabricant est libre de choisir ON qu'il souhaite

Matéριοvigilance

- A pour objectif d'éviter que ne se reproduisent des incidents ou que se matérialisent des risques d'incidents graves mettant en cause des DM en prenant les mesures préventives et/ou correctrices appropriées

Matéριοvigilance

- Système français est composé de 2 échelons :
- **A l'échelon national :**
 - l'ANSM
- **A l'échelon local :**
 - les correspondants locaux de MV des établissements de santé
 - Les fabricants
 - Quiconque ayant connaissance d'un incident ou d'un risque d'incident

Matéριοvigilance

- Veille sanitaire post marché des DM
- Décret N° 96-32 du 15 jan 1995 :
- « La surveillance des incidents ou des risques d'incidents résultant de l'utilisation des Dispositifs Médicaux »
- La matériοvigilance représente un des aspects de la gestion des risques hospitaliers
- Elle s'applique à tous les DM

Rapport IGAS 2017

- inspection générale des affaires sociales
- organisation actuelle MV ne permet qu'une surveillance passive du marché
- Liste des correspondants locaux non tenue à jour
- Faiblesse des effectifs des évaluateurs
- Délais de ttt des signalements très hétérogènes et parfois très longs
- Délais mise place mesures correctives très variables plutôt longs et non corrélés à la gravité de l'incident
- ANSM ne peut être assurée que mesures correctives imposées aux industriels sont effectivement réalisées

Suspension de prothèse de hanche en céramique de zircone (2003)

- Rapport laboratoire indépendant fait état d'une dégradation de la céramique de zircone
 - Entraîne une fragilisation de l'implant
 - Pourrait avoir pour origine une étape mal maîtrisée du procédé de fabrication
 - 50 de cas de rupture de ces têtes

Décision sur les lits pour enfants (2008)

- Plusieurs accidents graves survenus dans des établissements de santé avec des lits pédiatriques appelés communément « lits-parcs »
- Espace entre les barreaux a permis à l'enfant de passer ses jambes et son corps et de rester coincé au niveau de la tête.
- Pour éviter la survenue de nouveaux accidents, la décision du [30/07/2008](#) limite l'espace entre les barreaux des lits-parcs à usage médical.

Suspension des prothèses mammaires PIP (2010)

- Implants mammaires pré-remplis de gel de silicone de la société Poly Implant Prothèses (PIP)
- Ruptures, des complications et de conséquences cliniques observées

Dossier Implant files

- Consortium international des journalistes d'investigation
- Mobilisation de 250 journalistes
- Cash investigation
 - Mise en évidence des failles
 - du marquages CE
 - De la matériovigilance par l'ANSM
 - **Renfort de parois pour incontinence urinaire et prolapsus, prothèses mammaires texturées, TAVI**

En conclusion

- Dispositifs très évolutifs
 - ➔ Forte tendance à l'innovation
- Pas de nomenclature ou de codification communes
- Définition large qui recouvre une gamme importante et hétérogène des produits de santé
- Environnement réglementaire (marquage CE, matériovigilance) en évolution

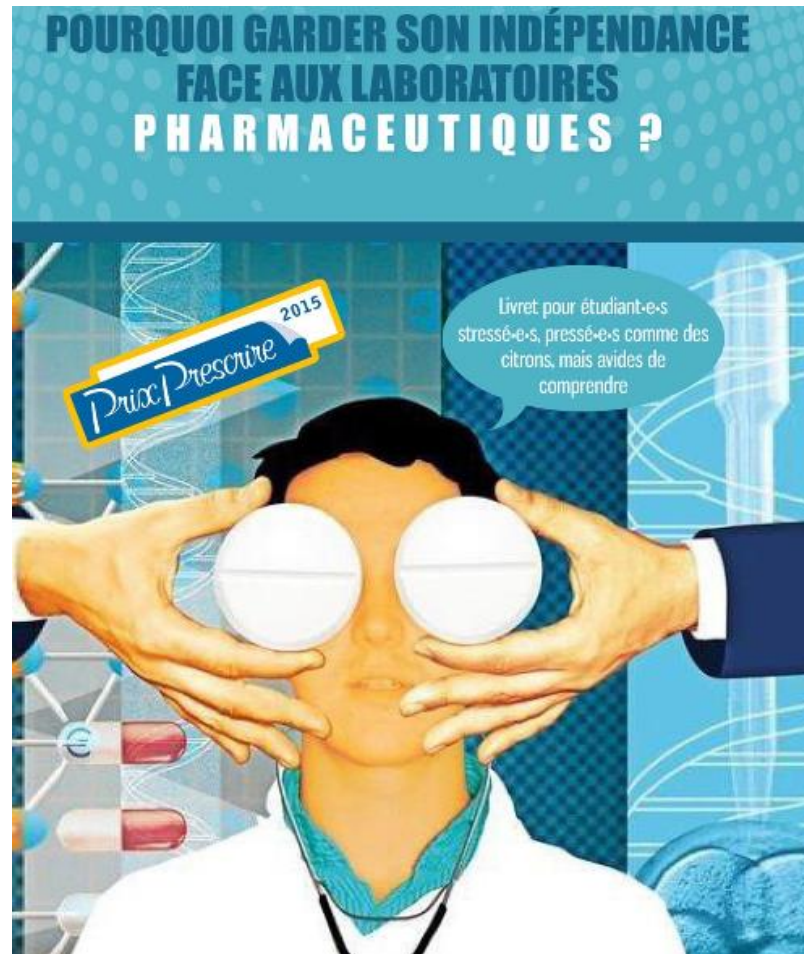
Conflits d'intérêts

- Concerne tous les maillons de la chaîne du médicament
- Impacte les prescriptions, les définitions des seuils justifiant un ttt, les définitions des maladies
- Site « transparence.sante.gouv.fr »
- Guide OMS comprendre la promotion pharmaceutique et y répondre
- Formindep
- Revue médicale indépendante : Prescrire

Conflits d'intérêts

- Constituent un risque sanitaire
- Ils ne relèvent pas que d'une question morale

Sur internet



Comprendre la promotion pharmaceutique et y répondre

Un manuel pratique

Edition originale 2009
Première version pour expérimentation et évaluation

Traduction française 2013

- De nombreuses études ont montré que les cadeaux offerts par les firmes pharmaceutiques influencent les professionnels de santé dans leurs choix de prescriptions. Et lorsque le cadeau est petit, comme un repas, son influence est d'autant plus importante qu'elle est en partie inconsciente.
- Les repas sont un élément-clé dans les stratégies d'influence des firmes parce qu'ils créent une relation agréable avec leurs représentants.
- Des expériences menées par des psychologues sociaux ont montré que le fait d'offrir à manger crée une réception plus favorable et une meilleure mémorisation du message commercial.

Marketing pharmaceutique Les infirmiers visés aussi

Avec leur droit de prescrire des dispositifs médicaux, leur proximité avec les patients et les médecins, et l'évolution vers des transferts de tâches, les infirmiers sont devenus des cibles de choix dans la stratégie marketing des firmes pharmaceutiques (1).

Les auteurs d'une enquête néo-

block-notes, etc.). Plus de la moitié ont déclaré avoir participé à un repas ou un buffet organisé par une firme, et ont jugé en majorité que c'était acceptable, avec ou sans conditions. De même 70 % des infirmiers ont estimé que le financement d'une firme pour organiser ou participer à une conférence n'était pas contraire à l'éthique (1).

d'articles ont été publiés sur ce thème

Pour résister aux influences, admettre sa vulnérabilité