



HAL
open science

Intégration des “ tests compagnons ” dans la nouvelle réglementation des dispositifs médicaux In-Vitro

Grégoire Borg

► **To cite this version:**

Grégoire Borg. Intégration des “ tests compagnons ” dans la nouvelle réglementation des dispositifs médicaux In-Vitro. Sciences pharmaceutiques. 2024. dumas-04730835

HAL Id: dumas-04730835

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04730835v1>

Submitted on 10 Oct 2024

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.



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

UFR DE PHARMACIE

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le

19/01/2024

Par

Grégoire Borg

Intégration des « tests compagnons » dans la nouvelle réglementation des dispositifs médicaux *In-Vitro*

Directeur de thèse : **Monsieur Paul-Olivier ROUZAIRE**

Jury :

Président :

Monsieur Paul-Olivier ROUZAIRE

Maître de Conférences – Praticien Hospitalier, PharmD,
PhD, UFR Pharmacie Clermont-Ferrand

Membres :

Madame Marie-Pierre SAUVANT-ROCHAT

Professeur des universités – PharmD, PhD,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Madame Delphine MUNIER

Pharmacien responsable délégué – pharmD

Madame Héloïse Mignot

Spécialiste en affaires réglementaires – pharmD



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE
THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le
19/01/2024

Par
Grégoire Borg

Intégration des « tests compagnons » dans la nouvelle réglementation des dispositifs médicaux *In-Vitro*

Directeur de thèse : **Monsieur Paul-Olivier ROUZAIRE**

Jury :

Président :

Monsieur Paul-Olivier ROUZAIRE

Maître de Conférences – Praticien Hospitalier, PharmD,
PhD, UFR Pharmacie Clermont-Ferrand

Membres :

Madame Marie-Pierre SAUVANT-ROCHAT

Professeur des universités – PharmD, PhD,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Madame Delphine MUNIER

Pharmacien responsable délégué – pharmD

Madame Héloïse Mignot

Spécialiste en affaires réglementaires – pharmD

Remerciements :

Cette thèse représente la fin de mon parcours d'étude pharmaceutique. Sa réalisation a été possible grâce à l'aide de nombreuses personnes que j'aimerais remercier chaleureusement.

J'aimerais témoigner toute ma reconnaissance envers mon président et directeur de thèse Monsieur Paul-Olivier Rouzaire. Merci d'avoir accepté ce projet et de son soutien sans faille tout au long du processus de rédaction.

J'aimerais également témoigner de ma reconnaissance envers Madame Marie-Pierre Sauvant-Rochat qui m'a ouvert les yeux sur les différents métiers de pharmacien, envers Delphine Munier pour m'avoir fait confiance et fait découvrir le monde de l'industrie pharmaceutique et envers Héloïse Mignot et Christelle Bouygues pour leurs conseils et leur bienveillance.

Merci à ma famille de m'avoir toujours soutenu dans toutes mes décisions. Merci à mes parents de m'avoir élevé et guidé et fait de moi la personne que je suis aujourd'hui. Merci particulièrement à ma sœur Anne-Laure pour ses encouragements et les longues heures de dévouement à la relecture pendant ses vacances.

Enfin, j'aimerais remercier mes amis de la faculté de pharmacie avec qui ces années furent parmi les plus belles. Merci à Lara, Claire, Coraline, Delphine, Lise, Jean-Baptiste, Roxanne et Laurène. Et ceux qui ont contribué à mon bonheur, certains depuis plus de 20 ans. Merci à Calypso, Pierrick, Romain, Caroline et Niki.

Sommaire :

Remerciements :	2
Liste des tableaux et figures :	5
Liste des abréviations :	7
Introductions :	10
1. État des lieux règlementaire des Dispositifs Médicaux <i>In-Vitro</i> dans le monde.....	11
1.1. Les Dispositifs médicaux <i>In-Vitro</i> en Europe.....	11
1.1.1. Définition.....	11
1.1.2. Nomenclature, enregistrement et classification	12
1.1.3. Les Organismes Notifiés	23
1.1.4. La certification des DMDIV	23
1.1.5. La procédure d'évaluation de conformité	25
1.2. Les DMDIV dans d'autres pays influents.....	30
1.2.1. Les DMDIV aux États-Unis	30
1.2.2. Les DMDIV au Japon	33
1.2.3. Différences et convergences règlementaires entre l'Union Européenne, les États-Unis et le Japon	35
1.3. Autres initiatives mondiales.....	37
1.3.1. International Medical Devices Regulators Forum	37
1.3.2. La liste des DMDIV pré-qualifiés de l'OMS.....	38
1.4. Le marché des DMDIV	40
1.4.1. Le marché global des DMDIV	40
1.4.2. Le marché des DMDIV en France.....	40
1.4.3. Focus sur le marché des tests compagnons	42
1.5. L'intégration de la nouvelle Règlementation des DMDIV	44
1.5.1. Les dates clés dans la création de la nouvelle Règlementation.....	44
1.5.2. Les motivations du changement législatif	45
1.5.3. Impacts sur les organismes règlementaires	47
1.5.4. Impacts sur les industries du DMDIV	51
1.5.5. Critiques de la nouvelle règlementation	53
2. Les tests compagnons	56
2.1. Intégration des tests compagnons dans la nouvelle règlementation.....	56
2.1.1. Définitions	56
2.1.2. Historique.....	58
2.1.3. Les biomarqueurs	60

2.1.4.	Du biomarqueur au test compagnon	63
2.1.5.	Impact sur les acteurs	65
2.2.	Évaluation de la conformité et procédure de consultation par l'EMA ou une autorité compétente	68
2.2.1.	Évaluation de la conformité pour les tests compagnons	68
2.2.2.	Focus sur la procédure de consultation de l'EMA	69
2.2.3.	Considérations dans le développement d'un test compagnon	75
2.2.4.	Les tests compagnons sur le marché européen	77
2.3.	Exemple d'utilisation d'un test compagnon dans la prise en charge de la leucémie myéloïde aiguë 79	
2.3.1.	La leucémie myéloïde aiguë	79
2.3.2.	Classification des LMA.....	80
2.3.3.	Rôle du gène FLT3 dans la LMA	81
2.3.4.	Indentification de la mutation FLT3-ITD ou FLT3-TKD : exemple du test LeukoStrat® CDx FLT3 Mutation Assay.....	83
	Conclusion :	90
	Bibliographie :	92

Liste des tableaux et figures :

Liste des figures :

Figure 1 : hiérarchisation de la nomenclature EMDN	14
Figure 2 : organigramme de classification d'un DMDIV en test compagnon	17
Figure 3 : exemple d'Actor ID/SNR.....	19
Figure 4 : marquage CE.....	24
Figure 5 : étapes d'obtention du marquage CE pour un DMDIV	24
Figure 6 : résumé des procédures d'évaluation de la conformité	25
Figure 7 : résumé des procédures d'évaluation des DMDIV par classe aux Etats-Unis	31
Figure 8 : différences entre DM et DMDIV au Japon	34
Figure 9 : répartition CA/entreprises (source: rapport SIDIV 2022)	41
Figure 10 : répartition des 118 sites liés aux DMDIV en France (source: rapport SIDIV 2022)	42
Figure 11 : classement par importance des régions avec le potentiel d'évolution du marché des tests compagnons	43
Figure 12 : processus de désignation d'un organisme notifié (source: ANSM)	49
Figure 13 : nombres de tests compagnons approuvés par la FDA (source: Jorgensen, 2021)	63
Figure 14 : les tests compagnons approuvés par la FDA catégorisés par technologie (source: Jorgensen, 2021)	64
Figure 15 : étapes de la procédure de consultation de l'EMA.....	69
Figure 16 : représentation du récepteur de tyrosine kinase codé par le gène FLT3 (source: Nitika et al, 2022)	82
Figure 17 : différence de pronostic entre une LMA FLT3 positive et négative	83
Figure 18 : étapes de la réaction en chaîne par polymérase.....	85

Liste des tableaux :

Tableau 1 : règles de classification des DMDIV selon la Règlementation 2017/746	16
Tableau 2 : règles de classification des DMDIV selon la PMDA	34
Tableau 3 : tests compagnons commercialisés sur le marché européen évalués sous la règlementation 2017/746	77
Tableau 4 : classification franco-américano-britannique	80
Tableau 5 : liste des inhibiteurs de FLT3	86

Liste des abréviations :

AC : Autorité Compétente

ADN : Acide Désoxyribonucléique

Actor ID/SNR : *Actor ID/Single Registration Number*

ADIV : Agents Diagnostics *In-Vitro*

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

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

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

ATP : Adénosine triphosphate

Bfarm : *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte*

CA : Chiffre d'Affaires

CAT : *Committee for Advance Therapies*

CE : Commission Européenne

CEDiag : Commission d'évaluation des technologies de santé diagnostiques, pronostiques et prédictives

CHMP : *Committee for Medicinal Products for Human use*

CND : *Classificazione Nazionale Dispositivi medicini*

CT : Commission de la Transparence

DM : Dispositifs médicaux

DMDIV : Dispositifs médicaux *In-Vitro*

EDTA : Ethylènediaminetétraacétique

EEC : Equipe d'Evaluation Conjointe

EFPIA : *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*

EM : États Membres

EMA : Agence Européenne des Médicaments

ENDM : *European Medical Device Nomenclature*

EU : États-Unis

EUDAMED : *EUropean DAtabank for Medical Devices*

FD&C Act : *Federal Food, Drug and Cosmetic Act*

FDA : *Food and Drug Administration*

FLT3 : FMS-like tyrosine kinase 3

FLT3-ITD : FLT3 – *Internal Tandem Duplication*

FLT3-TKD : FLT3 – *Tyrosine Kinase Domain*

GBT : *Global Benchmarking Tools*

GCDM : Groupe de Coordination en matière de Dispositifs Médicaux

GHTF : Groupe de travail sur l’harmonisation mondiale

GMDN : *Global Medical Devices Nomenclature*

HAS : Haute Autorité de Santé

IDP : Plan de développement institutionnel

IFU : Instructions d’utilisation

IH-IVD : Dispositifs médicaux *In-Vitro* maison

IMDRF : *International Medical Devices Regulators Forum*

IUD-ID : Identifiant unique de dispositif

LMA : Leucémie Myéloïde Aiguë

MHLW : Ministère de la santé, du travail et du bien-être

NRA : Agences nationales règlementaires

OE : Opérateur Économique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ON : Organisme Notifié

PCRf : *Polymerase Chain Reaction*

PIP : Poly Implant Prothèse

PMA : Approbation préalable à la commercialisation

PMCF : Rapport de suivi Clinique Après Commercialisation

PMDA : *Pharmaceutical Medical Devices Agency*

PMPF : Rapport de suivi des Performances Après Commercialisation

PMS : Surveillance Après Commercialisation

Procédure 510(k) : Procédure de notification de pré-commercialisation

PRRC : Personne Responsable pour la Conformité Règlementaire

PSUR : Rapport Périodique Actualisé de Sécurité

SAWP : *Scientific Advice Working Party*

SIDIV : Syndicat de l’Industrie du Diagnostic *In-Vitro*

SmPC : Résumé des caractéristiques du produits

SMR : Service Médical Rendu

SSP : Résumé de Sécurité et de Performances

UDI-DI : *Unique Device Identifier – Device Identifier*

UE : Union Européenne

Introductions :

Les dispositifs médicaux *In-Vitro* sont une classe de produits intervenant dans le parcours de soin des patients au même titre que les dispositifs médicaux ou les médicaments. Ils sont utilisés dans le diagnostic des patients et sont réalisés dans des laboratoires d'analyse médicale, des centres hospitaliers, par des médecins ou encore par les patients eux-mêmes. Ces produits ont récemment été mis en lumière pendant la pandémie de Covid-19 avec le développement de nombreux autotests. Effectivement, le rôle de ces dispositifs médicaux est l'orientation d'un diagnostic, via des échantillons provenant du corps humain, en utilisant de nombreux appareils, dispositifs ou technologies.

Parmi les DMDIV, les test compagnons sont de précieux outils dans la prise en charge des patients. Même si la notion de test compagnon date des années 2000, son implémentation dans la loi est récente puisque celui-ci est officiellement défini en Europe seulement depuis la nouvelle réglementation 2017/746 parut en 2017.

Cependant, l'implémentation de leur catégorie entraîne un impact certain sur tous les acteurs de la chaîne de mise sur le marché de ces produits. Cette thèse propose d'analyser l'impact de l'introduction de cette nouvelle catégorie de DMDIV dans la réglementation.

Pour cela, en première partie nous allons développer le contexte réglementaire globale du DMDIV afin de comprendre pourquoi et comment la notion de test compagnon a été introduite dans la nouvelle réglementation. Le contexte réglementaire sera étudié par un état des lieux réglementaire du DMDIV globalement, l'étude du marché du DMDIV avec un focus sur le marché des tests compagnons et enfin comment cette nouvelle réglementation a été introduite auprès des acteurs concernés.

Enfin, une seconde partie sera consacrée aux tests compagnons. Ils seront, dans un premier temps, contextualisés afin de développer les spécificités de cette catégorie de dispositif. Ensuite, nous étudierons les conséquences auprès des différents acteurs avec un focus sur l'impact de leur intégration dans la nouvelle réglementation 2017/746. Finalement, un exemple concret permettra de comprendre l'intérêt de ces dispositifs dans le parcours de prise en charge du patient et la révolution médicale qu'ils induisent avec une transition d'un médicament unique pour tous à une médecine personnalisée.

1. État des lieux réglementaire des Dispositifs Médicaux *In-Vitro* dans le monde

Dans cette partie, nous allons faire un état des lieux de la réglementation des dispositifs médicaux *In-Vitro* (DMDIV) en Europe et dans les principaux marchés de DMDIV : les États-Unis (EU) et le Japon. En effet, comprendre le contexte de la nouvelle législation européenne et l'environnement réglementaire international du DMDIV permet de mieux comprendre les décisions prises pour l'intégration des tests compagnons dans la législation européenne dans un contexte d'harmonisation réglementaire global.

1.1. Les Dispositifs médicaux *In-Vitro* en Europe

1.1.1. Définition

Les DMDIV sont des tests utilisés sur des échantillons biologiques afin de déterminer le statut de santé d'un patient. Ils existent sous diverses formes. La première et la plus simple d'accès pour le patient est l'autotest, comme les tests de grossesse ou encore plus récemment les autotests de dépistage du COVID-19. Il existe d'autres tests pour les maladies chroniques, comme les appareils permettant d'obtenir le statut glycémique d'un patient diabétique ou encore les tests compagnons permettant le développement d'une médecine plus personnalisée et qui feront l'objet d'étude de cette thèse. (1)

Les DMDIV sont aujourd'hui définis en Europe et en France par la Règlementation 2017/746/CE parue au journal officiel de l'Union Européenne (UE) le 5 avril 2017 supplantant la Directive 98/79/CE datant de 1978. Cette modification de la réglementation s'explique notamment par la diversification exponentielle des catégories de DMDIV, dues aux avancées technologiques et informatiques. Sans changement ces vingt dernières années, l'ancienne directive n'était plus adaptée pour encadrer le marché actuel. Selon la dernière version consolidée du 20/03/2023 de la règlementations, les DMDIV sont définis tel que :

« tout dispositif médical qui consiste en un réactif, un produit réactif, un matériau d'étalonnage, un matériau de contrôle, une trousse, un instrument, un appareil, un équipement, un logiciel ou un système, utilisé seul ou en association, destiné par le fabricant à être utilisé in vitro dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain, y compris les dons de sang et de tissus,

uniquement ou principalement dans le but de fournir des informations sur un ou plusieurs des éléments suivants:

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

Les récipients pour échantillons sont également réputés être des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. » (2)

Les DMDIV sont une classe à part entière des dispositifs médicaux (DM) avec une réglementation différente : la Règlementation 2017/746/CE pour les DMDIV et la Règlementation 2017/745/CE pour les DM. Cette division en différentes classes est due au fait que les DMDIV ne vont pas représenter les mêmes risques pour les patients, la santé publique ou l'environnement ou encore l'importance de l'information apporté par le dispositif. Effectivement, plus le risque est élevé ou plus l'information est critique pour la santé du patient, plus le DMDIV devra répondre à des exigences réglementaires stricts pour prouver sa sécurité, son efficacité et ses performances.

1.1.2. Nomenclature, enregistrement et classification

Afin de pouvoir caractériser les DMDIV, une nomenclature a été créé. Cette nomenclature permet d'enregistrer les DMDIV sous un identifiant unique dans un système d'enregistrement centralisé, EUDAMED, ouvert aux organismes réglementaires, aux opérateurs économiques et au public. Enfin le DMDIV est également caractérisé par sa classification, garante des exigences réglementaires basées sur les risques et importance techniques des dispositifs.

1.1.2.1. La nomenclature ENDM

La nomenclature « European Medical Device Nomenclature » (ENDM) est une création de la Commission Européenne (CE). Elle est définie et implémentée dans l'article 23 de la Règlementation (UE) 2017/746. Elle se base sur une nomenclature préexistante, la nomenclature CND (*Classificazione Nazionale Dispositivi medici*), créée par l'autorité compétente nationale Italienne. Au travers de cet article 23, la CE s'engage à ce que l'accès à la nomenclature pour les fabricants et les personnes tenues responsables par ladite réglementation soit accessible gratuitement, notamment pour faciliter le fonctionnement de la base de données européennes sur les DM et DMDIV (EUDAMED). (3)

Cette nomenclature permet de catégoriser les DM et DMDIV dans un objectif d'harmonisation et de standardisation. Son objectif principal est un rôle règlementaire qui, associé au « Unique Device Identifier – Device Identifier » (UDI-DI), permet l'enregistrement d'un DM ou DMDIV dans EUDAMED par le fabricant. L'enregistrement dans EUDAMED de tous les dispositifs médicaux *In-Vitro* commercialisés en Europe permet d'avoir un inventaire centralisé et accessible à tous. (4)

Cette nomenclature est un code alphanumérique hiérarchisé en 7 niveaux développé tel que l'exemple ci-dessous (figure 1). Le premier niveau hiérarchique est une lettre représentant la « catégorie » du dispositif, il est suivi par deux numéros représentant le « groupe » auquel le dispositif appartient et enfin une série de chiffres précisant le « type » de dispositif. Afin d'être le plus précis possible le « type » peut se décliner sous 5 niveaux hiérarchiques. Le code peut contenir un maximum de 13 caractères. (4)

Par exemple le code : L160101 sera utilisé pour la classification de :

- L : Appareils chirurgicaux réutilisables
- L16 : Instruments diagnostiques réutilisables
- L1601 : Marteaux de diagnostiques réutilisables
- L160101 : Marteaux neurologiques réutilisables

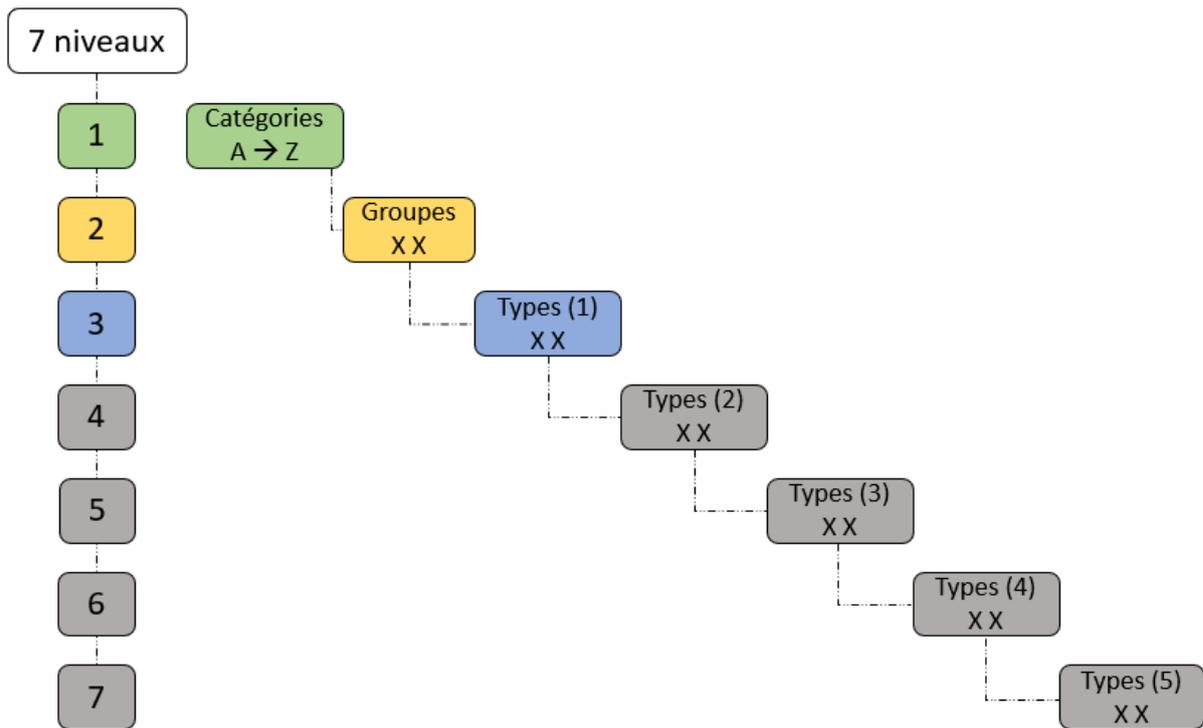


Figure 1 : hiérarchisation de la nomenclature EMDN

La structure et la hiérarchisation de la nomenclature permettent la création de clusters précis de dispositifs, tout en restant flexible pour ne pas bloquer l'innovation et l'apparition de nouveaux produits innovants.

Le code attribué au produit jouera un rôle clé pour faciliter la documentation des DM et DMDIV, dans la documentation technique et les échantillonnages de documentation technique réalisés par les organismes notifiés. Ainsi que les activités de surveillance après commercialisation et de réactovigilance. De plus, ce code unique permet de retrouver les informations sur les dispositifs fournis par les fabricants, les organismes notifiés (ON) et les autorités compétentes (AC). (4)

Cette nomenclature se détache de la nomenclature internationale utilisée hors de l'UE. En effet, les principaux marchés de dispositifs hors UE (EU, Japon, Russie, Angleterre, Australie, ...) utilisent la nomenclature GMDN (Global Medical Devices Nomenclature). Un groupe de travail entre la CE et l'agence GMDN s'emploie à cartographier les groupes de dispositifs afin de faire correspondre les différentes nomenclatures et ainsi faciliter les recherches de dispositifs entre EUDAMED et les autres bases de données internationales. Cependant, la CE reconnaît que le succès de cette initiative dépendra de la volonté des parties concernées qui devront valider les propositions d'harmonisation proposées. (5)

1.1.2.2. Classification A – B – C – D

La Règlementation 2017/746/CE introduit un nouveau système de classification des DMDIV. Effectivement, il est déclaré, dans les éléments pris en considération pour la mise en place de cette nouvelle réglementation, que certains aspects doivent considérablement être renforcés afin d'améliorer la santé et la sécurité du patient. Le système de classification est un de ces aspects car c'est un levier important afin mettre en place ces mesures correctives pour renforcer la sécurité du patient. (2)

Ce système se base sur la destination des DMDIV et des risques qui leurs sont inhérents comme définit dans l'article 47 de ladite réglementation. Les règles de classification sont plus particulièrement décrites dans l'annexe VIII. Cette annexe précise 4 classes de DMDIV, A, B, C et D telles que :

- Classe A : risque faible pour le patient ou la santé public ;
- Classe B : risque modéré pour le patient et/ou faible pour la santé publique ;
- Classe C : risque important pour le patient et/ou modéré pour la santé publique ;
- Classe D : risque important pour le patient et la santé public.

La notion de santé public est abordée, en plus de la santé du patient, car les dispositifs peuvent être utilisés avec du matériel biologique pouvant contenir des agents pathogènes transmissibles. (2)

Le fabricant est responsable de la classification de son DMDIV. La confirmation de la classification est évaluée par les ON lors de l'évaluation de conformité des DMDIV. La destination de son DMDIV doit être claire afin qu'il puisse prendre en compte tous les risques associés à son dispositif, qu'ils soient liés à sa facilité d'utilisation, sa performance ou même ses revendications commerciales.

La classification du dispositif sera essentielle au fabricant. En effet, l'évaluation de conformité du dispositif par les AC sera plus ou moins complexe pour le fabricant en fonction de la classe attribuée au dispositif, et donc en fonction du risque associé à la destination du DMDIV. Un dispositif avec une compréhension de sa destination limitée ou à la limite de la définition d'un DMDIV sera considéré « *Borderline* ». Dans ce cas, le fabricant doit se tourner auprès de l'AC nationale dans laquelle se trouve son siège social afin d'obtenir l'avis de cette autorité et de classer le dispositif. Les AC nationales ont pour rôle, entre autres, de conseiller les fabricants

sur la classification de leurs DMDIV. À la demande d'un EM et après consultation du Groupe de Coordination en matière de Dispositifs Médicaux (GCDM), la CE peut :

- Déterminer si le produit se qualifie comme un DMDIV ;
- Déterminer la classification d'un DMDIV
- Reclassifier un DMDIV pour des raisons de santé publique fondées sur des données scientifiques ou de vigilance au moyen d'actes d'exécution. (6)

Les règles de classification sont introduites dans l'annexe VIII de la réglementation. Elles s'appliquent selon la destination du dispositif. Dans le cas où le dispositif possède plusieurs destinations et où plusieurs règles de classification peuvent s'appliquer, le dispositif se classera dans la classe la plus élevée. Ces règles sont résumées dans le tableau 1 ci-dessous :

Tableau 1 : règles de classification des DMDIV selon la Règlementation 2017/746

Règle 1	Dispositifs relevant de la classe D	Détection d'agents transmissibles et détermination de charge virale de maladies à haut risque
Règle 2	Dispositifs relevant de la classe D	Certains marqueurs biologiques à risque (système ABO, Rhésus, Kell, Kidd et Duffy)
	Dispositifs relevant de la classe C	Détermination de groupe sanguin et compatibilité immunologique
Règle 3	Dispositifs relevant de la classe C	Détection d'agents infectieux Dépistage natale et prénatale Diagnostics compagnons Suivi médicale Dépistage du cancer Analyse génétique Surveillance médicamenteuse
Règle 4	Dispositifs relevant de la classe C	Autodiagnostic
	Dispositifs relevant de la classe B	Tests de grossesse, fertilité, taux de cholestérol et présence de glucose, érythrocyte, leucocytes et bactéries dans les urines
Règle 5	Dispositifs relevant de la classe A	Produits à usage générale de laboratoire Instruments destinés à être utilisés pour des procédures de diagnostic <i>In-Vitro</i> Récipients pour échantillons
Règle 6	Dispositifs relevant de la classe B	Dispositifs ne relevant pas des règles ci-dessus
Règle 7	Dispositifs relevant de la classe B	Dispositifs destinés à des contrôles sans valeur assigné quantitative ou qualitative

Une guideline, publiée par le GCDM, piloté par la CE, propose une clarification des règles de classification auprès des fabricants, ON et AC pour assurer une uniformisation de l'application de la réglementation. La guideline permet de rappeler des points de la réglementation comme la classification d'un logiciel associé à un DMDIV (même classification) et donne des exemples afin d'aider à la classification de certains DMDIV déjà identifiés comme « *borderline* ». L'organigramme de l'application des règles est en annexe 1. (7)

La guideline clarifie également la classification d'un DMDIV en test compagnon, comme démontré dans la figure 2 :

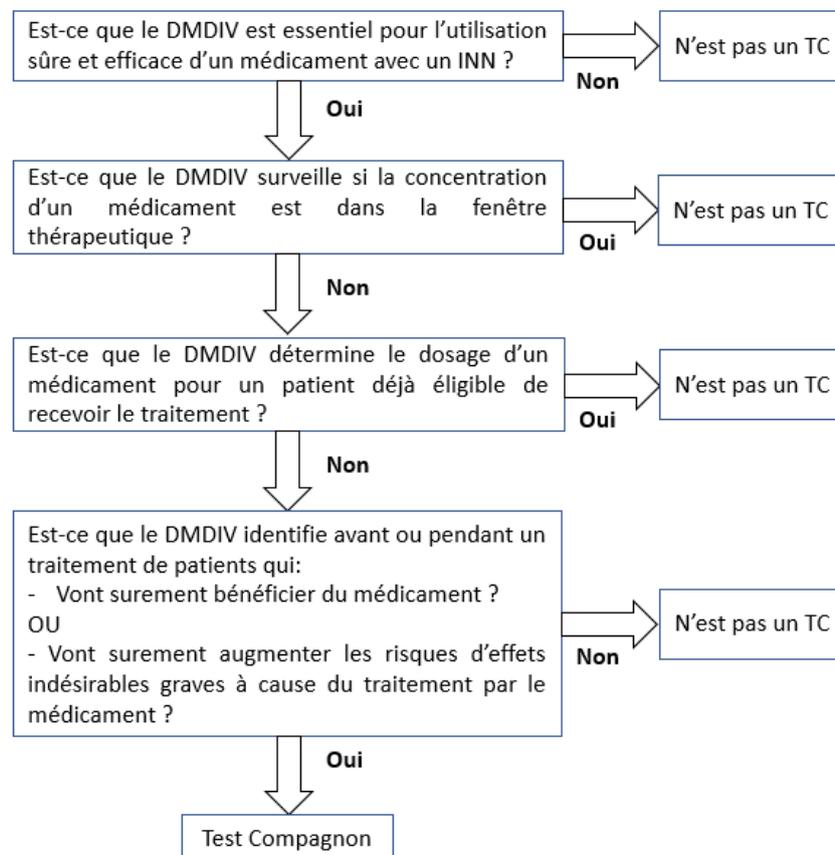


Figure 2 : organigramme de classification d'un DMDIV en test compagnon

1.1.2.3. EUDAMED

1.1.2.3.1. EUDAMED avant les Règlements de 2017

La commission avait affiché la volonté de la création d'une base de données européenne en 1998 avec l'Article 12 de la Directives 98/79/CE. Puis, en 2007, une harmonisation des

Directives sur le sujet avait été effectuée lors de la consolidation des Directives 90/385/CEE (Article 10b) et 93/42/CEE (Article 14bis).

La base de données, décrite dans l'Article 12 de la Directive 98/79/CE, a pour rôle d'enregistrer des informations sur le fabricant, le dispositif médical, le statut de son certificat (validé, suspendu, révoqué, modifié, ...), ainsi que des informations de réactovigilance. Les états membres (EM) uniquement ont accès à cette base de données et peuvent la compléter. (8)

La version consolidée de 2007 de l'Article 14bis de la Directive 93/42/CEE a ajouté l'enregistrement des données relatives aux investigations cliniques. De plus, elle avait introduit la date du 5 septembre 2012 comme date d'implémentation de la base de données et la date limite du 11 octobre 2012 afin d'effectuer un bilan sur la valeur ajoutée de cette base de données. (9)

La Décision de la Commission 2010/227/UE prise le 19 avril 2010, précise la création de cette banque de données et lui donne le nom d'EUDAMED pour *EUropean DAtabank for Medical Devices*. La Décision précise les objectifs d'EUDAMED : « *La banque de données européenne sur les dispositifs médicaux a pour objet de renforcer la surveillance du marché en donnant aux autorités compétentes un accès rapide aux informations sur les fabricants, les mandataires, les dispositifs et les certificats, ainsi qu'aux données relatives à la vigilance, de partager les informations sur les investigations cliniques et d'uniformiser l'application desdites directives, notamment en ce qui concerne les exigences d'enregistrement.* » . (10)

Les limites d'EUDAMED sous les Directives sont nombreuses. Dans son bilan sur la sécurité des dispositifs médicaux en 2012, l'ANSM préconisait l'ouverture d'EUDAMED aux ON afin qu'ils puissent exercer leurs activités avec les informations nécessaires. Le cloisonnement des informations et des acteurs étant nuisible à la transparence et à l'interconnectivité entre les organismes. (11)

Le bilan d'évaluation d'EUDAMED du 11 octobre 2012, imposé dans la Directive 93/42/CEE, dénonce, outre des dysfonctionnements techniques, qu'EUDAMED n'est pas en mesure de répondre pleinement aux attentes vis-à-vis d'une banque de données européenne en termes d'exhaustivité, de qualité des données, d'interconnexions et de transparence. (12)

1.1.2.3.2. La révision d'EUDAMED avec les Règlements de 2017

Les Règlements de 2017 étaient une occasion de réviser la base de données EUDAMED. Afin de mettre à jour la base de données et de la maintenir selon les exigences des nouveaux règlements, la CE a implémenté la Régulation (UE) 2021/2078. La nouvelle version d'EUDAMED était prévue pour mai 2022 mais a été repoussé à mai 2024 pour cause de retard lié à la pandémie de COVID-19 et à la complexité du projet incorporant un nombre important d'acteurs divers (AC, ON et entreprises). (13)

La base de données est unique pour les DM et les DMDIV et se divise en six modules interconnectés et un site public :

1. Enregistrement des acteurs et des utilisateurs

Un certain nombre d'acteurs peuvent interagir avec la base. Ces acteurs sont des organes de surveillance : la CE, les AC, les autorités d'accréditation (AD) et les ON, et les opérateurs économiques (OE) comme les fabricants, les représentants autorisés, les producteurs de systèmes et de procédures ainsi que les importateurs. Afin d'avoir accès à la base, les OE (fabricants, autorités représentatives et importateurs) doivent obtenir un « *Actor ID/Single Registration Number* » (Actor ID/SNR) en déposant une déclaration sur leurs responsabilités en matière de sécurité de l'information. Ce code est composé du code pays ISO2, de l'abréviation du rôle de l'acteur et de neuf chiffres tel que représenté dans l'exemple (figure 3) ci-dessous :



Figure 3 : exemple d'Actor ID/SNR

Il permet une identification unique par rôle des OE dans EUDAMED et en dehors. Un OE peut avoir plusieurs rôles (par exemple fabricant et importateur). Dans ce cas il devra posséder un Actor ID/SNR pour chaque rôle dont il a la responsabilité. (14)

Afin d'obtenir ce code, l'OE devra faire une demande dans EUDAMED. Si celui-ci n'est pas localisé dans l'UE, une autorité représentative fera une première vérification de la demande d'enregistrement. Les AC évaluent les demandes, approuvent et délivrent les Actor ID/SNR. L'enregistrement des OE deviendra obligatoire seulement lorsqu'EUDAMED sera officiellement opérationnelle. Les modules 4, 5 et 6 sont encore en cours de développement et EUDAMED

deviendra opérationnelle seulement après disponibilité de ces modules restants et 6 mois après la publication d'une notice dans le journal officiel de l'UE. (15)

Il est important de souligner qu'à l'inverse d'EUDAMED sous les directives, la révision de 2017 sera accessible au public dans un souci de transparence.

2. Base de données IUD et enregistrement des dispositifs

Cette base de données permet d'enregistrer via un code unique (IUD, décrit dans la partie 1.1.2.1) des informations les DM et DMDIV. (16)

3. Certificats et ON

Les ON peuvent actuellement et auront l'obligation (dès qu'EUDAMED sera opérationnelle) d'enregistrer toutes les informations liées à la délivrance de certificats (y compris les modifications et compléments) et permet d'informer du statut du certificat : suspension, rétablissement, révocation, refus et autres restrictions imposées à ces certificats. En plus des certificats, les fabricants devront enregistrer des résumés de sécurité et des performances cliniques. Ces informations sont accessibles au public. (17)

Tout comme les précédents modules, l'enregistrement de ces informations se fait sur la base de volontariat tant que la base EUDAMED n'est pas opérationnelle. Quand elle le sera, il devra contenir le certificat le fabricant et l'autorité représentative (si applicable), via son Actor ID/SNR et les DM ou DMDIV grâce à l'IUD-ID, de tous les dispositifs certifiés en Europe. D'autres potentielles obligations nationales ne sont également pas à exclure en fonction des EM, comme des interactions particulières avec les autorités compétentes locales ou pour intégrer ce nouveaux système aux procédures d'établissement des prix et de remboursements des DMDIV propres à chaque EM. (17)

4. Investigations cliniques et études de performances

Avant de mettre un dispositif sur le marché, le fabricant doit conduire une évaluation clinique. On parle d'une investigation clinique dans le cas d'un DM, et d'une étude de performance dans le cas d'un DMDIV. Des exigences légales ont également été établies dans les réglementations pour enrichir le dossier de conformité avec ces évaluations cliniques et des évaluations analytiques. Cependant, les dispositifs certifiés ou non-certifiés ne peuvent pas être commercialisés s'ils sont destinés et conçus à des fins expérimentales et ils ne peuvent être

utilisés que pour évaluer la conformité aux exigences légales et pour collecter des informations sur leurs performances.

Pour un DMDIV, la performance est définie comme « *la capacité d'un dispositif d'être utilisé conformément à sa destination indiquée par le fabricant. Elles désignent les performances analytiques et, le cas échéant, les performances cliniques associées à cette destination.* » (2)

L'Article 69 de la réglementation 2017/746 détaille les fonctionnalités attendues pour ce module. Les études de performances recevront un numéro d'identification unique pour s'enregistrer dans EUDAMED. Celui-ci servira de hub d'informations afin d'introduire les demandes d'études, les notifications des fabricants et toutes autres communications sur l'étude faites par le sponsor, une AC ou un ON. EUDAMED sera interopérable avec la base de données des essais cliniques de médicaments humains en ce qui concerne les études de performance des tests compagnons afin d'assurer l'harmonisation et la transparence des informations. (2)

Les modules 4, 5 et 6 sont encore en cours de développement et devront être disponibles pour qu'EUDAMED soit considéré opérationnelle.

5. Vigilance et surveillance après commercialisation

La vigilance est l'action de signalement d'incidents graves, à l'exception des effets secondaires attendus, clairement documentés et quantifiés dans la documentation technique et dans les informations relatives au produit. Ces effets secondaires font également l'objet d'un rapport de tendances. Ceux-ci notifient toutes les augmentations statistiquement significatives de la fréquence ou de la sévérité des incidents non graves et des effets secondaires indésirables attendus pouvant avoir une incidence significative sur le rapport bénéfice/risque du dispositif. Les rapports de tendances peuvent être réalisés par les AC et celles-ci peuvent exiger des fabricants qu'ils mettent en place des mesures appropriées. L'autorité compétente devra prévenir la CE, les autres AC ainsi que l'ON, qui a délivré le certificat de l'adoption de telles mesures. (18)

La vigilance concerne également la mise en place de mesures correctives de sécurité à l'égard de dispositifs sur le marché de l'UE, ainsi que toutes mesures correctives de sécurité prises dans un pays tiers concernant un dispositif également disponible sur le marché européen. Ces mesures correctives sont mises en place après une investigation par le fabricant avec la coopération de l'AC et de l'ON. L'investigation ne doit en aucun cas provoquer la modification du

dispositif ou du lot mis en cause sans informer les AC. La CE en collaboration avec les AC met en place des systèmes et des procédures de surveillance afin d'identifier des tendances inter-fabricants, on parle de réactovigilance. (2)

La surveillance après commercialisation (PMS) est un terme qui décrit des obligations pour le fabricant afin de surveiller la qualité, la sécurité et la performance de son dispositif pendant toute la durée de sa commercialisation. Le PMS doit être proportionné à la classe de risque et au type de dispositif. Le fabricant est tenu de communiquer les résultats de son PMS; Ces rapports doivent comprendre un rapport de suivi clinique post-commercialisation (PMCF) pour les DM, un rapport de suivi des performances après commercialisation (PMPF) pour les DMDIV ainsi qu'un rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR). Le PSM fait partie de la documentation technique évaluée par les ON pour l'obtention d'un certificat de commercialisation. Les articles 80 et 81 de la Règlementation 2017/746 précisent que la réalisation d'un PMPF est nécessaire pour les DMDIV de classe A et B (classes moins à risque) tandis que la réalisation d'un PSUR, mis à jour 1 fois par an, est nécessaire pour les dispositifs de classe C et D (classes plus à risque). Pour les classes C, les PSUR sont mis à disposition des ON et AC sur demande, tandis que pour les classes D, le fabricant notifie l'ON qui devra évaluer le rapport. (2)

Les données collectées grâce au PSM doivent servir, entre autres, à actualiser le rapport bénéfice/risque du dispositif, améliorer la gestion des risques et actualiser les informations sur la conception, la fabrication, l'investigation ou les performances cliniques, la notice et l'étiquetage. (19)

Ce module, lorsqu'il sera disponible, sera accessible au public et permettra aux fabricants d'enregistrer les informations concernant ces rapports (PMCF, PMPF et PSUR) liés à chaque dispositif médical mis sur le marché.

6. Surveillance du marché

Les AC sont responsables de la surveillance du marché. Cette surveillance s'effectue par des contrôles sur les caractéristiques en matière de conformité et les performances des dispositifs par l'évaluation de la documentation technique, des essais physiques ou en laboratoire sur les données fournies par le fabricant. Ces données prospectives seront complétées par des données issues de la vigilance et des réclamations. Ces responsabilités leur permettent d'exiger de la documentation ou des informations auprès des OE ou des ON. Elles doivent ensuite établir un

résumé annuel des résultats de leurs activités de surveillance et rendre disponible ces résumés sur EUDAMED. (19)

Les AC coordonnent leurs activités de surveillance du marché avec la CE afin d'assurer un niveau élevé de communication entre les EM et les organismes pouvant prendre des décisions réglementaires (demande de modification, retrait du marché). Ainsi que d'harmoniser la surveillance du marché dans l'ensemble des EM. (20)

Une évaluation réalisée par une AC peut conclure à un risque inacceptable pour la santé ou la sécurité du patient. Dans ce cas, le fabricant et tous les opérateurs économiques concernés sont tenus de prendre les mesures correctives appropriées pour rendre le dispositif conforme aux exigences du Règlement, cela peut se traduire, selon la nature du risque, par la restriction, le retrait ou le rappel du dispositif sur le marché. Dans le cadre de cette procédure, l'AC notifie la CE et les autres EM qui se doivent de coopérer en partageant les informations pertinentes via EUDAMED. Un désaccord entre EM peut se produire, dans ce cas, l'objection est notifiée aux autres AC et à la CE. Les mesures prises par un EM sont considérées comme justifiées lorsqu'aucune objection n'a été faite par un autre EM dans les deux mois suivant la notification. (20)

1.1.3. Les Organismes Notifiés

Un ON est une organisation publique ou privée évaluée et approuvée par une autorité compétente nationale de l'UE à travers des organismes d'accréditations. Un ON va avoir pour rôle la certification de certains produits dans l'UE. La liste des ON accrédités en UE est publiée par la CE sur le système d'information NANDO. Celui-ci recense actuellement 209 ON couvrant une trentaine de législations légiférant de nombreuses catégories de produits dont les DMDIV. Dans le cadre des DMDIV, 31 ON ont reçu une accréditation par les EM. Ces ON vont avoir pour rôle d'évaluer la conformité (sécurité et performances) de certains DMDIV dans un contexte de protection du consommateur et de la santé publique. (21)

1.1.4. La certification des DMDIV

Une fois certifié par un ON, un DMDIV va recevoir un marquage CE, représenté dans la figure 4 ci-dessous. Ce marquage est un symbole visuel apposé sur le produit. Il signifie que le fabricant respecte les exigences réglementaires en termes de santé, de sécurité et de protection

de l'environnement en vue de rendre son produit accessible dans l'espace économique européen. (21)



Figure 4 : marquage CE

La certification du DMDIV se fait par l'obtention d'un certificat de conformité. Ce certificat sera plus ou moins complexe à obtenir en fonction de la classification du DMDIV. L'apposition de ce marquage n'est pas une action unique sans conséquence : il peut être remis en cause à tout moment par les organismes de police sanitaire des différents EM de l'UE étant donné leurs actions de réactovigilance, de contrôle et d'inspection. Il reviendra donc aux fabricants de s'assurer de satisfaire les exigences européennes tout au long de la durée de vie du dispositif grâce à un système qualité aboutit, une vigilance interne dans l'entreprise et un plan de surveillance après commercialisation. (21)

Les étapes de l'obtention du marquage CE sont résumées dans la figure 5 suivante :

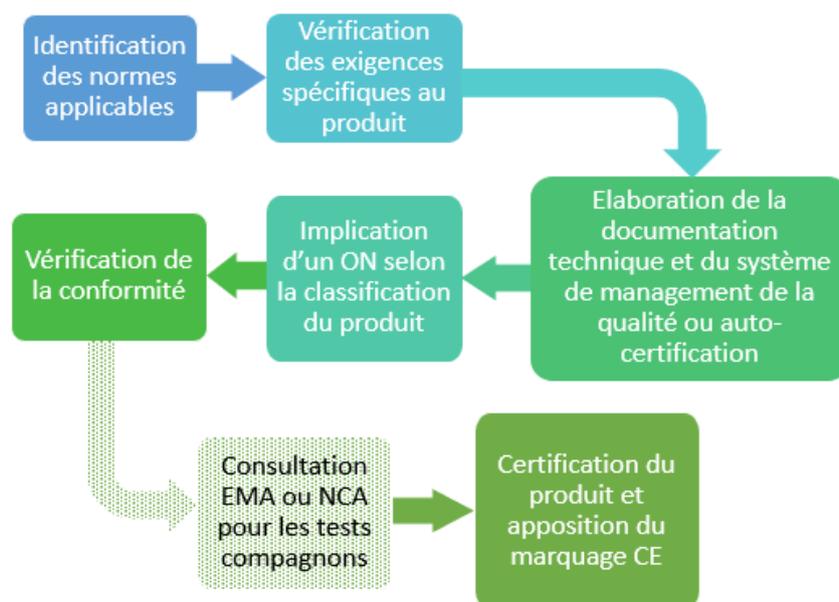


Figure 5 : étapes d'obtention du marquage CE pour un DMDIV

1.1.5. La procédure d'évaluation de conformité

Toutes les informations de cette sous-section sont sourcées de la Règlementation 2017/746. (2)

Afin d'obtenir un marquage CE, les DMDIV (or les DMDIV de classe A auto-certifiés) vont devoir prouver leurs efficacités, sécurités et performances. Pour cela, la nouvelle réglementation a mis en place une procédure d'évaluation de la conformité réalisée par les ON. Ces procédures sont plus ou moins stricts en fonction de la classification du DMDIV, rappelons-le, basée sur les risques que celui peut apporter pour le patient ou la santé publique.

Un schéma des procédures d'évaluation de conformité par classe de DMDIV est présenté ci-dessous (figure 6) :

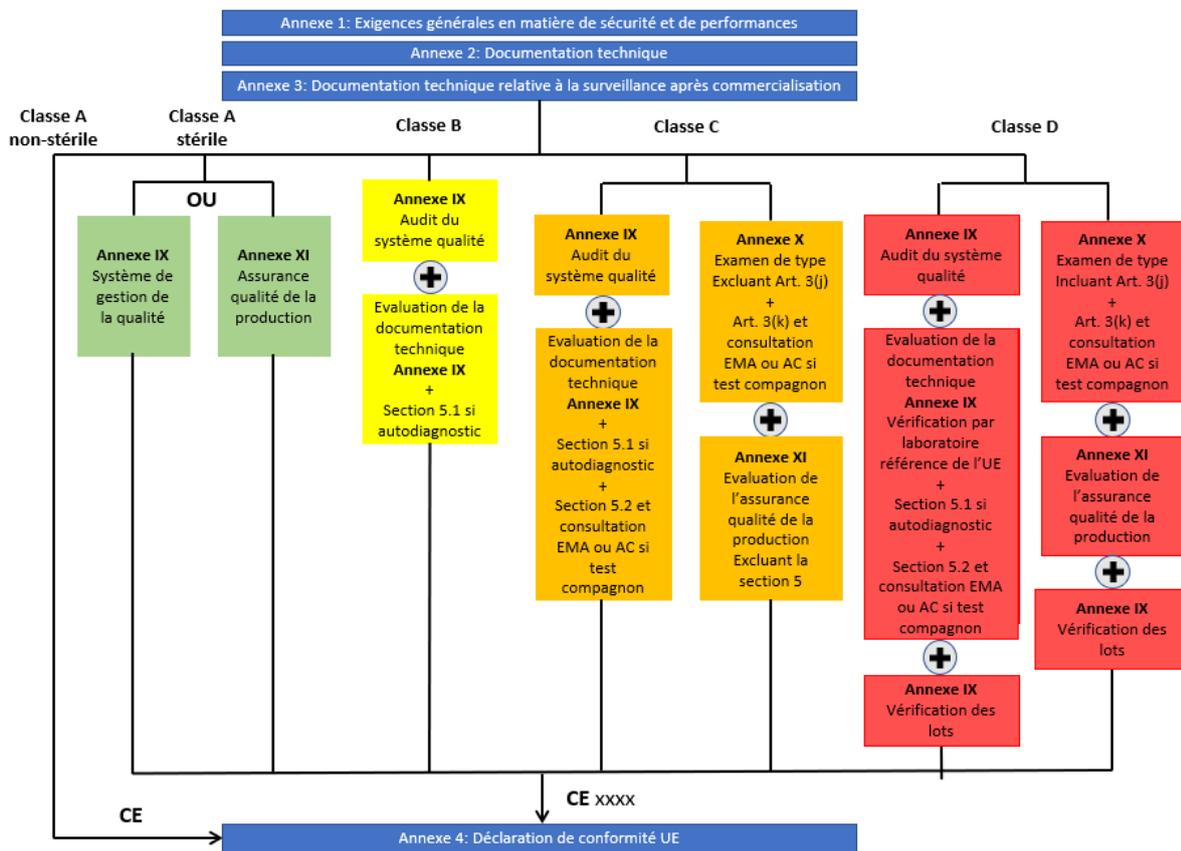


Figure 6 : résumé des procédures d'évaluation de la conformité

1.1.5.1. Les Dispositifs de classe A

Les dispositifs de classe A sont divisés en deux catégories : les dispositifs non-stériles et les dispositifs stériles.

Pour les dispositifs de classe A non-stériles, il est précisé dans la réglementation que le fabricant est responsable de la procédure d'évaluation de conformité de ses dispositifs au regard du faible risque que ces dispositifs représentent pour le patient. Cette auto-certification se fait par une déclaration de conformité telle que décrite dans l'Article 17 de la Règlementation 2017/746. Cette déclaration doit être obtenue pour toutes les classes de dispositif, elle contient les informations précisées dans l'Annexe IV et doit être rédigée dans la ou les langues officielles de l'UE dans lesquelles le dispositif va être commercialisé.

Le fabricant doit :

- Être clairement identifié (nom, raison sociale, marque, adresse et numéro d'enregistrement unique s'il en a un) ;
- Se déclarer seul responsable de la conformité du dispositif ;
- Préciser l'IUD-ID du dispositif, le nom, la dénomination commerciale et la destination du dispositif (si non déjà précisé dans l'IUD-ID) ;
- Déclarer la classe du dispositif ;
- Déclarer le respect au règlement 2017/746 ;
- Informer sur les informations de l'ON (si applicable) ;
- Apposer le nom, la fonction et la signature du signataire de la déclaration.

En plus de cette déclaration, le fabricant doit enregistrer dans EUDAMED la documentation technique et un plan de surveillance après commercialisation prévu dans les annexes II et III. Malgré l'auto-certification, les dispositifs de classe A peuvent être évalués durant les audits de sites.

Les dispositifs de classe A stériles nécessitent l'intervention d'un ON qui évalue la conformité du dispositif. En effet, en plus de la documentation générée pour un dispositif de classe A non-stérile, le fabricant doit appliquer l'annexe IX « Évaluation de la conformité sur la base d'un système de gestion de la qualité et de l'évaluation de la documentation technique » ou l'annexe XI « Évaluation de la conformité sur la base de l'assurance de la qualité de la production » de façon à respecter les aspects liés à l'obtention, la préservation et le maintien d'un état stérile

du dispositif. Le fabricant doit également mettre en place un processus de sérialisation afin de donner un numéro unique à chaque DMDIV et s'assurer de leur traçabilité sur le marché. Le respect de ces annexes est évalué par l'ON au travers d'un audit du système de gestion de la qualité de l'entreprise. Finalement, celui-ci fournira un certificat de conformité au fabricant si les résultats de l'évaluation sont considérés satisfaisants.

1.1.5.2. Les dispositifs de classe B

À partir de la classe B, une procédure d'évaluation de la conformité nécessitant l'implication d'un ON sera toujours nécessaire. L'évaluation de la conformité dépendra du type de dispositif de classe B.

La procédure d'évaluation de la conformité d'un dispositif de classe B basique sera : un audit du système de la gestion de la qualité suivant les obligations de l'annexe IX (nommé dans la section précédente) de la réglementation et plus particulièrement les chapitres I, décrivant l'évaluation du système de gestion de la qualité, et III, décrivant les dispositions administratives à entreprendre par le fabricant. L'ON devra également évaluer la documentation technique relatif au chapitre II, section 4 de la même annexe.

Les DMDIV de classe B autodiagnostic, accompagnés d'un professionnel de santé ou non, doivent respecter la même procédure d'évaluation de conformité que les dispositifs de classe B basique avec, en plus, le respect de la section 5.1 du chapitre II de l'annexe IX destinée à l'évaluation de la documentation technique des dispositifs dits « spécifiques ».

1.1.5.3. Les dispositifs de classe C

Les dispositifs de classe C vont également avoir plusieurs catégories et peuvent être évalués selon deux voies distinctes :

- La première procédure reprend les exigences d'un dispositif de classe B avec un audit du système de gestion de la qualité (annexe IX chapitre I et III) ainsi que l'évaluation de la documentation technique respectant l'annexe IX chapitre II section 4 pour un DMDIV de classe C basique. Les DMDIV de classe C autodiagnostic, accompagnés ou non d'un professionnel de santé, devront également respecter la section 5.1. Enfin, les tests compagnons, souvent de classes C, apparaissent et doivent respecter la section 5.2 à la place de la 5.1. Cette section 5.2 ajoute la mise en place d'une procédure de consultation

de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) ou de l'AC dans lequel le dispositif sera commercialisé . La demande de consultation est initiée par l'ON et les agences règlementaires évaluent l'éligibilité de la consultation avant d'entamer la procédure. Cette consultation permet de rendre des comptes sur les caractéristiques, les performances et la sécurité du dispositif ainsi que d'évaluer sa conformité notamment sur la conception du DMDIV et plus précisément sur son adéquation avec le médicament concerné.

- La deuxième procédure demande de répondre aux exigences de l'annexe X « évaluation de la conformité sur la base de l'examen type » en excluant la section 3(j) relative au DMDIV de classe D. Cette annexe décrit la nécessité d'une évaluation par un ON de la documentation technique mais également du cycle de vie du DMDIV au travers d'un échantillon représentatif du DMDIV évalué. Pour un test compagnon, le fabricant devra spécifiquement respecter la section 3(k) de l'annexe X et une consultation de l'EMA ou d'une AC sera aussi nécessaire. Enfin, il y aura une évaluation de l'annexe XI « Assurance de la qualité de la production » en excluant la section 5 relative aux dispositifs de classe D.

1.1.5.4. Les dispositifs de classe D

Les dispositifs de classe D vont avoir la procédure d'évaluation de conformité la plus stricte car ils représentent les dispositifs avec le plus haut risque pour le patient ou la santé publique. Tout comme les DMDIV de classe C, le fabricant va avoir le choix entre deux voies pour faire certifier son dispositif :

- La première procédure comprend un audit du système de gestion de la qualité (annexe IX chapitre I et III), une évaluation de la documentation technique telle que décrite dans la section 4 avec des spécificités pour les DMDIV de classe D. Effectivement, comme pour les classes C, l'ON évalue la conception, la fabrication et la performance du dispositif par des preuves cliniques grâce à du personnel qualifié et effectue un rapport sur l'évaluation des performances avec la détermination d'un rapport bénéfice/risque. La différence avec un classe C est qu'afin de garantir un niveau de sécurité élevé pour les patients, l'ON demande à un laboratoire de référence de l'UE de vérifier les performances et la conformité revendiquées du dispositif en le comparant à des

solutions choisies par le fabricant avec un niveau de sécurité et de performances au moins équivalent. Le fabricant devient également responsable, du fait de la section 4.12 du chapitre II de l'annexe IX, d'essais sur chaque lot du dispositif fabriqué et envoie les rapports d'essais correspondants à l'ON dans les plus brefs délais.

- La deuxième procédure comprend le respect de l'annexe X en incluant cette fois la section 3(j) relative aux essais de performance et de conformité, réalisés par un laboratoire de référence de l'UE comme précédemment décrit. Un test compagnon comprendra également la section 3(k) afin de déclencher une procédure de consultation par l'EMA ou d'une AC et le respect de l'annexe XI en incluant la vérification de chaque lot de DMDIV de classe D fabriqué.

1.2. Les DMDIV dans d'autres pays influents

Dans cette section, nous allons analyser les environnements réglementaires et les procédures de conformité des DMDIV aux EU et au Japon. Analyser ces deux pays est intéressant car ce sont les deux plus gros marchés de DMDIV avec l'Europe et ils possèdent des réglementations robustes pour l'évaluation des DMDIV.

1.2.1. Les DMDIV aux États-Unis

1.2.1.1. Définition des DMDIV aux États-Unis

Les DMDIV sont définis dans la section 809.3 du code « Code of Federal Regulations Title 21 : Food and Drugs, ainsi que dans la section 201(h) de la « Federal Food, Drug, and Cosmetic Act » (FD&C Act) tels que : « *Les produits de diagnostic in vitro sont les réactifs, instruments et systèmes destinés à être utilisés dans le diagnostic de maladies ou d'autres conditions, y compris la détermination de l'état de santé, afin de guérir, atténuer, traiter ou prévenir la maladie ou ses séquelles. Ces produits sont destinés à être utilisés dans la collecte, la préparation et l'examen d'échantillons prélevés sur le corps humain. Ces produits sont des dispositifs tels que définis à l'article 201(h) de la loi fédérale sur les aliments, les médicaments et les cosmétiques (la loi), et peuvent également être des produits biologiques soumis à l'article 351 de la loi sur les services de santé publique.* » (22)

1.2.1.2. Système de classification des DMDIV aux États-Unis

L'article 513 de la FD&C Act implémente un système de classification des dispositifs basé sur le risque avec la mise en place d'un système de contrôle réglementaire nécessaire afin de fournir une assurance raisonnable de sécurité et d'efficacité pour le patient tel que :

- Classe I : risque faible à modéré, seul un contrôle général est effectué, procédure 510(k) sauf exemption ;
- Classe II : risque modéré à risque fort, contrôles généraux et spéciaux, procédure 510(k) sauf exemption ;
- Classe III : risque fort, contrôles généraux et approbation par *la Food and Drug Administration* (FDA) préalable à la commercialisation. (23)

Il peut être noté que l'article 513(e) prévoit la possibilité d'une reclassification des dispositifs commercialisés avant 1976.

Le système de classification aux EU est différent de celui de l'UE car il intègre la notion de nomenclature avec un recensement de 1700 types de génériques de DMDIV regroupés en 16 spécialités médicales. C'est-à-dire qu'un fabricant peut déclarer son DMDIV comme étant un générique d'un DMDIV de référence et alléger les démarches d'évaluation de la conformité pour commercialiser son produit. (24)

Afin de classifier leur DMDIV et vérifier si des exemptions sont possibles dans certaines parties de l'évaluation de la conformité, les fabricants sont invités à consulter la base de données de classification et de se référer à un DMDIV de référence déjà existant en cherchant par spécialité médicale. (24) Le fabricant peut également soumettre une procédure 513(g) afin de demander des conseils sur la classification de son dispositif et des dispositions légales qui s'en accompagnent. (25)

1.2.1.3. Évaluation de la conformité des DMDIV aux États-Unis

Un schéma des procédures de mise sur le marché des EU pour les DMDIV par classe est présenté par la figure 7 ci-dessous :

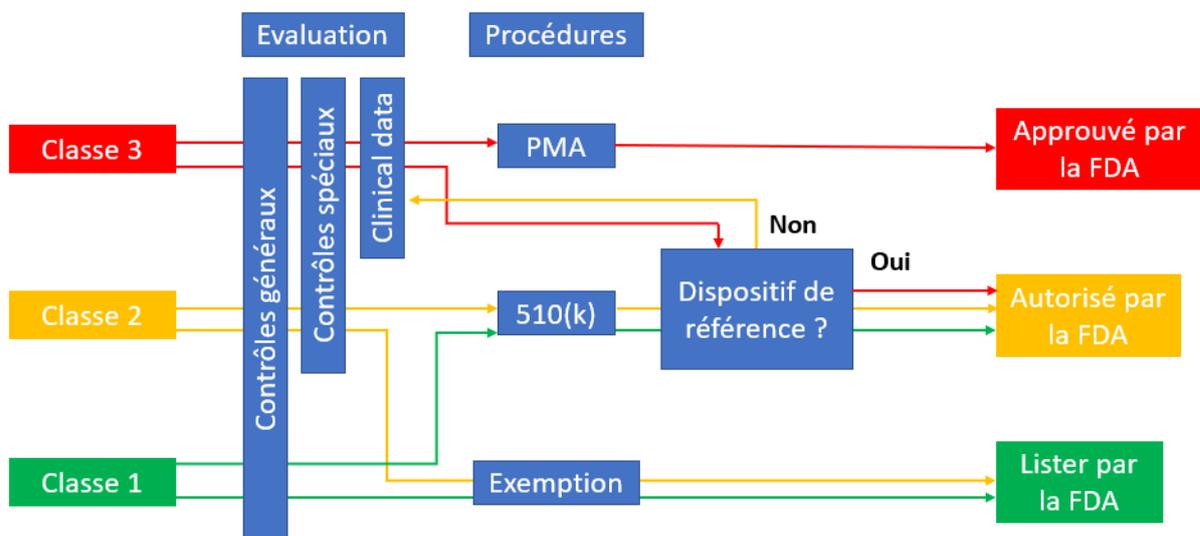


Figure 7 : résumé des procédures d'évaluation des DMDIV par classe aux Etats-Unis

Les contrôles spéciaux sont appliqués pour les dispositifs de classe II car les contrôles généraux ne suffisent pas à garantir la sécurité et l'efficacité du dispositif. Dépendant du dispositif, ces contrôles vont s'axer sur les performances, la surveillance après commercialisation, les registres de patients, des exigences d'étiquetages particulières ou des données pré-commercialisation. (26)

Certains DMDIV vont être exempt des exigences de la procédure de notification de pré-commercialisation (procédure 510(k)). Ces DMDIV sont :

- Des DMDIV commercialisés avant les amendements de 1976 ;
- Des DMDIV de classe I identifiés par la FDA (74% des dispositifs de classe I sont exemptés) ;
- Des DMDIV de classe II spécifiquement exemptés au cas par cas.

Les exemptions ne seront possibles uniquement pour les appareils qui présentent des caractéristiques existantes ou raisonnablement prévisibles ressemblant aux appareils distribués commercialement au sein de ce type de générique et servant de référence. Les limitations générales aux exemptions pour un type générique d'appareil de classe I ou de classe II sont énoncées dans chacune des réglementations de classification des appareils (21 CFR 862.9 à 892.9). (27)

La procédure 510(k) est une procédure de notification préalable à la commercialisation permettant de démontrer que, le dispositif à commercialiser est équivalent, en termes de sécurité et d'efficacité, à un dispositif déjà légalement sur le marché. Le dispositif peut être considéré comme équivalent si la destination et les caractéristiques technologiques sont les mêmes que celles du dispositif de référence, ou si la destination est la même, et que les caractéristiques techniques, bien que différentes, n'entraînent pas de problème de sécurité ou d'efficacité par rapport au dispositif de référence. La démonstration de l'équivalence entre le dispositif générique et celui de référence se fait au travers d'études de comparabilité. Le principe d'exemption discuté plus tôt exempt les fabricants à devoir soumettre ces études de comparabilité dans certains cas. (28)

L'approbation préalable à la commercialisation (PMA) est définie dans l'Article 515 de la FD&C Act et concerne uniquement les dispositifs de classe III, c'est-à-dire les dispositifs n'appartenant à aucune catégorie de dispositifs déjà sur le marché avant les amendements de la loi 1976. La procédure va aussi concerner certains dispositifs critiques comme ceux utilisés pour soutenir la vie humaine, prévenir une atteinte à la santé humaine ou les dispositifs pouvant présenter un risque de maladie ou de blessure pour le patient que les précédents contrôles, faits sur les dispositifs de la même famille, ne peuvent pas assurer en termes de sécurité et d'efficacité. L'évaluation de la procédure réglementaire et scientifique permettant d'assurer la

sécurité et l'efficacité d'un dispositif est réalisé par la FDA. La PMA requiert des études non-cliniques de laboratoires et une investigation clinique. (29)

1.2.2. Les DMDIV au Japon

1.2.2.1. Définition des DMDIV au Japon

Le Japon possède deux autorités réglementaires pour les médicaments et les DM/DMDIV : le ministère de la santé, travail et bien-être (MHLW) et la Pharmaceutical Medical Devices Agency (PMDA). Chacun joue un rôle dans la protection des patients par l'évaluation des dispositifs avant la mise sur le marché japonais. (30)

Le Japon ne fait pas de différence dans sa définition entre les DM et les DMDIV. L'Article 2 de la « *Act on Securing Quality, Efficacy and Safety of Products Including Pharmaceuticals and Medical Devices* » datant de 1960 et révisé en 2014 définit les dispositifs comme : « *Les dispositifs médicaux sont des machines ou des appareils, etc. destinés à être utilisés dans le diagnostic, le traitement ou la prévention de maladies chez l'homme ou l'animal ou destinés à affecter la structure ou les fonctions du corps humain ou animal, qui sont spécifiés par décret ministériel.* » (31)

Les DM et DMDIV sont régulés par un patchwork de textes législatifs : PMD Act, décrets ministériels, ordonnances ministérielles et notifications, ce qui rend l'environnement législatif complexe. Afin d'aider les fabricants, la PMDA a publié des guidelines sur la gestion et la mise sur le marché des DM et DMDIV au Japon. (32)

1.2.2.2. Détermination et classification des DMDIV au Japon

Les DMDIV n'ont pas la même définition qu'en Europe, on parle plutôt d'agents diagnostics *In-Vitro* (ADIV). La détermination des DM en ADIV se fait selon un processus d'élimination. (33)

Vont être considérés comme des ADIV, les dispositifs destinés au diagnostic du patient via un test clinique sur un prélèvement, ce test clinique base son analyse sur une réaction chimique et la quantification de composants ciblés, ainsi que les produits réactifs (exemple : un test ELISA). La figure 8, ci-dessous, résume les catégories de DM au Japon. (33)

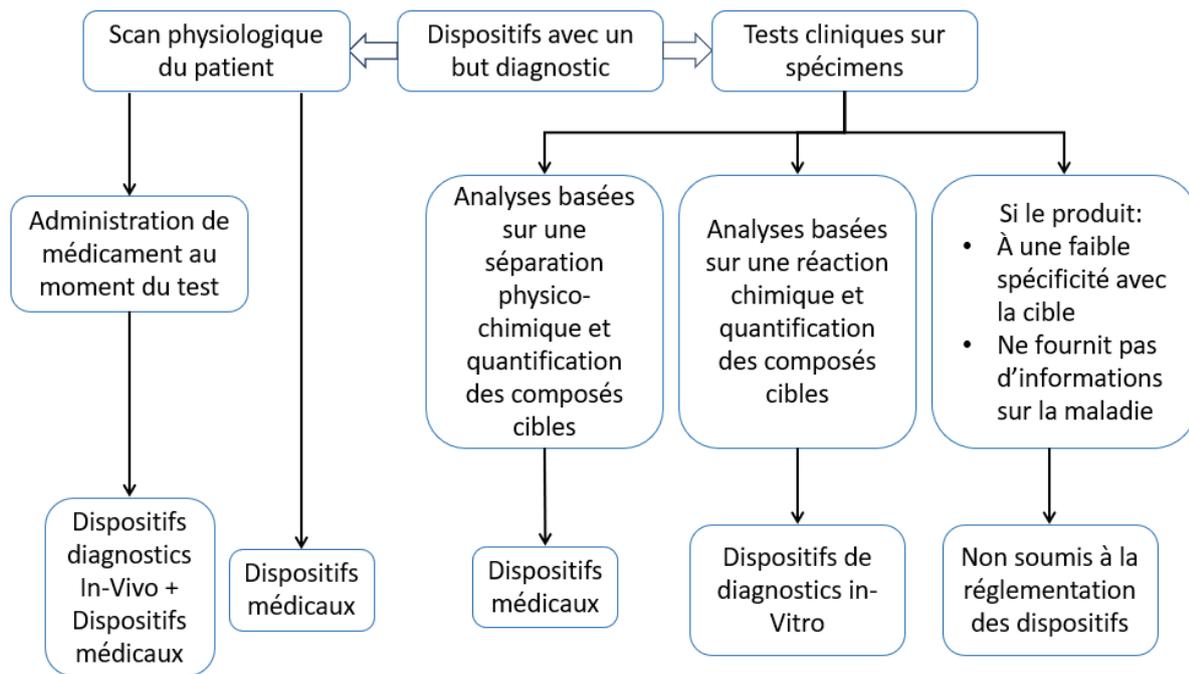


Figure 8 : différences entre DM et DMDIV au Japon

Malgré une définition commune au DM, les ADIV peuvent être déterminés comme précédemment décrit. Les ADIV vont avoir leurs propres règles de classification, basées sur le risque pour le patient, et sur leurs procédures de mise sur le marché comme représenté dans le tableau 2 ci-dessous (33) :

Tableau 2 : règles de classification des DMDIV selon la PMDA

Classification au Japon			
Classes	Risques	Réglementation avant commercialisation	
		Produits conformes aux normes notifiés	Nouveaux/radioactifs/non-conformes ou produits sans normes notifiés
Classe 1	Faible	Soumission d'une notification à La PMDA suivant les critères d'auto-certification	Approbation du ministère (évaluation par la PMDA)
Classe 2	Modéré	Certification par un tiers suivant les critères de certification	
Classe 3	Fort	Approbation du ministère (évaluation par la PMDA)	

Les organismes tiers de certification sont autorisés afin d'évaluer les dispositifs de classe II et de classe III génériques et à effectuer la certification de commercialisation requise pour vendre légalement des dispositifs médicaux au Japon. Pour être certifiés, les dispositifs

médicaux doivent démontrer leur conformité aux normes spécifiées industrielles japonaises qui définissent les exigences de sécurité et de performance des produits. De plus, pour la certification des dispositifs de classe III génériques, ces dispositifs doivent démontrer leur conformité aux exigences essentielles harmonisées avec la documentation du Groupe de travail sur l'harmonisation mondiale (GHTF). Une preuve d'équivalence, avec des dispositifs médicaux similaires déjà commercialisées au Japon, est également requise. (34)

L'approbation du ministère pour la commercialisation du dispositif est obtenue après une évaluation par la PMDA. La PMDA va évaluer, par un audit, le système de gestion de la qualité du candidat, ainsi que la documentation technique assurant la qualité, la sécurité, et l'efficacité du dispositif. Le candidat doit être enregistré en tant que demandeur d'une autorisation de commercialisation. Pour s'enregistrer, le demandeur d'une autorisation de commercialisation doit être audité sur sa structure de gouvernance et est évalué sur sa conformité aux Bonnes Pratiques de Vigilance. Le fabricant doit également être enregistré après un audit de sa structure de gouvernance. (35)

1.2.3. Différences et convergences réglementaires entre l'Union Européenne, les États-Unis et le Japon

Nous pouvons observer de nombreuses différences entre les réglementations des différents pays (EU, UE et Japon). Le contexte réglementaire pour commencer : les EU possèdent une seule agence réglementaire centralisée responsable de l'évaluation et de la certification des dispositifs, tandis que le Japon interagit entre son agence réglementaire et son ministère de la santé. L'UE est encore différente avec ses différentes agences réglementaires nationales et les organismes notifiés.

L'UE différencie, dans sa réglementation, la définition des DMDIV des autres dispositifs, tandis que les EU et le Japon possèdent une définition commune des DM et DMDIV. La différence est pourtant bien faite aux EU et au Japon du fait de la classification et des procédures différentes entre les DMDIV et les DM. De plus, le Japon est le seul à avoir intégrer la notion de dispositif utilisé chez l'animal en plus de l'homme, de ce fait leur législation s'applique toute une gamme de produits pour animaux absolument pas considérés aux EU ou dans l'UE.

Contrairement aux EU qui centralisent les procédures et leurs évaluations, l'UE et le Japon font appel à des organismes tiers afin d'évaluer les dispositifs avec un risque modéré.

Cette méthode permet de réduire les ressources nécessaires aux agences réglementaires qui doivent évaluer un nombre toujours plus conséquent de dispositifs sans pour autant détériorer la qualité de l'évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du dispositif dans une optique de protection du patient.

Il faut retenir que les trois classifications décrites mettent en lumière une approche basée sur le risque du dispositif pour le patient et de la santé publique en général. De plus, on peut remarquer que les environnements réglementaires s'accordent sur la nécessité d'avoir des procédures permettant d'évaluer le système de gestion de la qualité du fabricant ainsi que les données cliniques. Ces procédures permettent d'assurer la performance, la qualité, la sécurité et l'efficacité des dispositifs dans un contexte d'évaluation de bénéfice/risque pour les plus à risque d'entre eux. Enfin dans un contexte de développement exponentiel du secteur avec beaucoup de nouveaux dispositifs mis sur le marché, les trois environnements réglementaires laissent la responsabilité aux fabricants de s'auto-certifier pour les dispositifs les moins à risque, ceci probablement dans un souci de ressources.

La notion d'utilisation de biomarqueurs à des fins de diagnostic telle que les tests compagnons est encore une notion récente. Ces dernières années, l'environnement réglementaire mondiale tend aussi à harmoniser les définitions et processus, c'est pourquoi les définitions d'un test diagnostique dans les trois environnements réglementaires sont aussi similaires. Une comparaison des définitions sera développée dans la deuxième partie de la thèse.

1.3. Autres initiatives mondiales

Cette section décrit les organismes et leurs initiatives exerçant une influence sur la réglementation des DMDIV. Les activités de ces organismes ont eu un impact certain dans la réalisation de la nouvelle réglementation des DMIDV en EU par leurs travaux d'harmonisation et leur impact sur la charge de travail que peut subir les AC en Europe.

1.3.1. International Medical Devices Regulators Forum

L'International Medical Devices Regulators Forum (IMDRF) est un regroupement volontaire d'organismes de réglementation des dispositifs médicaux du monde entier. Il fait suite et s'appuie sur le solide travail de base du GHTF qui n'existe plus aujourd'hui. Il vise à accélérer l'harmonisation et la convergence de la réglementation internationale des dispositifs. Pour ce faire, l'organisme va publier des guidelines non restrictives, à destinations d'organismes réglementaires en cours de développement et à encourager les lois internationales à suivre le modèle utilisé dans les agences dites robustes. (36)

Les nombreux environnements réglementaires internationaux ont compris l'importance d'une harmonisation de la réglementation internationale. Effectivement, une réglementation harmonisée permet la création d'une exigence de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité commune afin de créer, par exemple, des accords commerciaux de libre échange ou des reconnaissances mutuelles de certaines procédures ou des bonnes pratiques entre les pays. Une harmonisation permet une dé-complexification de l'environnement réglementaire mondial et permet une économie de ressources pour les organisations lorsque des reconnaissances mutuelles de procédures existent. Ceci induit des économies de ressources pour les fabricants ou/et les titulaires de licence de commercialisation. De fait, les investigations cliniques peuvent être reconnues sur des études étrangères en cas d'accord diminuant les coûts de recherche et de développement des produits. Enfin l'harmonisation réglementaire profite aussi aux patients qui vont pouvoir accéder à des dispositifs innovants conçus par des start-ups ou des petites entreprises qui n'auraient pas eu les moyens d'intégrer plusieurs marchés aux réglementations différentes et demandant un coût supplémentaire pour s'y adapter.

1.3.2. La liste des DMDIV pré-qualifiés de l'OMS

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) évalue de manière objective les agences nationales réglementaires (NRA) grâce au « *World Health Organisation Global Benchmarking Tools* » (GBT) et catégorise, en reprenant le concept de niveau de maturité, les NRA en quatre catégories. Le GBT est un outil permettant notamment :

- D'identifier les forces et les domaines d'améliorations ;
- De faciliter la formulation d'un plan de développement institutionnel (IDP) pour combler les lacunes identifiées ;
- De prioriser les actions de l'IDP ;
- De surveiller les progrès et réalisations.

Le GBT est conçu pour évaluer le cadre réglementaire global et les fonctions réglementaires qui le composent (par exemple, la surveillance des essais cliniques) à travers une série de sous-indicateurs. Ces derniers peuvent être regroupés et examinés selon neuf catégories ou thèmes transversaux, comme la qualité et le système de gestion des risques. (37)

En 2022, l'OMS classe 53 pays possédant des NRA en catégorie 4, avec un système réglementaire opérant avec un niveau avancé et un système qualité en continuel amélioration et catégorie 3 avec un système réglementaire stable et intègre. Elle classe 41 pays en catégorie 2, avec un système réglementaire national en évolution et étant responsable de fonctions réglementaires essentielles et 100 pays avec un système réglementaire basique ou inexistant. Ces deux dernières catégories représentent donc 73% des pays qui ne peuvent assurer la qualité des produits sur leur marché qu'en comptant sur une évaluation préalable des produits par une agence réglementaire de catégorie 3 ou 4. (38)

L'OMS a mis en place, en 2010, un système de pré-qualification des DMDIV. Ce programme a été développé afin de répondre à la problématique de la rapidité des progrès dans le développement des DMDIV. Notamment dans la gestion de l'assurance qualité pour les fabricants qui doivent naviguer dans des environnements réglementaires différents. Ainsi que pour les acheteurs qui se retrouvent devant une grande quantité de dispositif sans certitude sur la qualité du produit notamment dans les pays avec de faibles réglementations. Cela entraîne alors des délais d'attente prolongé pour les patients de ces pays qui n'ont soit pas le produit commercialisé dans leur pays ou qui doivent attendre que leur pays évalue la demande, ce qui

arrive généralement après que le dispositif ait été approuvé par une agence réglementaire plus robuste. (39)

Le programme de pré-qualification de l'OMS intervient dans ce contexte, avec pour objectif d'assurer, aux patients de pays en développement, un accès à des produits de santé essentiels, correspondant aux standards de qualité, de sécurité et d'efficacité/performance, afin d'optimiser les ressources de santé et améliorer la santé publique. Les DMDIV font partie de ces produits pré-qualifiés par l'OMS. Le focus est porté sur les DMDIV pour les maladies prioritaires qui sont utilisables dans un environnement avec peu de ressources. Les activités principales de la pré-qualification des DMDIV sont :

- L'évaluation du dossier des produits ;
- L'évaluation en laboratoire des performances et des caractéristiques fonctionnelles ;
- L'inspection des sites de fabrication.

Tous les acteurs sont bénéficiaires de la pré-qualification de DMDIV :

- Les acheteurs peuvent se procurer des DMDIV pré-qualifiés en sachant que ces produits sont reconnus pour leur qualité et adaptés au cadre de leur utilisation prévu.
- Les fabricants, qui obtiennent la pré-qualification de leurs produits pourront proposer ces produits aux agences et organisations d'approvisionnement qui appliquent des politiques d'assurance qualité à tous les achats de produits de santé.
- Pour les régulateurs des pays à faibles revenus ou revenus intermédiaires, où la réglementation des dispositifs médicaux continue d'évoluer, la pré-qualification des DMDIV fournit un soutien réglementaire complémentaire et précieux.
- Les professionnels de santé et les patients, pour qui une garantie de la qualité des DMDIV sont essentiels pour élaborer un diagnostic efficace, permet le suivi de l'efficacité d'un traitement thérapeutique et la prévention du développement de résistances aux médicaments. (40)

1.4. Le marché des DMDIV

Les DMDIV sont un secteur en constante évolution grâce à des avancées scientifiques et des innovations technologiques et bien qu'ils ne représentent que 1% des dépenses globales de santé publique, les DMDIV permettent d'obtenir des diagnostics dans beaucoup de maladies graves telles que le sida, le diabète ou les cancers qui ne pourraient être détectés autrement. Les innovations réalisées dans les tests, réactifs, automates et logiciels permettent d'impacter de façon concrète les patients et les professionnels de santé grâce à la découverte de nouveaux marqueurs biologiques et une personnalisation du parcours de santé du patient. (41)

1.4.1. Le marché global des DMDIV

Le marché des DMDIV a été particulièrement stimulé par la pandémie de COVID-19 avec la vente d'autotests et de tests PCR permettant de diagnostiquer la maladie. D'après le rapport de l'entreprise de surveillance de marché Mordor Intelligence, en 2023 le chiffre d'affaires (CA) des DMDIV était évalué à 97.13 milliards de dollars. Ce marché pourrait connaître une évolution importante avec une prévision de 125.15 milliards de dollars de CA en 2028, soit une augmentation de 5.2%. L'évolution des DMDIV peut être attribué à une importante prévalence des maladies chroniques et infectieuses, l'augmentation de la population gériatrique et l'augmentation de l'intérêt pour la médecine personnalisée et par extension pour les tests compagnons. (42)

Le marché des DMDIV est fragmenté globalement et régionalement par l'intervention de nombreux acteurs économiques de tailles très variés. Les EU, l'Europe, Le Japon et la Chine représentent les quatre plus gros marchés mondiaux. Ces marchés sont segmentés en plusieurs catégories : les tests « *point of care* » étant les plus importants puis les tests immunologiques, les tests chimiques, les tests diagnostics moléculaires, *ect...* (42)

1.4.2. Le marché des DMDIV en France

Le Syndicat de l'Industrie du Diagnostic *In-Vitro* (SIDIV), une organisation professionnelle représentant les industriels du DMDIV en France, a publié un rapport, en décembre 2022, cartographiant l'état des lieux du DMDIV en France. Cette enquête prétend représenter l'ensemble des acteurs économiques du secteur des DMDIV en France en représentant les entreprises responsables de près de 90% du CA total du secteur des DMDIV, hors

autosurveillance glycémique. Le CA total du marché français, hors autosurveillance glycémique, s'élève à 2.6 milliards d'euros en 2021. 10% de ce CA est reversé à la recherche, au développement et à l'innovation. L'innovation française est reconnue, à l'étranger, puisque 65% du CA total est réalisé grâce à de l'export. (43)

La figure suivante (figure 9) permet de se rendre compte du type d'entreprise (start-ups, petites-moyenne entreprises et grands groupes) maillant le territoire français et le CA par type d'entreprise.

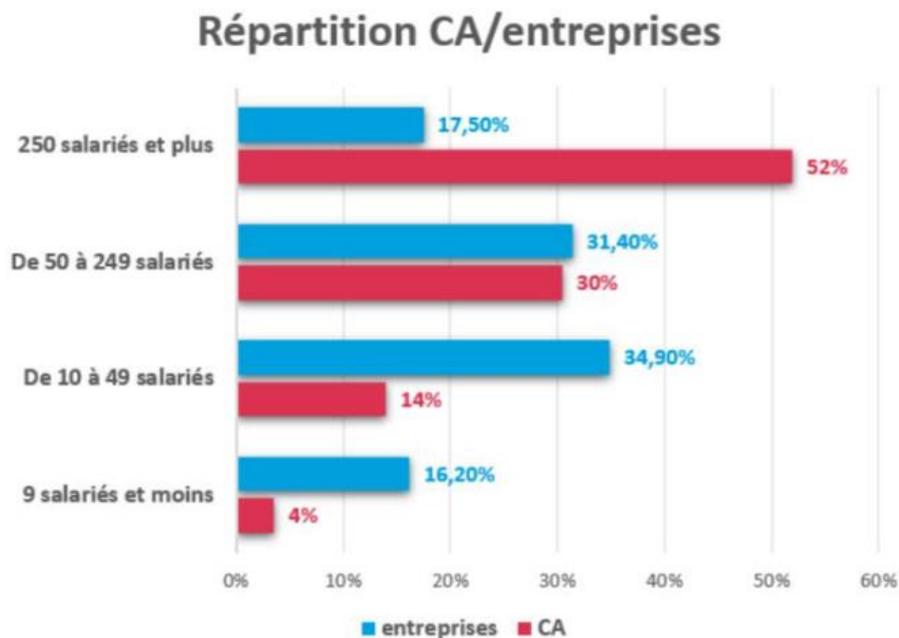


Figure 9 : répartition CA/entreprises (source: rapport SIDIV 2022)

On se rend compte que les statuts d'entreprises sont très variés, mais que les principaux gagnants, en termes de CA, sont les plus grosses entreprises supérieures à 50 salariés. Effectivement, 52% du CA des entreprises de plus de 250 salariés est réalisé par 15 entreprises seulement. (43)

Répartition des 118 sites en France

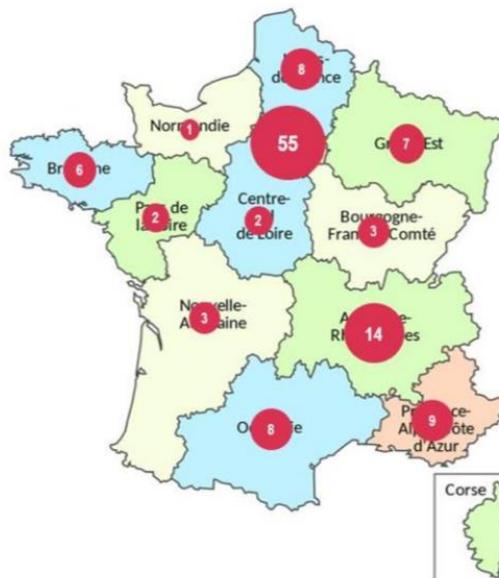


Figure 10 : répartition des 118 sites liés aux DMDIV en France (source: rapport SIDIV 2022)

Comme le décrit la figure 10, ces entreprises participent fortement aux écosystèmes économiques régionaux : 53% des entreprises se trouvent hors de l'Île de France. Ce fort maillage territorial permet la création de 16 344 emplois directs. C'est 16.2% d'emplois supplémentaires créés, comparé à 2020, ce qui témoigne directement d'un secteur en bonne santé, avec des perspectives d'évolution. Ces entreprises représentent 118 sites en France, 45% avec des activités de recherche et développement et 51% avec des activités de production. (43)

1.4.3. Focus sur le marché des tests compagnons

D'après le rapport de l'entreprise de surveillance de marché Mordor Intelligence, en 2021, le CA des tests compagnons était évalué à 5 936,4 millions. Dans le cadre de cette étude sont considérés comme tests compagnons : l'immunohistochimie, la réaction en chaîne par polymérase, l'hybridation in situ, la PCR en temps réel et le séquençage de gènes. La diversité des définitions des tests compagnons dans les législations à travers le monde, demande de préciser les tests pris en compte dans l'étude. (44)

Ce marché pourrait connaître une évolution importante avec une prévision de 20,4% d'évolution de CA d'ici 2028. La croissance du marché mondiale des tests compagnons s'explique notamment par l'intérêt croissant pour la médecine personnalisée, ainsi que l'intérêt des

industriels de faire des co-développements entre le médicament et les technologies de diagnostics. Les enjeux de santé publique sont portés sur les maladies graves comme le cancer, dont les caractéristiques, étant donné leur diversité et les nombreux effets indésirables liés aux traitements, se prêtent à la découverte de biomarqueurs afin d'obtenir des médicaments plus personnalisés, et avec un potentiel curatif plus important. Les entreprises captent ses intérêts de santé publique et focus leur développement dans ses domaines. (44)

Les régions avec le plus de potentiel d'évolution sont représentés dans la figure 11 ci-dessous :

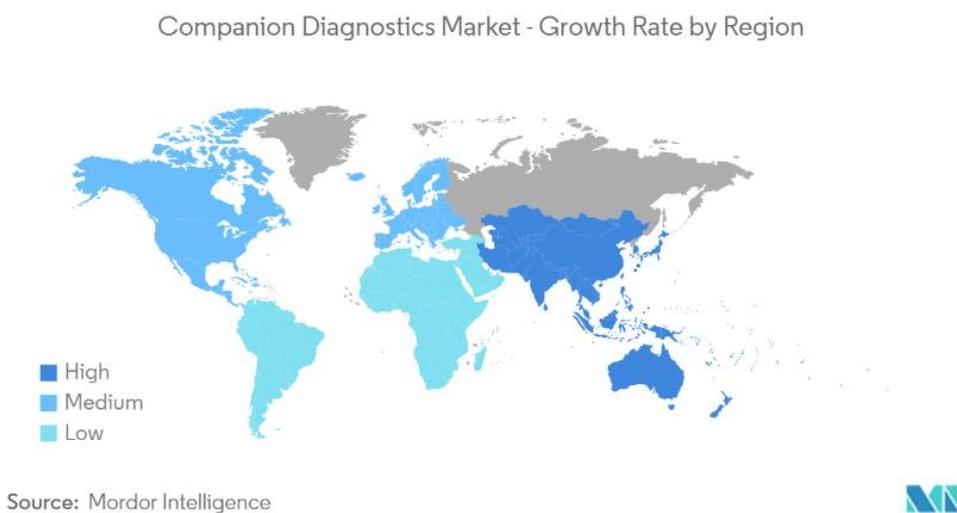


Figure 11 : classement par importance des régions avec le potentiel d'évolution du marché des tests compagnons

Le rapport de surveillance du marché, de Mordor Intelligence, émet également quelques limites qui pourraient ralentir le marché, notamment le prix élevé du développement des médicaments nécessitant un test compagnon et les problèmes de remboursement des tests dans de nombreux pays. (44)

1.5. L'intégration de la nouvelle Règlementation des DMDIV

Finalement, cette section propose une description de l'intégration de la nouvelle réglementation des DMDIV en analysant les impacts que celle-ci provoque pour tous les acteurs de la chaîne du DMDIV, que ce soit du côté des organismes réglementaires, que des OE. Cette analyse est importante pour comprendre, entre autres, les enjeux de la mise en pratique de la réglementation, qui impacte par conséquent l'intégration des tests compagnons et leurs mises sur le marché.

1.5.1. Les dates clés dans la création de la nouvelle Règlementation

La création d'un nouveau texte de loi, en Europe, est un long processus. Notamment dans un secteur impactant beaucoup d'entreprises principalement qualifiées de petites ou moyennes. En effet, leur taille et leur CA entraînent une flexibilité d'adaptation plus restreinte. De plus un texte de loi ayant un impact potentiellement sur la santé des patients demande la concertation de nombreux acteurs pour protéger au maximum le patient. Les règlements ont mis 14 ans à voir le jour entre le lancement initial des consultations et la publication officielle. Les dates importantes dans le développement de ces textes sont :

- 2008 : La première consultation européenne ouverte par la CE depuis l'application de la Directive en 1993 sur un nouveau cadre législatif pour les DM et DMDIV est lancée en 2008 ;
- 2012 : Une proposition pour les nouveaux règlements a été publiée par la CE ;
- 2014 : Le Parlement Européen adopte la proposition des nouveaux règlements ;
- 2015 : La proposition des nouveaux règlements est adoptée par le Conseil, la Commission et le Parlement Européen ;
- Mai 2017 : Les nouveaux règlements sont officiellement publiés ;
- 26 mai 2022 : La Règlementation 2017/746 est mise en application. (45)

De futures étapes sont encore attendues pour finaliser l'implémentation des règlements. Ces plannings sont néanmoins encore sujet à des fluctuations en fonction de la mise en pratique dans la vie courante de la réglementation. Par exemple : le lancement d'EUDAMED prévu pour 2022 est finalement repoussé à mai 2024. De plus, les périodes de transition pour les dispositifs commercialisés avant 2021 ont été allongé à cause d'un manque d'ON entraînant un déséquilibre entre le nombre de nouvelles soumissions à évaluer et la capacité à pouvoir

délivrer les certifications. Malgré ces contre-temps, l'implémentation devrait se poursuivre comme tel :

- Novembre 2023 : Date limite d'enregistrement des DMDIV commercialisés dans EUDAMED ;
- Mai 2024 : Application des exigences du règlement pour les dispositifs dits « maison » ;
- Mai 2025 : Application des exigences du règlement pour les dispositifs à risques de classe D ;
- Mai 2026 : Application des exigences du règlement pour les dispositifs à risques plus faibles, de classe C ;
- Mai 2027 : Application des exigences du règlement pour les dispositifs à risques faibles, de classe B et classe A stérile ;
- Mai 2028 : Application de l'exigence du règlement de justifier qu'un dispositif équivalent n'est pas disponible sur le marché. (45)

1.5.2. Les motivations du changement législatif

L'initiative motivant une refonte de la législation encadrant les DM et les DMDIV provient de plusieurs raisons :

1. Les scandales sanitaires et plus particulièrement l'affaire PIP :

De récents scandales sanitaires liés aux DM, notamment l'affaire des prothèses mammaires PIP, ont abîmé l'image de la marque CE, censée représenter un gage de qualité, de sécurité et de performances pour les patients. De fait, l'entreprise Poly Implant Prothèses (PIP) a trompé le système d'évaluation en homologuant un gel de silicone pour finalement en utiliser un non homologué à moindre coût de production et non déclaré lors de la mise sur le marché. Les prothèses sont alors retirées du marché et il est recommandé aux femmes, possédant ces implants, de réaliser une explantation préventive, surtout après l'apparition de cancers suspectés d'être liés au gel non homologué. Le lien de cause à effet n'a cependant jamais été établi. (46)

Les lacunes du système de santé et de régulation des DM et DMDIV ont été mis en avant lors de ce scandale. Effectivement, la faiblesse des contrôles sur les DM et DMDIV sont dénoncée par un consortium de journalistes. Le registre de signalement de l'agence nationale de la santé n'était pas à jour et le système de classification a été jugé trop laxiste car le fabricant

était en mesure de choisir la classification la moins contraignante. De plus l'organisme notifié allemand, TÜV Rheinland, chargé de l'évaluation du dossier technique du DM a également été mis en cause pour « manquement à ses obligations de certification et de contrôle ». En France, la Cours de Cassation a mis en garde les ON contre les défaillances de contrôle mis à jour lors de cette affaire. (46)

Il y a donc, dans ces nouvelles réglementations, une volonté de rehausser le niveau d'exigence règlementaire dans les DM et les DMDIV afin redonner, au marquage CE, son gage de qualité, de sécurité et de performances pour le bien du patient.

2. Une évolution rapide du secteur :

Le secteur des DMDIV est un secteur en constante évolution, avec des avancées scientifiques et techniques importantes. Les précédents textes datant de 1993 et 1990, une refonte de la législation était nécessaire afin d'encadrer l'innovation scientifique. D'ailleurs de nombreux termes, comme celui de « tests compagnons » ou des « dispositifs de diagnostics près du patient », sont apparus dans la législation afin de leur donner une définition et un cadre juridique. De plus, malgré l'encadrement de ces nouvelles technologies, le texte a été pensé de façon à ne pas être un frein pour l'innovation, afin de continuer le développement de produits innovants pour les patients européens et de rester compétitifs en termes de concurrence et d'attractivité vis-à-vis d'autres marchés (asiatique ou américain).

3. Des objectifs clairement définies :

La nouvelle réglementation a pour but de renforcer les exigences existantes et d'intégrer les nouveaux concepts peu ou pas couverts par la législation. Les principaux piliers de la réglementation sont :

- De nouvelles définitions plus compréhensibles, inclusives ou exclusives afin de répondre à l'état des lieux pratique du marché des DMDIV en Europe et commencer une harmonisation globale ;
- Un système de classification plus exigeant afin de renforcer le contrôle ainsi qu'un renforcement de la documentation technique pour mettre un produit sur le marché ;
- Un renforcement de la traçabilité et de la transparence grâce au renouveau du système EUDAMED et à l'identifiant unique par produit ;

- Une surveillance après commercialisation et une vigilance accrue par la réalisation et l'enregistrement dans EUDAMED de PSUR pour les DMDIV de classes C et D ;
- Une surveillance dirigée également vers les organismes notifiés par une procédure de re-accréditation de ceux-ci ;
- Une responsabilisation des acteurs économiques du DMDIV. (2)

1.5.3. Impacts sur les organismes réglementaires

1. Implémentation dans le droit national :

Les nouvelles réglementations ont entraîné un bouleversement dans l'application des lois nationales et internationales. Les premiers changements sont liés à l'implémentation des lois dans la législation nationale. En effet, les textes étaient précédemment appliqués via une Directive. Celle-ci s'implémentait en deux étapes avec un texte rédigé par la CE et adopté par le Parlement Européen puis une transcription du texte a été réalisée au niveau national où chaque pays s'occupait ensuite d'intégrer les nouveaux articles dans sa législation nationale. La directive permettait donc plus de flexibilité aux EM qui en gardant la nature et l'idéologie du texte pouvaient se permettre une interprétation de la loi et donc de protéger leurs intérêts nationaux. (47)

Au contraire, la réglementation s'applique dès son entrée en vigueur officielle et est hiérarchiquement supérieure à la législation nationale d'un EM. Ces changements ont donc pour but d'encadrer de manière plus adaptée et actualisée les DMDIV et de rendre une lecture unilatérale adoptée par tous les EM afin de permettre une interprétation homogène du texte profitant à tous les patients de l'UE. (47)

2. Impacts sur les NRA :

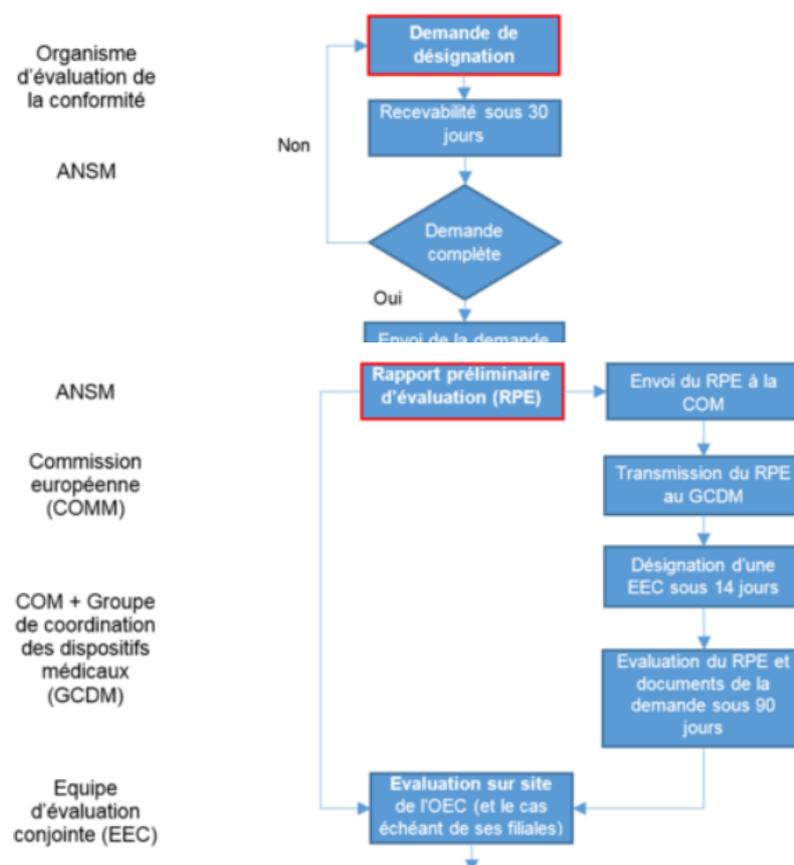
Les NRA vont poursuivre certains rôles et pousser certaines exigences déjà existantes dans la précédente réglementation. Les NRA vont :

- Autoriser les études de performances ;
- Désigner et surveiller les organismes notifiés en charge du marquage CE selon les nouvelles normes en vigueur via la réglementation, ce processus s'appelle l'accréditation ou ré-accréditation pour les organismes déjà accrédités selon les normes

de la Directive. Cette activité est gérée de manière telle que l'objectivité et l'impartialité de ses activités sont préservées sans conflit d'intérêt ;

- Être le point de contact principal pour les entreprises désirant mettre sur le marché un DMDIV. De plus, elles devront avoir comme rôle de conseiller les demandeurs sur la nature de leur DMDIV, leur destination et leur classification ;
- Surveiller le marché grâce aux activités suivantes :
 - Évaluation des incidents de vigilance, aussi appelés réactovigilance pour les DMDIV ;
 - Contrôle du marché pour vérifier la conformité des DMDIV avec des contrôles ponctuels ou des campagnes programmées ;
 - Inspection des sites de fabricants et distributeurs ;
 - Contrôle de la qualité en laboratoire ;
- Prendre des mesures de polices sanitaires si nécessaire ;
- Contrôler la publicité ;
- Échanger et collaborer avec les instances européennes. (48)

Les étapes d'évaluations des ON par les NRA sont décrites dans les Articles 31 à 39 du règlement 2017/746 (2) et dans la guideline GCDM 2022-13 « *Designation, re-assessment and notification of conformity assessment bodies and notified bodies* » (49), telles que décrites par le processus dans la figure 12 suivante :



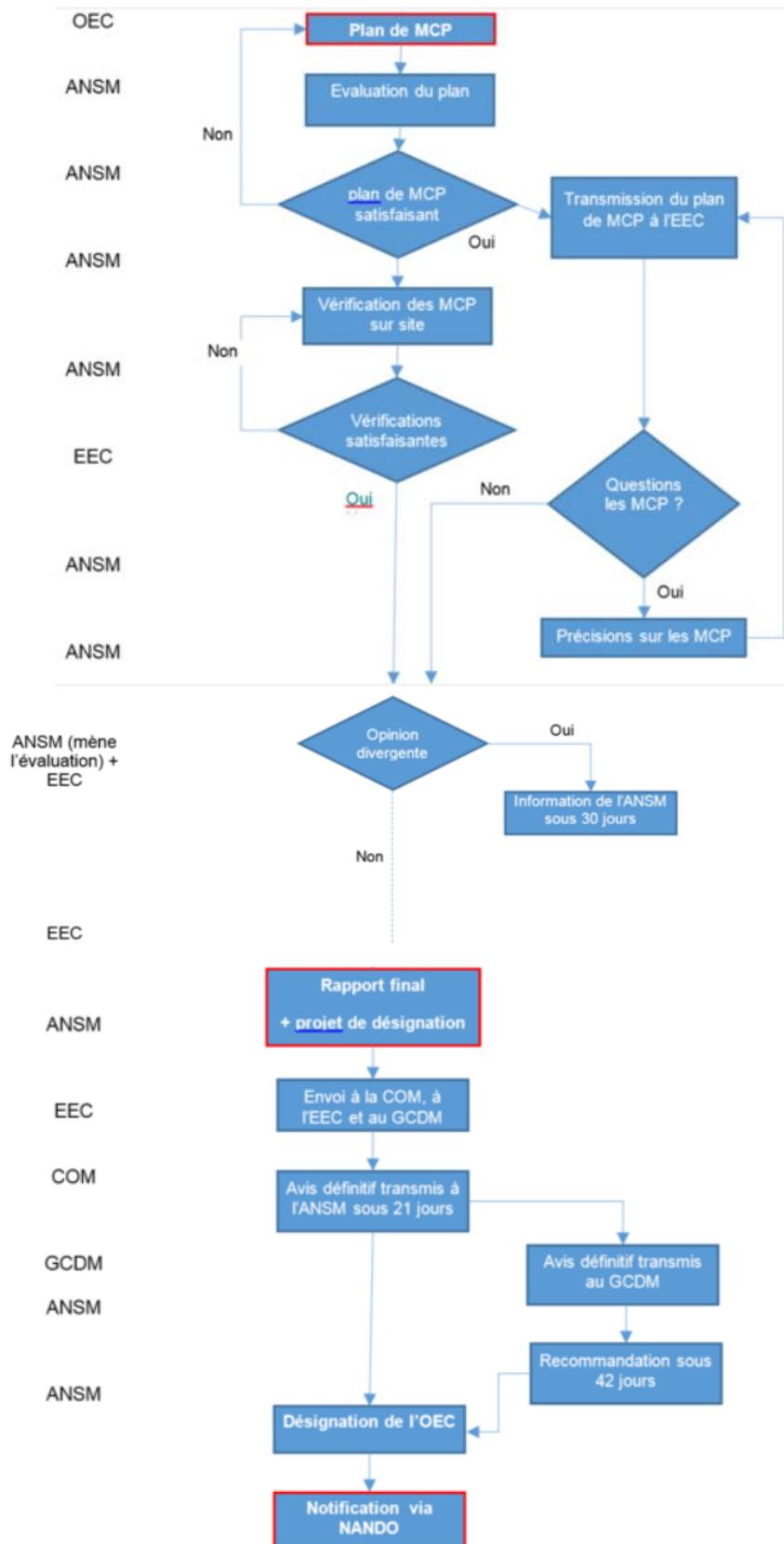


Figure 12 : processus de désignation d'un organisme notifié (source: ANSM)

Comme décrit dans la figure 12, le processus est très long avec une vingtaine d'étapes et l'intervention de nombreux acteurs, comme l'ANSM, la CE, le GCDM et une équipe d'évaluation conjointe (EEC) composée d'un membre de la CE et de deux experts nationaux. (50)

3. Impact sur les ON :

Comme dit précédemment, les ON subissent grandement le changement de législation. Effectivement, ils doivent se ré-accréditer selon les normes qui sont beaucoup plus exigeantes que celles sous la Directive. En France, au titre de l'Article 31 du règlement 2017/746, l'ANSM a la charge d'évaluer et de désigner les ON. Les ON doivent satisfaire les exigences décrites dans l'Annexe VII du règlement. La désignation de l'organisme notifié prend effet le jour suivant la publication par la CE de sa notification dans la base de données NANDO. (2)

Le nouveau processus de désignation a pour conséquence une augmentation de la difficulté de se réaccréditer pour les ON. Cela entraîne donc des conséquences en cascade car, avec un marché en expansion et une augmentation des mesures de sécurité dans la nouvelle législation, il y a de plus en plus de DMDIV avec des classifications nécessitant l'évaluation du dossier par un ON. Effectivement, on attend une augmentation de certification de 15% à 85% selon la nouvelle réglementation malgré un nombre d'ON ré-accréditer inférieur au nombre d'ON sous la Directive. Il y a donc création d'un embouteillage dans l'évaluation des dossiers des DMDIV car il y a trop de demande par rapport aux capacités d'évaluation des ON. Par conséquent, la CE a dû étendre les durées de transition entre les deux textes afin de laisser le temps aux ON d'absorber la charge de travail et d'éviter les problèmes d'approvisionnements de DMDIV essentiels sur le marché. (51)

4. Impacts sur l'EMA :

L'EMA est également impactée par l'introduction de nouvelles notions dans les réglementations. Effectivement, l'EMA a maintenant pour responsabilité de donner un avis à l'ON dans le cadre de son évaluation de conformité sur certains types de DMDIV : les tests compagnons. A ce titre l'agence a dû s'adapter et mettre en place une nouvelle procédure décrite dans la deuxième partie de cette thèse. (52)

5. Impact sur la CE :

La Commission est le garant de la mise en place des mesures prises dans la réglementation et de leurs bons fonctionnements. A ce titre, elle est responsable de la remise à niveau d'EUDAMED afin que les industriels puissent s'identifier et enregistrer leurs produits. Elle doit également réagir selon la mise en pratique de la législation afin d'éviter des situations complexes, on peut notamment citer la décision de repousser les dates de transition entre les textes. Enfin la CE met également en place le groupe GCDM responsable de la publication des guidelines pour la bonne application des règlements.

1.5.4. Impacts sur les industries du DMDIV

Comme les organismes règlementaires, la nouvelle législation impacte également les OE.

1. Les fabricants :

Le fabricant est celui qui conçoit et fabrique les DMDIV conformément aux exigences de la réglementation. Il est notamment responsable de la compilation et de la maintenance de la documentation technique ainsi que de la demande de conformité pour ses DMDIV. Il doit maintenir un système de gestion de la qualité efficace et créer et maintenir un dossier de gestion de risques. Le cas échéant, Il doit avoir des systèmes en place pour couvrir les responsabilités financières pour les dommages causés par des appareils défectueux si un accident venait à arriver. Dans le cas où un retrait du marché est nécessaire, le fabricant devra avoir mis en place un système de collecte des DMDIV vendus. (53)

Le fabricant va attribuer des identifiants uniques de dispositif (UDI) aux produits applicables et assurer que toutes les exigences en matière d'emballage et de notice d'utilisation sont respectées.

Les fabricants peuvent faire appel à des sociétés tiers pour la conception et la fabrication des DMDIV grâce à des prestataires de service. Cependant, les fabricants ont désormais une responsabilité juridique supplémentaire pour la création et la maintenance de la documentation technique du produit et de la déclaration de conformité. Les documents attestant le bon fonctionnement du système de gestion de la qualité doivent également être conservés. (53)

Lorsque le fabricant est situé dans un pays tiers en dehors de l'UE, il doit désigner un représentant autorisé pour agir en son nom au sein de l'UE pour les dispositifs mis sur le marché. (53)

L'article 15 du règlement 2017/746 introduit une nouvelle responsabilité pour le fabricant. En effet, celui-ci devra nommer une Personne Responsable pour la Conformité Règlementaire (PRRC) à l'image d'un pharmacien responsable dans l'industrie du médicament. Un PRRC est garant que les standards qualité et réglementaire en vigueur sont appliquées dans l'entreprise et ses activités. Ce sont eux qui auront la charge de l'examen de la documentation technique et des activités de surveillance après commercialisation ainsi que de la déclaration et de la communication aux AC de toutes activités de vigilance liées aux dispositifs au sein de l'UE. Ce rôle requiert une personne possédant de l'expertise dans le domaine de la réglementation des DMDIV dans l'UE attestée par un diplôme relevant dans le domaine et un certain nombre d'années d'expériences professionnelles. (53)

Les fabricants vont particulièrement devoir faire attention à la reclassification des DMDIV car 85% des DMDIV vont exiger une demande de conformité évaluée par un organisme notifié contre 15% avec la Directive. Cette augmentation des exigences va entraîner une augmentation des coûts pour les entreprises en recrutant du personnel qualifié et un rallongement du temps pour mettre le produit sur le marché. (51)

2. Les Autorités représentatives :

Une autorité représentative représente un fabricant dans l'UE et reprend certaines responsabilités du fabricant. Elle s'assure que la documentation technique et l'évaluation de la conformité sont complétées par le fabricant et qu'il détient les versions actuelles de la documentation technique et de la déclaration de conformité. Elle s'occupera également de l'enregistrement des produits dans l'UE tel que la réglementation l'exige et respectera les obligations de déclaration de vigilance au nom du fabricant. Tout comme le fabricant, l'autorité représentative devra nommer un PRRC. (53)

3. Les importateurs :

Un importateur importe un DMDIV non européen en Europe. Il est le premier point de contact du produit en Europe, il doit donc s'assurer de sa conformité avec la législation européenne avant la distribution du DMDIV. Pour ce faire il vérifie que le DMDIV possède un

marquage CE avec une déclaration de conformité disponible et qu'il est enregistré dans EUDAMED. Il vérifie que le packaging ou la notice d'utilisation détiennent le nom et l'adresse du fabricant et de l'autorité représentative s'il y en a une, ainsi que le nom et l'adresse de l'importateur lui-même. Il doit vérifier l'intégrité du DMDIV après transport et stockage avant sa distribution et fournir les données de réclamation et de non-conformité au fabricant. Enfin l'importateur a une responsabilité légale et donc doit s'assurer de posséder un processus de collecte, de stockage et la capacité de fournir le retour d'expérience des utilisateurs au fabricant correspondant à des activités de surveillance après commercialisation. (53)

4. Les distributeurs :

Le distributeur reprend les responsabilités de l'importateur dans la surveillance de la conformité du DMDIV avec la législation européenne en termes de déclaration de conformité, marquage CE, enregistrement dans EUDAMED et packaging. Pour effectuer ces vérifications avant la distribution, le distributeur doit mettre en place un système d'obtention d'échantillons auprès des fabricants. (54)

Le signal fort de cette nouvelle réglementation est la responsabilisation de tous les maillons économiques des DMDIV et forcer chaque maillon à vérifier que les autres ont effectué un travail correct en effectuant soi-même une nouvelle vérification. En effet, chaque maillon est responsable légalement.

1.5.5. Critiques de la nouvelle réglementation

Les nombreux changements, apportés par la réglementation 2017/746, mettent tous les acteurs face à des changements opérationnels importants. Après publication de la réglementation et la mise en application depuis 2021, certaines voix s'élèvent pour dénoncer les limites qu'elle impose.

Le groupe Biomed alliance task force, regroupement de 36 organisations médicales, émet l'hypothèse qu'une augmentation de la difficulté de mettre les DMDIV sur le marché et l'augmentation des coûts pour le fabricant pour la production de la documentation technique risque de se répercuter sur le coût final du DMDIV et voir une tendance générale à l'élévation des couts dans le secteur. (55)

Ce groupe questionne également l'impact du texte sur l'innovation des DMDIV. Effectivement, il fait remarquer que l'Article 5.5d requiert la justification du secteur académique pour l'utilisation des DMDIV maison (IH-IVD) d'une supériorité ou une non-équivalence aux DMDIV possédant un marquage CE déjà sur le marché. Cet article est compris comme une invitation à obtenir le marquage CE pour les IH-IVD performants afin de les rendre disponibles pour un plus grand nombre de patients. Mais cela met également en lumière un risque de monopolisation de certains DMDIV pour lesquels prouver une supériorité peut être compliqué (versatilité de symptômes ou maladies rares) et entraîner une augmentation des coûts et un contrôle des prix, là où les IH-IVD peuvent créer une compétition et être utilisés pour certaines sous-populations dans certaines maladies. (55)

De plus comme dit précédemment, la difficulté de ré-accréditation des ON et l'augmentation des exigences pour les DMDIV et donc l'augmentation des demandes de conformité entraînent une charge de travail non absorbable par les ON actuellement accrédités.

D'autres organismes mettent en garde sur des enjeux différents : la « *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations* » (EFPIA) met en évidence un manque de coordination entre l'application de la réglementation sur les essais cliniques et la réglementation 2017/746. Effectivement les essais cliniques sont coordonnés entre les EM mais il n'y a pas de coordination entre les pays dans les études de performances des DMDIV. Ce manque de coordination entraîne des retards pour l'initiation d'essais cliniques réduisant l'accès clinique de certains patients dans le besoin et retardant l'arrivée de médicaments innovants sur le marché européen. (56)

D'après une enquête anonyme auprès des entreprises membres de l'EFPIA, 43% des essais cliniques sont retardés de 6 à 12 mois et 48% estiment que ce retard se répercutera pour les essais cliniques sur les trois années à venir. L'EFPIA argumente- que l'attractivité de l'Europe pour les essais cliniques sera impactée et que les entreprises risquent de se tourner vers les marchés asiatiques ou nord-américains. De plus, parmi les membres de l'association, 67% des entreprises admettent considérer réduire leurs nombres d'essais cliniques en Europe si le texte n'est pas modifié. Les principaux défis relevés par les entreprises sont le manque de cohérence entre EM dans la soumission des études de performance et la documentation demandé, une incohérence entre EM sur les études nécessitant une demande d'étude de performance et les

temps de décisions des comités éthiques variant selon les pays entraînant des soucis de planification. (56)

Finalement ces critiques sont toujours nuancées par la reconnaissance d'un besoin de mise à jour des textes législatifs utilisés depuis une vingtaine d'années qui ne reflètent plus la pratique d'aujourd'hui et l'augmentation des exigences en faveur de la sécurité du patient, enjeu particulièrement important après les différents scandales sanitaires dans le secteur des DM et DMDIV. De plus, ces groupes reconnaissent que certaines critiques sont liées à des soucis d'interprétation de la réglementation et que ceux-ci seront traités grâce à la publication des futurs guidelines produites par le GCDM. Enfin, les groupes et les associations s'élevant sur certains aspects de la réglementation ont des intérêts à protéger ce qui entraîne potentiellement un manque d'impartialité dans leur interprétation du règlement.

2. Les tests compagnons

Dans cette partie, nous allons faire un focus sur les tests compagnons. Pour comprendre leur intégration dans le règlement, nous devons comprendre pourquoi il était important de les définir dans celui-ci. Ensuite, nous poursuivrons par les conséquences de cette intégration, en analysant la nouvelle procédure de consultation de l'EMA dans le cadre de la certification, nécessaire pour la mise sur le marché d'un test compagnon. Enfin, nous étudierons le développement des tests compagnons, notamment dans leur rôle et impact sur les patients et la notion de médecine personnalisée, perçue comme le futur de la prise en charge.

2.1. Intégration des tests compagnons dans la nouvelle réglementation

Dans cette première section, nous développerons le concept de « test compagnon ». En effet, le concept est plus vieux que la réglementation en elle-même. Dans un contexte où les tests compagnons sont de plus en plus utilisés, il est important de comprendre ce qui définit un test compagnon au niveau global. En effet, les réglementations de différents pays peuvent influencer les unes sur les autres. Ensuite, nous analyserons comment la définition de cette catégorie dans la réglementation impact les acteurs avec la création d'une nouvelle catégorie de DMDIV.

2.1.1. Définitions

Le Règlement 2017/746 définit les tests compagnons tel que : « « test compagnon », tout dispositif essentiel pour une utilisation sûre et efficace d'un médicament donné visant à :

- Identifier, avant et/ou pendant le traitement, les patients les plus susceptibles de bénéficier du médicament en question ;
- Identifier, avant et/ou pendant le traitement, les patients susceptibles de présenter un risque accru d'effets indésirables graves en réaction au traitement par le médicament en question. ». (2)

La FDA, quant à elle, définit un dispositif dit test compagnon comme un DMDIV qui fournit des informations essentielles à l'utilisation, sûre et efficace, d'un traitement thérapeutique correspondant à un produit, soit une définition plus large. La nécessité de l'utilisation d'un test compagnon avec un produit thérapeutique doit être stipulé dans les instructions d'utilisations et dans l'étiquetage de l'appareil de diagnostic et du produit

thérapeutique correspondant, y compris dans l'étiquetage de tout équivalent générique du produit thérapeutique. (57)

Les actions considérées comme fournissant des informations essentielles à l'utilisation sûre et efficace d'un traitement thérapeutique pour pouvoir définir son DMDIV en tant que test compagnon sont :

- L'identification des patients qui vont sûrement bénéficier du traitement thérapeutique ;
- L'identification des patients qui vont sûrement subir des effets secondaires graves résultant du traitement thérapeutique ;
- La surveillance de la réponse au traitement (schéma de prise, dosage, arrêt, ...) pour améliorer la sécurité ou/et l'efficacité du traitement thérapeutique ;
- L'identification des patients particuliers au sein d'une population pour lesquels le traitement thérapeutique est jugé sûr et adéquate. (57)

Enfin, le Japon définit les tests compagnons de façon similaire à la définition de la FDA. Les dispositifs sont considérés comme des tests compagnons au Japon lorsque le dispositif effectue l'une des dispositions suivantes :

- Le test est nécessaire pour juger d'un potentiel retrait du médicament ou pour optimiser le dosage et l'administration du médicament ;
- Le test identifie les patients qui pourraient se montrer plus répondeurs au traitement et bénéficier d'une efficacité supérieure ;
- Le test identifie les patients susceptibles de présenter une incidence élevée d'effets indésirables graves à des médicaments particuliers. (58)

Pour clarifier davantage les tests compagnons au Japon, la PMDA propose des sessions de consultations spécifiques pour ces produits. Les arguments particulièrement évalués pendant la procédure sont :

- La justification de seuil clinique basée sur des données d'essais d'études exploratoires dans lesquelles des patients avec des biomarqueurs positifs et négatifs ont été recrutés ;
- La description des méthodes de séquençage haut débit utilisées pour établir le seuil clinique basé sur les études exploratoires effectuées ;

- La justification du seuil clinique pour le recrutement des patients dans les essais cliniques majeurs, étudiant l'efficacité en tenant compte de l'impact de la différence entre le séquençage haut débit et le test compagnon candidat (essentiellement basé sur une étude de concordance). (58)

D'après les définitions des tests compagnons aux EU et au Japon, nous pouvons remarquer un effort d'harmonisation. En effet, la définition de la réglementation rejoint largement celles décrites par la communauté réglementaire internationale. Cependant, on peut noter une différence majeure entre la définition européenne comparé à celle de ces homologues des EU et du Japon. Effectivement, la définition européenne ne définit pas les dispositifs permettant la surveillance d'un traitement médicamenteux afin de garantir que la concentration du traitement dans le corps humain se situe dans les limites de la fenêtre thérapeutique, contrairement aux définitions des EU et du Japon. (59)

2.1.2. Historique

Les tests compagnons sont nés en même temps que la notion de thérapie ciblée. Sa première utilisation est destinée à l'oncologie. L'Institut National du Cancer précise que l'objectif de ces thérapies est de bloquer les cellules tumorales en interférant avec les mécanismes à l'origine de leur développement et de leur dissémination. En effet, le cancer était traité soit par chirurgie, soit par rayonnements, soit par chimiothérapie. La chimiothérapie impliquait l'administration systémique du médicament qui agissait aussi bien sur les cellules cancéreuses que sur les cellules saines, entraînant de nombreux effets secondaires et indésirables. La thérapie ciblée est donc née de la volonté d'identifier des cibles permettant d'orienter un traitement sur les cellules malades, tout en limitant les effets secondaires et indésirables par l'effet du médicament sur d'autres cibles saines. (60)

Il est intéressant de noter que la notion de test compagnon est plus vieille que la définition décrite dans la réglementation datant de 2017. En 1998, la FDA approuve un nouveau médicament dans le traitement du cancer du sein : Herceptin® (trastuzumab). Ce médicament, développé par Roche, s'accompagne également du développement d'un test immunohistochimique ayant pour objectif de détecter la protéine HER2 : HerceptTest (Dako). Ce traitement est ensuite approuvé en Europe en 2000. (61)

Depuis la mise sur le marché de Herceptin, le développement de nouveaux tests compagnons est en constante évolution. C'est encore plus flagrant ces dernières années : en juin 2021, 46 tests compagnons sont approuvés sur le marché américain (62), tandis qu'au 18 août 2023, on comptabilise 164 tests compagnons approuvés sur ce même marché (63), soit une augmentation de 356 % en deux ans.

Beaucoup de ces produits, commercialisés aux EU, sont également commercialisés sur le marché européen. Mais leur nombre est difficile à comptabiliser. En effet, la nouvelle procédure étant obligatoire depuis mai 2022, le nombre actuel de produits passés par cette procédure, ne reflète pas le nombre de tests compagnons commercialisés sur le marché. De plus, certains tests sont commercialisés dans toute l'UE car le médicament a été approuvé grâce à la procédure centralisée mais certains tests sont commercialisés seulement dans certains pays en passant par des procédures nationales. Cependant, ces derniers sont peu nombreux car les médicaments utilisant des tests compagnons sont généralement des médicaments oncologiques ou des thérapies innovantes pour lesquels une mise sur le marché via la procédure centralisée est obligatoire.

La nécessité de l'introduction des tests compagnons dans la nouvelle réglementation est d'autant plus justifié que 65 % des médicaments qui ont été approuvés par la FDA et l'EMA entre 2015 et 2019 considèrent au moins un biomarqueur dans leur processus de développement. (64)

Pour devenir un test compagnon, le test doit avoir des résultats valides et reproductibles pour le traitement avec lequel il est associé. Ces résultats sont vérifiés au travers d'études de performances. Les types d'études pivots seront décrits dans la section sur l'évaluation de la conformité des tests compagnons.

Finalement, les tests compagnons sont très intéressants afin de déterminer si les patients vont pouvoir, ou pas, bénéficier de certains traitements spécifiques. Ils vont généralement fonctionner par la détermination quantitative ou qualitative de marqueurs, aussi appelés biomarqueurs, spécifiques de certaines pathologies. La détermination de ces biomarqueurs permet d'identifier les patients, dans une population totale, qui vont bénéficier du traitement spécifique à la présence du biomarqueur identifié ou, au contraire, ceux qui devront être écartés car ils présenteront un risque plus élevé de développer une réaction indésirable ou encore de ne

pas répondre au traitement. Le développement du test se fait généralement en parallèle du développement du médicament, le test identifiant la cible potentiel du médicament. Cependant, les tests ne sont pas toujours fiables à 100 % et certains biomarqueurs peuvent aussi être présents chez des sujets sains.

En effet, il est arrivé que des tests soient considérés, à *posteriori*, pas assez sélectifs et/ou spécifiques et soient retirés du marché. C'est le cas du test FondationOne, retiré par le FDA pour des cas potentiels de faux-positifs de détection du biomarqueur MSI-H (microsatellite instability marker – high). Il était utilisé dans la sélection des patients pouvant potentiellement répondre à un traitement contre le cancer colorectal. (65)

2.1.3. Les biomarqueurs

2.1.3.1. Définition

L'EMA qualifie un biomarqueur comme : « *la mesure objective et quantifiable d'un processus physiologique, d'un processus pathologique ou une réponse à un traitement (hors mesures de la façon dont un individu peut se sentir).* ». (66) Cette définition reprend largement celle publiée en 2001 par le groupe de travail sur les définitions des biomarqueurs de l'institut national de santé des EU. (67) La seule différence est cette précision dans la définition européenne qui exclue les mesures de ressentis d'un individu.

Cependant, certaines définitions sont beaucoup plus larges comme celle publiée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Celle-ci définit les biomarqueurs comme : « presque toutes mesures reflétant une interaction entre un système biologique et un danger potentiel, pouvant être chimique, physique ou biologique. La réponse mesurée peut être fonctionnelle et physiologique, biochimique au niveau cellulaire ou une interaction moléculaire. » (68)

Le terme biomarqueur est, selon les définitions, un terme générique et polyvalent, intervenant aussi bien pour décrire une cible thérapeutique, qu'une mesure afin d'établir un diagnostic ou un pronostic. Tous les biomarqueurs ne sont donc pas destinés à être développés avec un médicament et donc rentrer dans la catégorie des tests compagnons.

2.1.3.2. Qualification des biomarqueurs

Comme décrit dans la section précédente, la définition des biomarqueurs est large et englobe de nombreux types de mesures. De plus, les biomarqueurs ne sont pas forcément

spécifiques à une pathologie ou assez spécifiques pour la caractériser. Pourtant, quand une association biomarqueur/pathologie est prouvée, cela devient très intéressant pour le développement de nouveaux médicaments spécifiques. Effectivement dans cette situation, le biomarqueur va permettre de poser un diagnostic fiable et jouera un rôle intrinsèque dans la sélection de la population répondant au médicament. Il permettra également de vérifier l'efficacité du médicament sur la population.

Pour s'assurer de la spécificité de ces biomarqueurs, certaines agences réglementaires ont mis au point des procédures de qualification. La FDA et l'EMA tiennent à jour des bases de données des biomarqueurs qu'elles ont au préalable qualifié. Cela induit qu'elles reconnaissent l'importance de ces biomarqueurs pour le diagnostic d'une maladie et qu'ils peuvent être utilisés pour le développement de nouveaux médicaments.

Entre 2008 et 2020, 86 procédures de qualification ont été entamées, résultant sur la qualification de 13 biomarqueurs. L'étude catégorise deux types de demandes qualification : les biomarqueurs permettant la sélection de la population (9 sur les 13 qualifiés) et les biomarqueurs permettant de vérifier l'efficacité d'un traitement (4 sur les 13 qualifiés). De nombreux problèmes sont rencontrés lors de la qualification, expliquant le peu de biomarqueurs qualifiés comparés aux nombres de procédures totales. Les principaux problèmes identifiés par l'étude sont les propriétés intrinsèques des biomarqueurs dans 79 % des cas, par exemple un manque de spécificité du biomarqueur, les essais de validation dans 72 % des cas et le rationnel d'utilisation du biomarqueur dans le contexte pathologique dans 54 % des cas. (69)

La procédure de qualification suit les étapes suivantes :

- 60 jours avant le début de la procédure : soumission du dossier à travers la plateforme en ligne IRIS.
- 30 jours avant le début de la procédure : désignation de deux rapporteurs provenant du comité des médicaments à usage humain (CHMP) ou du « Scientific Advice Working Party » (SAWP) accompagné de l'équipe de qualification généralement composée d'experts européens identifiés sur leurs connaissances sur la technologie soutenant le développement de la nouvelle méthodologie pour laquelle la qualification du processus est demandée ou maîtrisant le contexte d'utilisation de la nouvelle méthodologie.

- 15 jours avant le début de la procédure : une téléconférence est organisée par le bureau de conseil scientifique de l'EMA en présence de l'applicant à la procédure. Cette réunion permet un premier retour d'information préliminaire sur le dossier et notamment sur la probabilité d'obtenir une qualification ou une lettre de conseil.
- Jour 0 : début de la procédure
- Jour 60 : première évaluation du dossier et création d'un rapport par l'équipe de qualification.
- Jour 70/90 : revue du rapport par le SAWP, selon la demande de l'applicant, le SAWP considérera si la procédure est éligible pour une qualification de conseil pour de futures études ou pour une opinion de qualification.
- Jour 100 : Le CHMP adopte la qualification de conseil pour de futures études ou continue les discussions afin d'aboutir à une opinion sur la qualification en vue d'une consultation publique.
- Jour 130/190 : Consultation du rapport ouvert au public pendant six semaines, après rédaction du dossier de l'applicant. Cette consultation permet aux communautés scientifiques de s'exprimer sur les conclusions du rapport. Dans le cas où les nouvelles données apportées par la communauté scientifique sont considérées comme pertinentes, une téléconférence entre l'applicant et l'équipe de qualification peut être nécessaire pour finaliser le rapport.
- Jour 190 : adoption du CHMP d'une opinion positive ou négative sur la qualification.

Si le processus de qualification va à son terme, deux types d'opinions sont possibles :

- L'opinion de qualification : Le CHMP reconnaît un nouveau biomarqueur et émet une opinion sur l'utilisation spécifique dudit biomarqueur. Avant d'émettre cette opinion, le CHMP rend son évaluation publique afin de rendre l'information accessible auprès de la communauté scientifique et instaurer le dialogue. (70)
- La qualification pour de futures études : Afin d'obtenir des données utilisables dans la qualification des biomarqueurs, le CHMP émet également des conseils sur le développement de protocole pour prouver la spécificité du biomarqueur. Si les données sont prometteuses mais ne permettent pas encore la qualification d'un biomarqueur, le CHMP émet une lettre de support. Dans ce cas l'accord du sponsor est obligatoire. Cette

lettre encourage l'échange d'informations et permet d'aiguiller les études en cours ou futures afin d'apporter les preuves manquantes pour la qualification. (70)

2.1.4. Du biomarqueur au test compagnon

Un biomarqueur ayant un impact sur le diagnostic d'une population, soit en incluant les patients potentiellement répondant, soit en excluant une population pour lequel la prise du médicament représente un risque accru. Il va entraîner également un impact important sur le développement du médicament. Dans le cas des tests compagnons, on parle généralement de co-développement. Effectivement, il y a le développement du médicament et en parallèle, il y a le développement du DMDIV avec le choix d'un biomarqueurs spécifiques. Cela induit également la création d'un test fiable et reproductible ainsi que l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché du DMDIV au même titre que le médicament.

L'oncologie est le premier domaine médical dans lequel les tests compagnons se sont développés. La recherche sur les cancers a permis de comprendre que les patients étaient plus ou moins répondant à un médicament en fonction des anomalies génétiques exprimées par le cancer. Ces anomalies génétiques peuvent donc être repérées avant la prise du médicament. Ceci permet d'augmenter la probabilité de la réponse du traitement et ainsi éviter la prise d'un médicament qui ne fonctionnera pas pour une partie de la population. On passe donc d'un système « un médicament pour tous » à une thérapie personnalisée.

Ce développement concomitant intéresse d'autant plus les industriels qu'il a été démontré que les programmes de développement de médicaments axés sur les biomarqueurs sont associés à un niveau de réussite plus élevé que les programmes de développement de médicaments qui ne le sont pas. (71) Nous pouvons observer cet engouement par les industriels pour le développement des tests compagnons grâce à la figure 13 suivante :

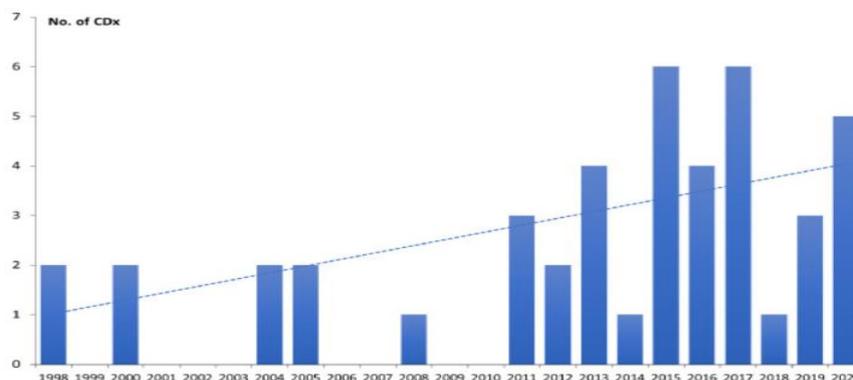


Figure 13 : nombres de tests compagnons approuvés par la FDA (source: Jorgensen, 2021)

Il est nécessaire de s'appuyer sur les données de la FDA car la notion de test compagnon y est plus vieille qu'en Europe. Nous pouvons voir sur la figure que le nombre d'autorisations de mise sur le marché de tests compagnons est très important depuis les années 2010. Effectivement, sur les 44 approuvés depuis 1998, 35 ont été approuvés depuis 2011. Nous pouvons également extrapoler qu'il y a eu, en parallèle, une augmentation importante du développement de médicaments nécessitant l'usage d'un DMDIV à des fins de test compagnon. Nous pouvons toutefois observer une baisse en 2018 mais qui peut s'expliquer par l'apparition de la pandémie Covid-19. (72)

Cette tendance s'explique également par les progrès technologiques et par extension le développement de nouvelles méthodes pour évaluer certains biomarqueurs. Avant 2011, les principales technologies utilisées sont l'immunohistochimie et l'hybridation In-Situ. En 2011, les tests de réaction en chaîne par polymérase apparaissent et sont aujourd'hui les tests les plus approuvés. Récemment un nouveau type de test apparaît, le séquençage nouvelle génération avec 7 nouveaux tests approuvés par la FDA entre 2015 et 2020. Les types de tests sont représentés dans la figure 14 ci-dessous (72) :

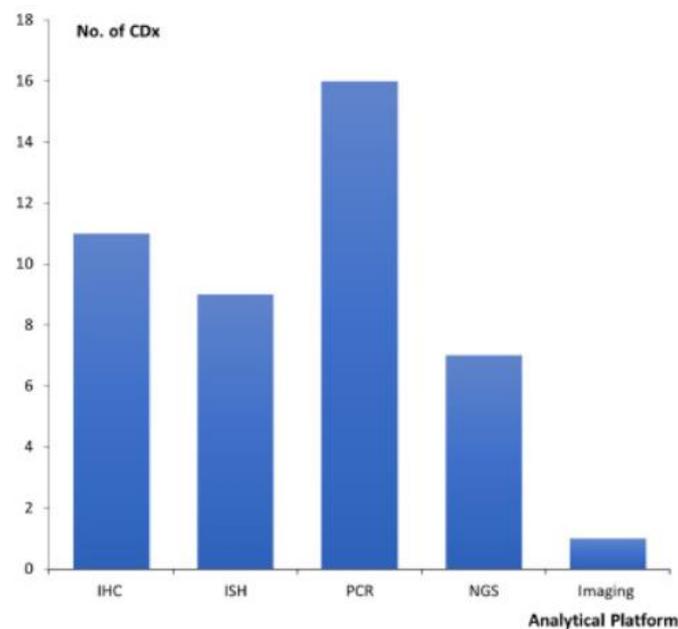


Figure 14 : les tests compagnons approuvés par la FDA catégorisés par technologie (source: Jorgensen, 2021)

Pour illustrer l'importance des biomarqueurs dans le diagnostic, nous allons reprendre l'exemple du médicament Herceptin®. HerceptTest, le test compagnon, va permettre d'identifier les femmes dont la tumeur sur-exprime le récepteur HER2. Le récepteur HER2 est donc le

biomarqueur étudié afin de déterminer la population pouvant utiliser le médicament de façon sûr et efficace. Effectivement, une femme possédant une tumeur dite HER2 négative ne sera pas répondeuse au traitement par Herceptin® qui cible ces récepteurs.

2.1.5. Impact sur les acteurs

Comme le souligne Bfarm (« *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte* »), l'autorité compétente nationale allemande, le processus réglementaire du test compagnon dans la nouvelle réglementation impacte les organismes de réglementation. En effet :

- L'Article 48 demande la mise en place de procédure de consultation de l'ON auprès des AC ou de l'EMA. Celles-ci auront pour rôle d'émettre une opinion scientifique relative à l'adéquation du dispositif par rapport au médicament concerné.
- L'article 58 stipule que les études de performances réalisées grâce à des études cliniques interventionnelles doivent être autorisées par les comités éthiques nationaux.
- L'article 84 précise qu'à la suite de la notification d'un incident grave, si le DMDIV est un test compagnon, l'entreprise doit elle-même notifier l'AC ou l'EMA ayant autorisé le médicament lié au test compagnon. (73)

Comme décrit dans la section précédente, on observe une augmentation des co-développements entre tests et médicaments. Ce type de développement entraîne un rapprochement entre l'univers académique (université, société scientifique, organisation de professionnel de santé, ...) et la recherche privée des laboratoires. Effectivement la recherche académique s'intéresse depuis longtemps aux biomarqueurs et sont les principaux appliquant de la procédure de qualification par l'EMA. Il est donc intéressant pour les entreprises de se rapprocher de ces instituts afin d'intégrer le bon biomarqueur dans leur développement.

De plus, le co-développement représente des avantages économiques pour les laboratoires. En effet, il permet une double évaluation du médicament et du DMDIV dans un même essai clinique, éliminant ainsi le besoin d'essais supplémentaires pour le test compagnon. Ces essais cliniques servent également de validation en temps réel de l'utilité clinique du test compagnon et il améliore le profil de sécurité/efficacité du médicament. Le co-développement du médicament avec son test compagnon est recommandé afin de démontrer plus facilement un bénéfice médico-économique répondant aux attentes de la HAS.

Le co-développement apporte aussi de nombreux défis. En effet, l'entreprise doit prendre en compte les délais :

- D'autorisations d'études de performances et d'études cliniques qui ne sont pas toujours harmonisées ;
- De procédure d'évaluation de la conformité pour le test compagnon ;

Il est également important de prendre en compte le fait que la procédure de consultation par l'AC ou l'EMA ne permet pas de garantir que le test compagnon sera remboursé dans les systèmes de santé nationaux. Une évaluation nationale parallèle est menée sur des critères médico-économiques.

En France, c'est la commission d'évaluation des technologies de santé diagnostiques, pronostiques et prédictives (CEDiag) qui est sollicité pour apporter son expertise à la commission de la transparence (CT) en charge de l'évaluation d'un médicament requérant un test compagnon pour la stratification de son utilisation. (74) La CT intervient lorsque le laboratoire commercialisant le médicament venant d'obtenir une AMM souhaite obtenir son inscription sur la liste des médicaments remboursables (articles L.162-17 du code de la sécurité sociale et L.5123-2 du code de la santé publique). (75)

Elle base son évaluation sur :

- Le service médical rendu (SMR) : ce critère va prendre en compte la gravité de la pathologie et les données du médicament dans son indication donnée, notamment :
 - L'efficacité et les effets indésirables.
 - La place du médicament dans la stratégie thérapeutique aux vues des thérapies disponibles et l'existence d'alternatives thérapeutiques.
 - L'intérêt pour la santé publique

Le SMR sera apprécié selon quatre niveaux, de majeur à faible pour un remboursement pour tout ou partie. Dans le cas d'un remboursement insuffisant, une prise en charge par la collectivité pourra permettre le remboursement. Il est important de noter que le SMR évolue dans le temps en fonction des nouvelles données entraînant une nouvelle appréciation du produit ou lorsque de nouvelles thérapies plus efficaces arrivent sur le marché. (76)

- L'amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) : ce critère évalue les progrès thérapeutiques apportés par le médicament. Il est apprécié selon cinq niveaux de majeur à inexistant.

Le niveau d'ASMR interviendra dans la fixation du prix d'un médicament remboursable.

Les tests compagnons ont généralement un ASMR important car ils sont novateurs dans la prise en charge du patient avec une thérapie personnalisée. Beaucoup de médicaments anticancéreux utilisant un test compagnon rentrent dans cette catégorie des thérapies ciblées. L'institut national du cancer a recensé parmi les 92 avis de la CT octroyés à des thérapies ciblées, 95 % des indications ont reçu un avis favorable à leur prise en charge dont 87 % avec un SMR important et 73 % ont obtenu une ASMR de majeur à faible. (77)

2.2. Évaluation de la conformité et procédure de consultation par l'EMA ou une autorité compétente

Comme nous avons pu l'observer, le test compagnon a un statut spécial parmi les DMDIV. En effet, le test est couplé à un médicament et va avoir un effet direct sur l'efficacité de celui-ci, par la sélection de la population recevant ce dernier. En tant que tel, un test compagnon aura une procédure d'évaluation de la conformité particulière impliquant les AC en charges de l'évaluation de mise sur le marché des médicaments. Les délais de cette nouvelle procédure seront notamment à prendre en compte par le fabricant pour la commercialisation de son DMDIV.

2.2.1. Évaluation de la conformité pour les tests compagnons

Comme nous avons pu le décrire dans la partie 1 de cette thèse, la procédure d'évaluation de la conformité sera différente en fonction de la classe et des dispositions spécifiques (DMDIV maison, près du patient, autodiagnostic, ...) de chaque DMDIV. Les tests compagnons ont, aux vues de leurs spécificités, une procédure d'évaluation de la conformité impliquant les organisations d'évaluation de mise sur le marché des médicaments.

Les procédures sont plus ou moins strictes en fonction de la classe du dispositif. Cette classe reflète le risque que celui-ci peut entraîner pour les patients. Les tests compagnons sont principalement de classe C et certains de classe D car ils apportent des informations importantes pour le diagnostic du patient et du choix pour un traitement adapté.

Après avoir mis en place son système qualité et sa documentation technique, comprenant notamment les tests de performances analytiques et cliniques, le fabricant va devoir notifier un ON afin de déclencher une évaluation de procédure de la conformité. Il est important de noter qu'un fabricant ne peut demander en parallèle à un second ON afin d'effectuer la même procédure. Si le fabricant se retire de la procédure avant l'aboutissement et l'obtention du marquage CE, l'ON, via le système EUDAMED, prévient les autres ON que le DMDIV a été retiré. De plus, le fabricant ayant retiré son DMDIV en cours de procédure doit notifier cette action à l'ON. Dans le cas où, le fabricant soumet de nouveau le dossier postérieurement, il devra notifier de nouveau l'ON ayant participé à l'évaluation du dossier initial, même si un autre ON est choisi pour l'évaluation de la re-soumission.

2.2.2. Focus sur la procédure de consultation de l'EMA

Nous allons maintenant analyser une des nouveautés de cette nouvelle réglementation. En effet, l'EMA et les AC ont maintenant pour rôle de réaliser une consultation afin d'évaluer la pertinence du couple test compagnon et médicament, en fonction de l'indication revendiquée par l'applicant à une autorisation de mise sur le marché. Nous allons essentiellement discuter de la procédure mise en place à l'EMA car, aujourd'hui, les principaux médicaments associés à des tests compagnons sont couverts par le champ d'application obligatoire décrit par l'annexe 1 de la réglementation 726/2004, obligeant certains médicaments (anti-cancéreux, anti-diabétiques, nouvelles thérapies, ...) à obtenir une autorisation de mise sur le marché via une procédure centralisée. La procédure centralisée est obtenue après l'obtention d'une opinion positive par le CHMP. La procédure de consultation, dans un souci de transparence et de consistance, passe donc également par le CHMP.

En juin 2022, l'EMA a mis en ligne des lignes directrices afin d'aider les OE et les ON à comprendre la procédure coordonnée par l'EMA afin de satisfaire l'exigence de la réglementation sur la mise en place d'une procédure de consultation des agences

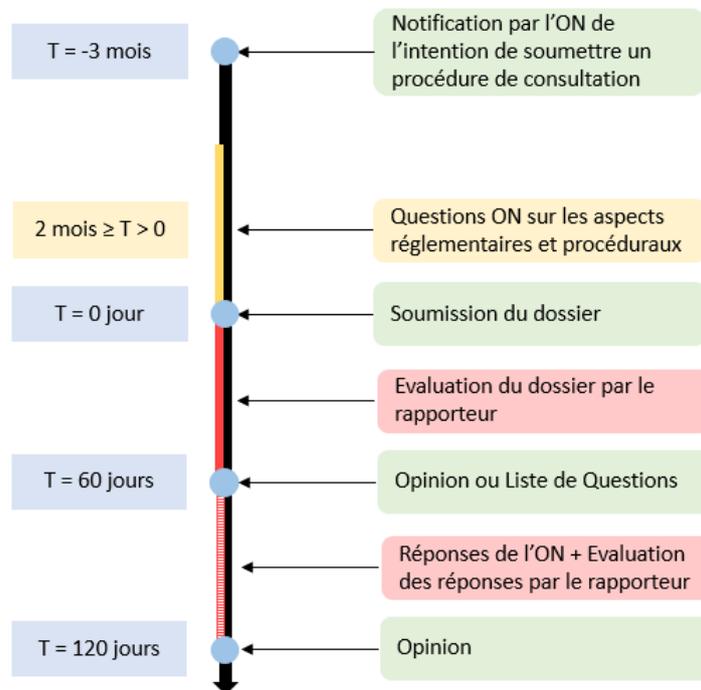


Figure 15 : étapes de la procédure de consultation de l'EMA

réglementaires compétentes. Cette procédure se résume avec les étapes suivantes (figure 15) :

2.2.2.1. Phase de pré-soumission

Dans un premier temps, l'ON en charge de l'évaluation de la conformité du test compagnon va devoir fournir une « lettre d'intention de soumission » auprès de l'EMA dans un délai de 3 mois avant la soumission de la procédure de consultation.

Cette échéance correspond au délai de la soumission pour la demande d'un avis scientifique sur l'adéquation du test compagnon avec le ou les médicaments avec lequel(s) il est associé(s). Dans le cas où, la date de soumission ne peut finalement être respectée, l'ON doit fournir une nouvelle lettre mise-à-jour avec la nouvelle date de soumission.

Outre la planification des procédures à venir, la lettre déclenche la nomination d'un rapporteur, représentant des EM de l'UE, issu du CHMP pour un médicament basique ou du « Committee for Advance Therapies » (CAT) si le médicament associé au test est une nouvelle thérapie novatrice. Le rapporteur sera le principal point de contact, il est responsable de l'évaluation de la procédure de la soumission à l'opinion et doit préparer un rapport d'évaluation. Après avoir été notifié par l'ON, l'EMA va également désigner un responsable de produit en charge de la procédure et qui sera le principal point de contact avec l'ON et le fabricant de la notification à l'opinion rendu par le CHMP. À la suite de la nomination du responsable de la procédure par l'EMA (donc après la notification), dans les 2 mois avant la soumission, l'ON peut poser des questions sur des aspects réglementaires, procédurales et sur les délais de la consultation. Les questions sont répondues par écrit. S'il le souhaite, en plus de la réponse écrite, l'ON peut demander une réunion de pré-soumission entre le responsable du produit, le rapporteur du CHMP, le fabricant du DMDIV et le laboratoire du médicament afin de clarifier les réponses écrites.

Il est conseillé à ON, au fabricant du DMDIV et au laboratoire du médicament d'entretenir des interactions le plus tôt possible afin qu'il n'y ait pas de malentendu, afin d'assurer une procédure d'évaluation de la conformité aussi fluide que possible.

Finalement, l'EMA remarque que, même s'il n'y a pas de d'obligation légale à avoir des procédures parallèles afin d'avoir une autorisation de mise sur le marché du médicament et une certification du test compagnon en parallèle, Il est recommandé aux fabricants de DMDIV et

laboratoires d'organiser les soumissions afin d'aligner les délais des deux procédures et ainsi assurer un accès aux patients des deux produits simultanément (l'un ne fonctionnant pas sans l'autre). Ce scénario demande une vigilance accrue dans le cadre d'une procédure d'évaluation accélérée qui réduit les délais d'évaluation (150 jours au lieu de 210).

2.2.2.2. Phase de soumission

Une fois toutes les modalités administratives finies, l'ON va pouvoir soumettre un dossier afin d'obtenir une opinion scientifique sur l'adéquation du test compagnon avec un médicament ou des médicaments pour une indication donnée. Comme le précise les sections 5.2(c) de l'annexe IX et la section 3 (k) de l'annexe X de la réglementation 2017/746, la consultation effectuée par l'EMA et les AC se basera sur :

- Le résumé de sécurité et de performances (SSP) en cours de préparation ;
- Les instructions d'utilisation (IFU) en cours de préparation.

Ces deux documents sont soumis, auprès de l'EMA par l'ON en charge de l'évaluation de la conformité du dispositif, en utilisant le formulaire d'application fourni directement sur le site de l'EMA.

La notion de SSP est nouvelle et n'existait pas sous la Directive 98/79/CE. Elle est introduite par l'article 29 de la Règlementation. Le SSP concerne les dispositifs de classe C et D. L'article décrit les informations présentent notamment les données sur l'évaluation de la performance. Le SSP est évalué par l'ON et est rendu public pour les patients via EUDAMED, celui-ci doit être maintenu à jour tout au long du cycle de vie du dispositif avec les nouvelles informations disponibles, au travers des procédures de soumission de PMPF et de PSUR. (78)

En 2022, le GCDM a publié des lignes directrices incluant un modèle de SSP à destination des fabricants. Le GCDM propose deux types de modèles. Le premier modèle concerne les DMDIV non destinés à être des auto-tests. Il comprend 2 parties : une première destinée aux professionnels de santé manipulant le dispositif et une seconde le cas échéant, quand le dispositif à un impact direct sur le patient. Le second modèle est destiné au patient. Il est composé des informations suivantes :

- Les informations permettant d'identifier le dispositif et le fabricant ;
- L'utilisation prévue du dispositif ;

- Une description du dispositif (par exemple ses conditions d'utilisation et ses composants) ;
- Une référence à toutes normes harmonisées utilisées ;
- Les risques et avertissements ;
- Un résumé de l'évaluation des performances du dispositif et du plan de suivi de performance post-commercialisation. Ces informations sont très importantes dans le cadre d'un test compagnon pour démontrer que celui-ci est approprié pour l'utilisation sûre et efficace du médicament ;
- La traçabilité métrologique du dispositif.
- Les formations potentielles pour l'utilisateur ;
- Les informations sur l'historique de révision du document.

Le deuxième modèle est destiné aux dispositifs auto-tests. Il contient les mêmes informations que le premier modèle mais rajoute une phrase dans la partie « Risques et avertissements » afin de prévenir le patient de contacter un professionnel de santé en cas de doute sur le dispositif ou les résultats produits par celui-ci. (79)

Les IFU sont introduites dans la réglementation avec l'article 2 de la réglementation. Elles informent l'utilisateur sur la destination du dispositif, les précautions à prendre et le marquage CE visible. Elles seront traduites dans chaque langue des pays membres où le dispositif est commercialisé. Elles peuvent prendre plusieurs formats (papier ou électronique). Il est toutefois rappelé à l'article 7 de la réglementation que les instructions d'utilisation ne peuvent pas contenir de publicité pour le dispositif, prétendre d'autres destinations que celles prévues ou communiquer des informations trompeuses à l'utilisateur. (80)

En plus des informations présentées dans le SSP et l'IFU, le formulaire de soumission, pour une demande de consultation de l'EMA sur l'adéquation sur l'utilisation d'un test compagnon pour assurer la sûreté et l'efficacité du médicament avec lequel il est couplé, doit contenir les informations suivantes :

- L'identification du dispositif (certaines encore sous confidentialités) ;
- Le médicament avec lequel le dispositif sera couplé ;
- Le type de développement du test compagnon ;
- Les coordonnées et les informations d'identification de l'ON et du fabricant.

Le dossier soumis à l'EMA contiendra donc :

- Une lettre de soumission ;
- Le formulaire d'application ;
- Le SSP et l'IFU en cours de préparation. (81)

L'EMA attend de la part de l'ON que la consultation démarre une fois que celui-ci a effectué son examen dans le cadre de la procédure d'évaluation de la conformité. L'EMA attend également que le SSP et l'IFU aient été mis-à-jour intégrant les remarques faites par l'ON.

Afin d'évaluer l'adéquation du test compagnon avec le médicament concerné, trois aspects sont évalués par l'EMA et les AC :

- La validité scientifique du biomarqueur par l'évaluation du rationnel (par exemple l'association du biomarqueur avec une condition clinique ou un état physiologique) ;
- Les performances analytiques (par exemple la capacité du test à détecter ou mesurer correctement un biomarqueur) ;
- Les performances cliniques (par exemple la capacité du test à lier les résultats produits avec : une condition clinique identifiée, à un processus, un état physiologique ou pathologique conformément à la population ciblée et prévue).

Trois scénarios peuvent justifier une consultation de l'EMA :

- Les tests compagnons codéveloppés avec un médicament. Généralement, le test est développé dans le même développement clinique que le médicament. C'est-à-dire que le test est développé dans le cadre d'un essai clinique pivot avec le médicament concerné.
- Les tests développés pour la même destination avec la recherche du même biomarqueur qu'un test codéveloppé déjà commercialisé. Dans ce cas, le test devra être développé dans le cadre d'une étude dite de « bridging ». Cette étude permettra de prouver que les études de performances cliniques et analytiques sont comparables avec le test déjà commercialisé afin de garantir le même niveau de sécurité et d'efficacité.
- Les tests déjà commercialisés sous la Directive 98/79/CE qui transitionnent vers la nouvelle réglementation en tant que test compagnon. Ils devront apporter le même niveau de preuve que ceux commercialisés directement sous la réglementation.

L'EMA, à travers le CHMP, fournit une opinion dans les 60 jours suivants le début de la procédure. Des problèmes peuvent être identifiés lors de la procédure ne permettant pas au CHMP de fournir une opinion dans les 60 jours. Dans ces cas-là, la procédure peut être étendue de 60 jours supplémentaires au maximum. Afin de résoudre les problèmes identifiés, le CHMP envoie une liste de question à l'ON qui, avec le fabricant, répond dans les délais impartis par la période d'extension. Au final, le CHMP émet une opinion sur l'adéquation de l'utilisation du test compagnon lié au médicament concerné. Dans son évaluation de la conformité, l'ON va prendre en considération l'opinion du CHMP et prendra sa décision. L'ON notifie de la décision finale sur la certification de façon formelle à l'EMA en contactant le responsable du produit à l'EMA et le rapporteur. Il devra se justifier dans son rapport si sa décision ne suit pas l'opinion émise par le CHMP ou le CAT.

2.2.2.3. Phase de post-consultation

Tout comme le médicament, un test compagnon va avoir un cycle de vie. Au cours de ce cycle de vie, des modifications peuvent avoir lieu sur le test. Ces modifications font intervenir un ON qui va vérifier que, malgré les modifications, le dispositif maintient ses engagements en termes d'efficacité, de sécurité et de performances.

L'annexe IX, section 5.2(f) et l'annexe X, section 5.5 prévoit que lorsque le test compagnon fait l'objet une modification de ses performances et/ou de sa destination prévue et/ou de son adéquation avec le médicament concerné, le fabricant doit notifier l'ON qui a délivré le certificat CE après avoir effectué l'évaluation de la conformité. L'ON demandera une procédure de consultation auprès de l'EMA ou d'une AC dans le cadre d'une procédure de consultation de suivi. L'EMA, au travers du CHMP, devra délivrer une opinion sous 30 jours. Dans certains cas, l'ON peut considérer que les changements sont trop importants. Si tel est le cas, une nouvelle procédure de consultation de 60 jours sera initiée.

Il est demandé aux ON de notifier en avance leur intention de soumettre une procédure de consultation de suivi, le plus tôt possible et ad minima un mois avant la date de soumission. Cette notification peut se faire via un courriel au responsable de produit ou au rapporteur en charge de la procédure de consultation initiale. Le sujet de la variation, c'est-à-dire le changement que le fabricant veut apporter au dossier de commercialisation et la potentielle date de soumission doivent être mentionnés.

2.2.2.4. Honoraires de consultation

Il est important de noter que la procédure de consultation est une procédure payante. Les frais de consultation de l'EMA sont établis par la réglementation du conseil (EC) 297/95. Pour une procédure de consultation initiale, établissant une opinion sur l'adéquation entre un test compagnon et le médicament concerné, les frais pour les fabricants s'élèvent à 44 400 euros. Si l'adéquation doit être établie avec plusieurs médicaments, les frais s'additionnent de 7 400 euros par substance active ou combinaison de substances actives supplémentaires, avec un plafond maximum de 89 000 euros. Dans le cadre d'une procédure de consultation de suivi, le fabricant devra payer 22 400 euros.

2.2.3. Considérations dans le développement d'un test compagnon

Le développement d'un test compagnon pour un ou des médicaments spécifiques peut s'avérer complexe. En effet, peu de tests ont reçu un marquage CE sous la nouvelle réglementation. Il y a donc encore peu de retour d'expériences permettant aux fabricants d'éviter certaines erreurs pendant le développement. Toutefois, grâce aux guidelines du groupe GCDM et de l'EMA, nous pouvons déjà observer quelques commentaires sur certains points critiques du développement d'un test compagnon.

Les conseils peuvent se partager en deux catégories :

- Les conseils s'appliquant à la procédure de consultation de l'EMA pour donner une opinion sur l'adéquation de l'utilisation du test pour un médicament spécifique.
- Les conseils s'appliquant aux informations permettant de soutenir une autorisation de mise sur le marché du médicament associé au test.

1. Les informations à considérer pour la procédure de consultation :

La procédure de consultation prend en compte les données fournies par l'ON et le fabricant, afin de conclure sur l'adéquation entre le test compagnon et le médicament associé. Ces données sont récoltées au travers des étapes du développement, de validation et de qualification du test pour le biomarqueur permettant la sélection de population. On parle de test compagnon une fois que l'adéquation est confirmée.

La stratégie de développement du test pour le biomarqueur doit donc être prévue le plus tôt possible. En effet, le test ayant une importance capitale dans la sélection des patients, il va

jouer un rôle important dans les essais cliniques du médicament et dans la robustesse du dossier permettant d'obtenir une autorisation de mise sur le marché. Il est donc important d'obtenir l'assurance de l'adéquation du biomarqueur sélectionné et du test pour la destination prévue grâce à un rationnel scientifique robuste, des critères scientifiques valides (par exemple : la détermination des seuils cliniques du biomarqueur en cas d'essai quantitatif) et l'obtention de données fiables et reproductibles. De plus, ces informations seront également utiles lors du développement du médicament associé au test, par exemple en comprenant le lien entre la pathologie et le biomarqueur, afin de mieux appréhender le mécanisme d'action du médicament.

Afin d'obtenir des données scientifiques utilisables par les agences réglementaires pour la détermination des performances et de l'adéquation du test, l'EMA et le GCDM ont publié de nombreuses lignes directrices. Il est recommandé aux fabricants d'utiliser toutes les ressources disponibles afin de prévoir les données qui seront ensuite demandées en cours de procédure. Les principales lignes directrices sont :

- Les lignes directrices sur l'évaluation des médicaments anti-cancéreux. Elles abordent le développement de médicaments guidés ou ciblant des biomarqueurs. (82)
- Le document de réflexions sur les questions méthodologiques associées aux biomarqueurs pharmacogénomiques en relation avec le développement clinique et la sélection de patients. (83)
- Les lignes directrices ICH E18 sur l'échantillonnage génomique et la gestion des données génomiques. (84)

2. Les informations concernant le test compagnon à considérer pour soutenir le dossier d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament

Lorsqu'un laboratoire soumet une application pour demander une autorisation de mise sur le marché pour un médicament associé avec un test compagnon, ce dernier doit être identifié, dans le formulaire d'application du médicament, le test utilisé. Dans le cas où la demande d'autorisation de mise sur le marché est demandée, avant l'obtention du marquage CE pour le test, les informations préliminaires dudit test doivent être soumises avec le dossier. De plus, le laboratoire doit fournir les délais anticipés pour l'évaluation de la conformité.

Une fois l'autorisation de mise sur le marché obtenue, le laboratoire va devoir inclure des informations concernant le biomarqueur et le test dans le résumé des caractéristiques du produit (SmPC). La fonction du test (l'inclusion ou l'exclusion de patient) déterminera si les informations sur le biomarqueur (notamment les seuils cliniques par exemples) seront incluses dans la section 4.1 « Indication thérapeutique » ou 4.3 « Contre-indications ». Il est recommandé aux laboratoires de préciser, en section 4.2 « posologie et méthode d'administration », que le patient doit être testé avec un test possédant un marquage CE. S'il n'existe pas de test avec un marquage CE commercialisé pour diagnostiquer les patients, une référence doit être faite à une méthode alternative validée. Enfin, il est de la responsabilité du laboratoire d'inclure les informations permettant de comprendre l'adéquation entre le médicament et le test afin de garantir une utilisation sûre et efficace du médicament.

2.2.4. Les tests compagnons sur le marché européen

Dans cette sous-section, nous allons faire un état des lieux des tests compagnons sur le marché européen ayant reçu un marquage CE avec la nouvelle réglementation 2017/746. Tant qu'EUDAMED n'est pas fonctionnel, les fabricants et les ON n'ont pas encore l'obligation d'enregistrer leurs produits dans le système. Il n'existe donc pas de base de données officielle recensant le nombre de tests compagnons. Néanmoins, avec les données accessibles dans le domaine public, nous pouvons dresser une liste exhaustive, dans le tableau 3 ci-dessous, des dispositifs actuellement commercialisés sur le marché européen :

Tableau 3 : tests compagnons commercialisés sur le marché européen évalués sous la réglementation 2017/746

Tests compagnons	Biomarqueurs	Médicaments associés	Indications
PD-L1 IHC 22C3 pharmDx	PD-L1 protéine	Keytruda	Cancer du poumon non à petites cellules, Carcinome urothélial, Cancer de l'œsophage, Cancer du col de l'utérus, Carcinome épithélioïde de la tête et du cou, Cancer du sein triple négatif
		Libtayo	Cancer du poumon non à petites cellules
Ventana PD-L1 (SP142) Assay	PD-L1 protéine	Tecentriq	Cancer du poumon non à petites cellules, carcinome urothélial

LeukoStrat CDx FLT3 Mutation Assay	FLT3	Xospata	Leucémie myéloïde aigue
BOND Oracle HER2 IHC System	HER2	Herceptin	Cancer du sein

Nous pouvons observer à travers cette liste de tests compagnons, l'intérêt primordial que les laboratoires portent au développement de tests permettant la sélection des patients particulièrement dans le domaine de l'oncologie.

Il est intéressant de constater que les tests compagnons actuellement sur le marché avec la nouvelle réglementation utilisent, selon la définition, seulement la partie permettant aux tests de sélectionner des patients potentiellement répondant aux traitements. Il n'y a pas encore de test commercialisé afin d'identifier les patients encourant un risque à prendre un traitement.

Plusieurs raisons peuvent expliquer que les fabricants choisissent le co-développement d'un test avec un médicament permettant d'identifier une population particulière et répondant aux traitements contrairement à un test commercialisé afin d'identifier des patients à risques :

- Cibler un biomarqueur précis dans l'indication d'un médicament et avoir un test afin de sélectionner les patients possédant la cible peut être un argument influençant en faveur d'un bénéfices/risques positif lors de la procédure de mise sur le marché du médicament ;
- Subdiviser les patients permet d'avoir des indications plus précises, créant un besoin médical non satisfait pour une catégorie de patients avec un biomarqueur spécial. Le besoin médical non satisfait est un critère dans certaines réclamations accessoires afin d'obtenir des avantages sur l'exclusivité des données d'un dossier de mise sur le marché d'un médicament.

2.3. Exemple d'utilisation d'un test compagnon dans la prise en charge de la leucémie myéloïde aiguë

2.3.1. La leucémie myéloïde aiguë

La leucémie myéloïde aiguë (LMA) est une maladie causée par une mutation des gènes impliqués dans l'hématopoïèse. Ces mutations entraînent une différenciation aberrante et la prolifération non-contrôlée de clones de cellules progénitrices myéloïdes dans la moëlle osseuse. La maladie provoque un arrêt de la maturation des cellules hématopoïétique provoquant par leur accumulation, au sein de la moëlle osseuse, des granulocytopenies, des thrombocytopenies ou des anémies. La LMA est une pathologie hétérogène pouvant avoir une étiologie génétique variée entraînant des résultats cliniques variables. (85)

En 2012, le groupe de travail sur les cancers rares (RARECARE) estimait que l'incidence de la LMA en Europe était de 3.7 cas pour 100 000 personnes par an. (86) La LMA représente 25% des leucémies diagnostiquées dans les pays occidentaux faisant d'elle la leucémie la plus fréquente. (87) Cependant elle ne représente que 1% des nouveaux cancers et est considérée comme rare. Il existe deux pics de populations atteintes, un premier pendant la petite enfance et un second majoritaire après 45 ans. La moyenne d'âge du premier diagnostic est de 68 ans. C'est une maladie agressive avec un pronostic faible. Le taux de survie relative à 5 ans est de 19%. (88) En 2023, seulement 15% des patients de plus de 60 ans sont guéris et 40% des patients de moins de 60 ans. (89)

La prise en charge de la LMA commence après le diagnostic de celle-ci. Comme il n'existe pas de symptôme spécifique, le diagnostic se fait par un hémogramme puis est confirmé par les résultats d'un myélogramme. Enfin, quand les outils de diagnostic sont disponibles, comme en France, un immunophénotypage, de la biologie moléculaire ou un caryotype permet de caractériser la leucémie. En prenant en compte ces éléments de diagnostic et l'âge, l'état général du patients et ses contre-indications une prise en charge adaptée peut être évoquée en réunion de concertation multidisciplinaire en milieu hospitalier. (90)

Le traitement de la LMA s'effectue en deux à trois temps :

- Traitement d'induction : l'objectif est une rémission complète. Le traitement nécessite une hospitalisation minimum de 1 mois comportant 1 à 2 cures de polychimiothérapies réparties en 4 phases :

- La réduction blastique ;
 - L'aplasie liée au traitement (4 à 6 semaines) ;
 - La régénération ;
 - La rémission.
- Traitement de consolidation : l'objectif est de prévenir une rechute. Le traitement commence après rémission complète, clinique et biologique et comporte 1 à 2 cures de polychimiothérapies. Une greffe de cellules souches hématopoïétique peut être précédée après une chimiothérapie intensive.
 - Traitement d'entretien : l'objectif est de prévenir une rechute ou maintenir stable la maladie. Il peut être réalisé en ambulatoire et n'est pas toujours nécessaire.

Ces soins sont accompagnés de traitements symptomatiques liés aux symptômes même de la maladie ou des effets indésirables induits par les cures de polychimiothérapies.

2.3.2. Classification des LMA

De nombreuses organisations ont créé des classifications pour différencier les différents types de LMA et permettre une prise en charge plus adaptée pour le patient en fonction du type de LMA diagnostiqué. En France, l'Institut Nationale du cancer a publié un guide à destination du médecin traitant et met en avant deux classifications en particulier.

La classification franco-américano-britannique (FAB) des leucémies aiguës, représentée dans le tableau 4 ci-dessous, distingue 9 types de leucémies aiguës myéloïdes (91) :

Tableau 4 : classification franco-américano-britannique

Classification	Noms
M0	Leucémie myéloblastique aiguë indifférenciée
M1	Leucémie myéloblastique aiguë avec maturation minimale
M2	Leucémie myéloblastique aiguë avec maturation
M3	Leucémie promyélocytaire aiguë
M4	Leucémie myélomonocytaire aiguë
M4eos	Leucémie myélomonocytaire aiguë avec éosinophilie
M5	Leucémie monocytaire aiguë
M6	Leucémie érythroïde aiguë
M7	Leucémie mégacaryoblastique aiguë

Cette classification repose sur des caractéristiques morphologies observables au microscope après coloration histologique de routine. Cette classification est toujours utilisée en pré-

diagnostic car elle est facilement réalisable mais une autre classification est utilisée afin d'affiner le diagnostic.

La classification créée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), est utilisée pour différencier les différents types de LMA. Elle s'inspire de la classification R.E.A.L développée par le groupe de travail international sur les lymphomes aux débuts des années 90. Elle est aujourd'hui dans sa cinquième version.

La classification utilise un système hiérarchique, elle organise les maladies par ordre croissant de spécifications :

- Catégories (exemple : lymphomes B matures) ;
- Familles/Classes (exemple : lymphomes à grandes cellules B) ;
- Entités/Types (exemple : lymphomes diffus à grandes cellules B) ;
- Sous-types (exemple : lymphomes diffus à grandes cellules B, ressemblant à des cellules B du centre germinale). (91)

Elle complète la classification FAB en prenant en compte les caractéristiques génétiques. Elle sera particulièrement efficace pour déterminer le pronostic et le traitement optimal.

En prenant en compte ces classifications, nous allons nous intéresser aux LMA avec une mutation du gène FLT3 et pourquoi un test compagnon a été développé pour la détecter.

2.3.3. Rôle du gène FLT3 dans la LMA

Le développement de la LMA intervient pendant le processus d'hématopoïèse. Ce processus permet la différenciation des cellules souches hématopoïétiques et des progéniteurs en cellules sanguines de diverses lignées. Il implique de nombreuses interactions de facteurs de transcription qui modulent l'expression des gènes et médient les signaux de prolifération et de différenciation. Une mutation de ces gènes régulateurs peut favoriser la genèse de leucémies. C'est le cas du gène « FMS-like tyrosine kinase 3 » (FLT3) qui code un récepteur de tyrosine kinase de classe III impactant la survie, la prolifération et la différenciation des cellules hématopoïétiques. (92)

Le gène FLT3 est localisé sur le chromosome 13q12 et est composé de 24 exons. Le récepteur de tyrosine kinase qu'il code est une protéine glycosylée liée à la membrane de la cellule. Il se compose de 4 régions : une région extracellulaire N-terminale impliquée dans la liaison du ligand et un domaine proximal impliqué dans la dimérisation du récepteur, un domaine transmembranaire, un domaine juxta membranaire et un région C-terminale intracellulaire. Le récepteur est représenté par la figure 16 ci-dessous (93) :

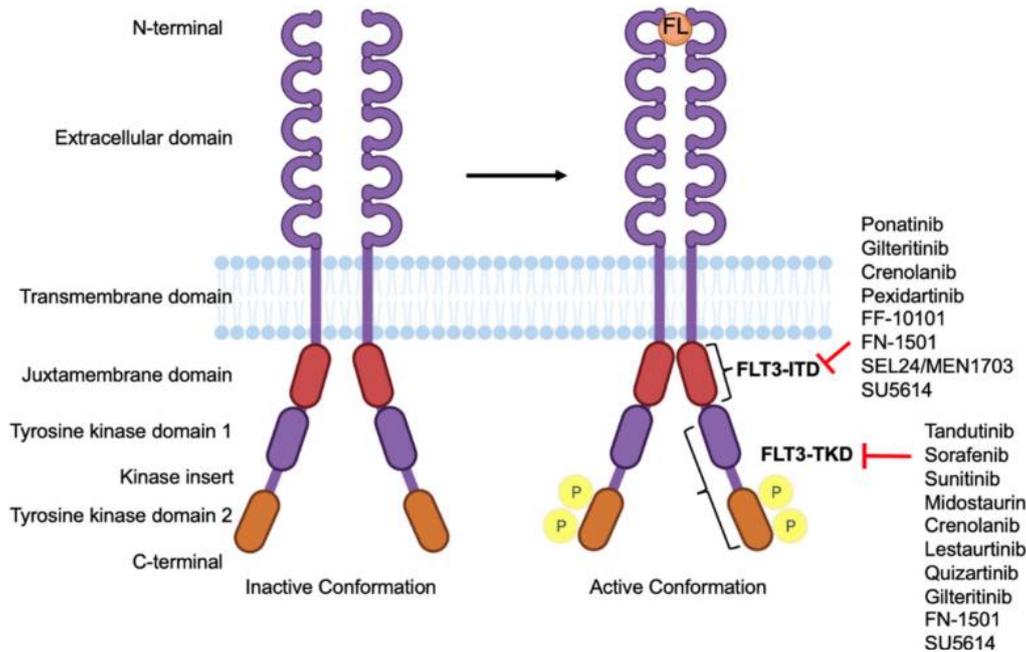


Figure 16 : représentation du récepteur de tyrosine kinase codé par le gène FLT3 (source: Nitika et al, 2022)

La mutation du gène FLT3 apparaît dans environ 30% des LMA et provoque une surexpression des récepteurs provoquant la survie et la prolifération des cellules. Elle se décline sous deux formes : FLT3 « internal tandem duplication » (FLT3-ITD) se retrouvant chez 25% des patients et FLT3 « tyrosine kinase domain » (FLT-TKD) se retrouvant chez 7 à 10% des patients. (94)

La mutation FLT3-ITD va perturber les régions JM et TKD du récepteur. Ces régions responsables du maintien du processus d'auto-inhibition des kinases. Le récepteur de la tyrosine kinase est donc surexprimé et cela a pour conséquence une signalisation FLT3 indépendante du ligand conduisant à des voies de signalisation en aval qui stimulent l'expansion des cellules myéloïdes. De plus, FLT3-ITD régule positivement MCL-1 pour favoriser la survie des cellules souches dans la leucémie myéloïde aiguë via l'activation du gène STAT5 spécifique de FLT3-ITD.

(95) Les effets de la mutation FLT3-TDK sont moins connus. Ils sont différents des effets de la mutation FLT3-ITD en impliquant des cascades de signalisations différentes.

Comme le démontre la figure 17 ci-dessous, le diagnostic d'une mutation du gène FLT3 dans une LMA est généralement de mauvais pronostic :

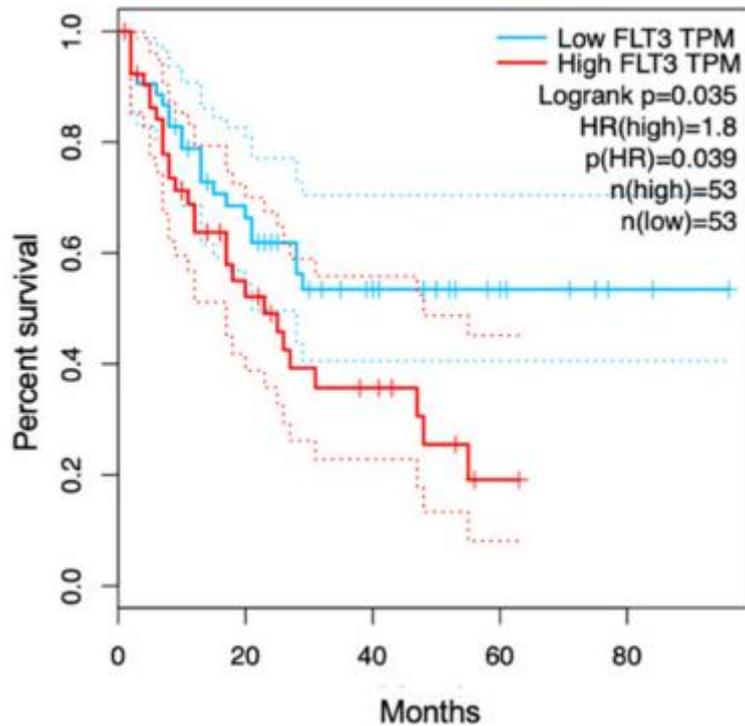


Figure 17 : différence de pronostic entre une LMA FLT3 positive et négative

Dans toutes les classifications et lignes directrices, il est recommandé d'établir le diagnostic de la LMA en recherchant la mutation de FLT3. En effet, la mutation FLT3-ITD entraîne une augmentation du risque de rechute et de mortalité. Cette mutation est donc identifiée comme une cause de LMA avec un mauvais pronostic. Il est important de souligner que cette mutation peut être gagnée ou perdue en cas de rechute ou de progression de la maladie, justifiant une réévaluation récurrente de la présence de la mutation FLT3 dans le temps. (96)

2.3.4. Indentification de la mutation FLT3-ITD ou FLT3-TKD : exemple du test LeukoStrat® CDx FLT3 Mutation Assay.

Les différentes classifications et lignes directrices permettent de classifier les différentes LMA et d'établir un pronostic plus ou moins favorable. Dû à son importante incidence et son pronostic défavorable, les lignes directrices de prise en charge de la LMA préconisent le

diagnostic de la mutation de FLT3. De plus, certaines classes de médicaments vont être créées dans le but d'agir précisément sur ces mutations. C'est le cas de la classe des inhibiteurs de FLT3. A ce titre, des tests compagnons ont été créés afin d'explorer la présence de la mutation de FLT3 et justifier la prise de certains médicaments. C'est le cas du test LeukoStrat® CDx FLT3 Mutation Assay. Nous allons voir le fonctionnement du test et les informations qu'il a dû fournir afin d'obtenir le marquage CE en Europe.

Technologie

LeukoStrat® CDx FLT3 Mutation Assay est un DMDIV conçu par la société invivoscribe®. Il a obtenu son marquage CE comme test compagnon de classe C sous la réglementation 2017/746 le 11 mai 2023 après avoir reçu une approbation par l'ON BSI (Netherlands). (97)

Ce dispositif est basé sur la technologie de la « Polymerase Chain Reaction » (PCR). Cette technologie est un essai enzymatique qui permet l'amplification spécifique d'un fragment d'ADN à partir d'un pool complexe d'ADN. Plus précisément, un test PCR est constitué d'une matrice d'ADN, d'amorces, de nucléotides et d'ADN polymérase. La matrice d'ADN est le pool d'ADN dont on veut cibler seulement un fragment. L'ADN polymérase est l'enzyme qui va servir à relier les nucléotides entre eux afin de créer l'ADN à répliquer. Les amorces sont de courts fragments d'ADN complémentaires de l'ADN cible qui permettent de le détecter afin que celui-ci soit amplifié. Ils vont également servir de support pour l'ADN polymérase. Les composants sont placés dans une machine afin de subir une répétition de cycles permettant l'amplification de l'ADN en 3 étapes :

- Phase 1 de dénaturation : l'ADN est chauffé au-dessus de son point de fusion permettant la séparation des deux brins d'ADN ;
- Phase 2 d'hybridation : la température est baissée pour permettre aux amorces spécifiques de se lier aux segments l'ADN cibles ;
- Phase 3 d'élongation : la température est réaugmentée afin que l'ADN polymérase soit capable d'étendre les amorces en ajoutant des nucléotides au brin d'ADN. (98)

A chaque répétition de ces trois étapes, le nombre de segments d'ADN copiés est doublé, un résumé des étapes est imagé dans la figure 18 ci-dessous (99) :

Polymerase chain reaction - PCR

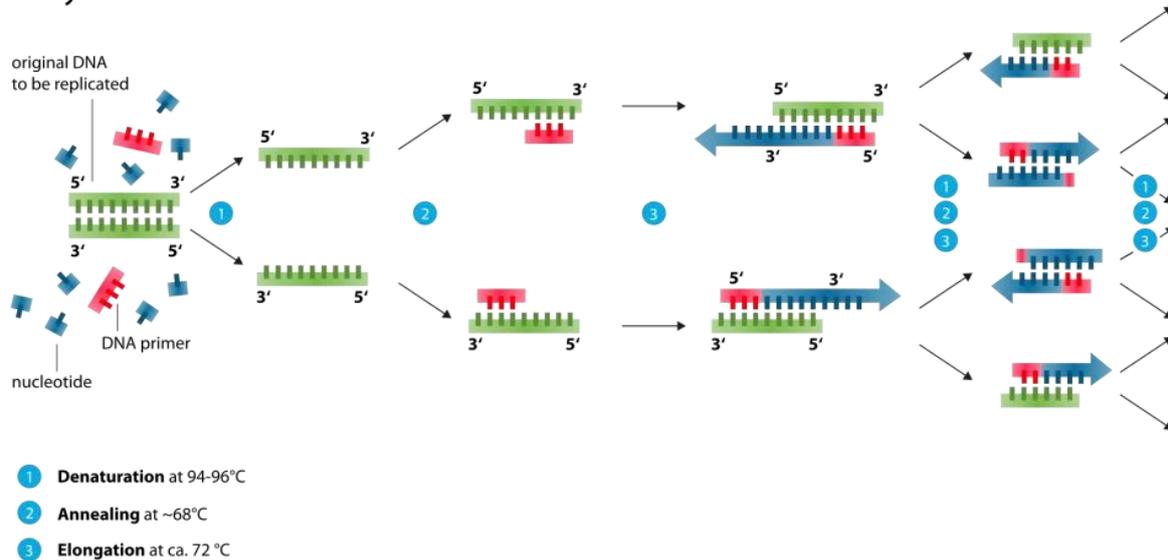


Figure 18 : étapes de la réaction en chaîne par polymérase

En se basant sur la technique PCR, ce dispositif est conçu pour détecter les mutations FLT3-ITD et FLT3-TKD D835 et I836 dans le gène FLT3 à partir de l'ADN génomique de cellules sanguines périphériques ou d'aspiration de la moëlle osseuse chez des patients diagnostiqués avec une LMA. Il comprend un kit contenant les réactifs, un logiciel permettant de déterminer si la mutation est de type ITD ou TKD et le matériel permettant l'isolement des cellules et l'extraction de l'ADN. Après une amplification par PCR, les amplicons sont détectés par électrophorèse capillaire et le statut mutationnel du gène est déterminé par le logiciel. Le test sera positif si le rapport des signaux mutés/sauvages atteint ou dépasse le seuil de 0,05. (100)

Intention

Le test est conçu pour être un test compagnon au médicament XOSPATA® (fumarate de gilteritinib), un inhibiteur de FLT3 de seconde génération et de type I développé par le laboratoire Astellas. Contrairement aux inhibiteurs de FLT3 de première génération ayant une action non spécifique et bloquant plusieurs types de récepteurs de tyrosine kinase, les inhibiteurs de seconde génération sont plus spécifiques dans l'inhibition des récepteurs de tyrosine kinase FLT3 résultant une inhibition plus potente et une toxicité moindre. (101)

Les inhibiteurs de FLT3 sont aussi classifiés selon leurs mécanismes d’actions (type I ou II). Tous les inhibiteurs de FLT3 interagissent par une inhibition compétitrice avec la liaison ATP se trouvant dans la région intracellulaire du site TKD empêchant l’autophosphorylation du récepteur et l’activation de la signalisation en aval. Les types I se lient au site de liaison de l’ATP lorsque le récepteur est actif, tandis que les type II se lient à une région hydrophobe adjacente au site de liaison avec l’ATP accessible seulement lorsque le récepteur est dans une configuration inactive, empêchant l’activation du récepteur. Ces deux mécanismes d’actions différents ont pour conséquences une efficacité différente. Effectivement les types I seront efficaces sur les mutations FLT3-ITD et TKD tandis que les types II sont efficaces seulement sur les mutations FLT3-ITD. (102) Un aperçu des inhibiteurs de FLT3 approuvés ou en cours de développement est résumé dans le tableau 5 ci-dessous (93) :

Tableau 5 : liste des inhibiteurs de FLT3

Inhibiteur de FLT3	Génération	Mécanisme d’action
Sunitinib	1 ^{ère}	Type I
Lestaurtinib	1 ^{ère}	Type I
Midostaurin	1 ^{ère}	Type I
Crenolanib	2 nd	Type I
Gilteritinib	2 nd	Type I
Sorafenib	1 ^{ère}	Type II
Quizartinib	2 nd	Type II
Ponatinib	1 ^{ère}	Type II
Pexidartinib	1 ^{ère}	Type II
Tandutinib	1 ^{ère}	Type II
FF-10101	Nouvelle génération	Type I
FN-1501	1 ^{ère}	Type I

Evaluation des performances

Afin de répondre aux exigences de la nouvelle réglementation, le fabricant doit constituer une documentation technique et notamment des études de performances qui seront, avec la mise en place d’un système de gestion de la qualité, un des piliers de l’obtention du marquage CE délivré par L’ON.

- **Evaluation des performances analytiques (non-clinique) :**

Les études de performances analytiques permettent de confirmer que le dispositif répond aux spécifications de conception lors de son utilisation prévue. Les principaux tests sont :

- La sensibilité analytique : ce test permet de déterminer la plus petite concentration en analyte pouvant être détectée et/ou quantifiée de façon fiable.
- La spécificité analytique : ce test permet de vérifier la capacité de la méthode à détecter uniquement l'analyte recherché en excluant les structures proches.
- La fidélité : ce test permet de certifier la répétabilité et la reproductibilité du dispositif.
- L'exactitude : ce test permet de vérifier que la mesure obtenue par le test et la valeur vraie sont le plus proche possible avec un possible décalage sans conséquence pour le résultat du test. (103)
- La linéarité : est la capacité d'obtenir des résultats de mesures directement proportionnels à la quantité d'analyte présent dans l'échantillon.
- Interférences et réactions croisées : ce test permet de vérifier dans l'utilisation prévue du dispositif des scénarios pouvant entraîner une erreur dans la mesure des résultats.

Dans le cas du dispositif LeukoStrat®, ces tests ont été réalisés de la manière suivante :

- La sensibilité analytique du test a permis d'évaluer la limite de détection, c'est-à-dire la plus petite quantité d'ADN nécessaire afin de s'assurer que le test puisse donner un résultat. La sensibilité a été évaluée grâce à deux études, l'une sur échantillon artificiel et l'autre sur des échantillons cliniques, les deux lots d'échantillons ont été dilués et testés afin d'obtenir la limite de détection.
- L'exactitude a été évaluée en comparant les résultats obtenus avec le dispositif à une méthode de séquençage haut débit validée sur des échantillons provenant d'un essai clinique. La concordance est mesurée pour la mutation FLT3 en général puis spécifiquement pour les mutations FLT3-ITD et avec FLT3-TKD avec un intervalle de confiance. Cette comparaison a permis de conclure que les résultats des tests se sont avérés être comparables.
- La répétabilité a été déterminée par trois opérateurs indépendants testant 10 fois l'ensemble des échantillons contenant une mutation FLT3-ITD et FLT3-TKD et une comparaison des résultats.
- La reproductibilité a été déterminée en prenant les variables inter-opérateurs, inter-lots et inter-instruments et en comparant les résultats obtenus.
- Les interférences potentielles liées à la présence de certaines substances ont également été évaluées :

- Les substances exogènes : l'échantillon va être récupéré dans un tube et des facteurs anti-coagulants vont être présents. Il a été déterminé que l'héparine sodique, l'EDTA et les tampons de lavages utilisés pour la procédure d'extraction d'ADN n'interfèrent pas dans l'obtention des résultats.
- Les substances endogènes : la présence de lipides, de triglycérides, d'hémoglobines, de bilirubine et de protéines n'interfèrent pas dans l'obtention des résultats.
- Certains médicaments comme la cytarabine et la daunorubicine n'interfèrent également pas dans l'obtention des résultats.
- Les contaminations par transfert et croisées ont été prouvées quasiment nulles si l'opérateur suit les instructions fournies avec le test. (100)
- **Evaluation des performances cliniques :**

Les études de performances cliniques permettent de confirmer que le dispositif répond aux spécifications initialement revendiquées lors de sa conception et lors de son utilisation prévue sur la population cible. Les données attendues afin de démontrer la performance clinique du test sont :

- La sensibilité diagnostique qui correspond à la capacité du test à répondre positivement sur la population cible.
- La spécificité diagnostique qui correspond à la capacité du test à répondre négativement sur les sujets testés ne possédant pas le biomarqueur recherché.
- La valeur prédictive positive et négative ; valeurs qui sont respectivement les probabilités qu'un sujet soit atteint de la maladie recherchée si le résultat est positif et inversement qu'il ne soit pas malade si le résultat est négatif. (104)

Ces données vont pouvoir être apportées par le fabricant par différentes méthodes. Il peut choisir d'effectuer des tests de performances cliniques afin d'obtenir directement des résultats pour son DMDIV, il peut également s'appuyer sur de la littérature scientifique et enfin, il peut tester son DMDIV à travers une étude clinique en cours pour le développement d'un médicament. Dans le cas d'un test compagnon, cette dernière méthode sera beaucoup plus pertinente puisque l'intégration des tests à l'étude clinique va pouvoir permettre de prouver l'adéquation du test pour l'utilisation sûre et efficace du médicament. (100)

Le fabricant a donc fait le choix d'inclure des tests sur le dispositif en même temps que les essais cliniques du médicament. Un des objectifs était de prouver l'exactitude, comme décrit dans la section sur les tests de performances analytiques, en comparant la concordance globale, positive et négative entre le DMDIV et une technique de séquençage à haut débit validée dans la recherche du biomarqueur. Le second objectif était de prouver que les patients traités avec le médicament avaient une espérance de vie comparable aux sujets testés positifs avec le DMDIV et ceux testés avec la technique de séquençage à haut débit. Autrement dit, que le test compagnon permettait l'utilisation sûre et efficace du médicament. (100)

Des objectifs secondaires sont également recherchés :

- L'identification de co-variables liées à l'évolution de la maladie pouvant influencer la relation entre le test compagnon et l'efficacité du médicament. Effectivement comme indiqué précédemment, la mutation FLT3 est variable au cours de la maladie et peut apparaître plus tard, nécessitant de retester régulièrement le patient.
- Prouver que l'ADN extrait de cellules mononucléées isolées soit à partir de moelle osseuse, soit à partir du sang périphérique, fournit des résultats concordants pour les deux types d'échantillons.

Les résultats de l'étude ont révélé une concordance entre le test et le séquençage de plus de 97% dans les deux types de mutation FLT3 (les critères d'acceptation de concordance sont fixés à 90%). Enfin, l'étude a révélé une efficacité similaire du médicament pour les patients traités après avoir été testé par le séquençage et ceux testés par le test compagnon. Enfin la concordance entre les types d'échantillons de moelle osseuse et de sang périphérique était supérieure à 95%, prouvant que les deux types d'échantillons peuvent être utilisés pour le diagnostic du patient. (100)

Ces résultats ont satisfait le CHMP et l'ON qui a confirmé l'évaluation de conformité du dispositif et autorisé la commercialisation du dispositif avec un marquage CE en tant que test compagnon. Les exigences de la nouvelle réglementation sont bien supérieures à celles de la directive mais elles permettent d'assurer la sécurité et l'efficacité de l'utilisation d'un médicament pour une population. Cela est d'autant plus important dans les maladies à pronostic faible, comme la LMA avec une mutation FLT3, avec des patients avec un état général dégradé qui vont avoir besoin d'une prise en charge sûre, efficace et adaptée.

Conclusion :

La réglementation 2017/746 a apporté un nombre important de nouvelles notions. Ces dernières entraînent des conséquences sur l'ensemble de la chaîne de certification et de commercialisation des DMDIV. Effectivement, après la parution de la directive en 1998, les DMDIV se sont extrêmement développés, de part leurs développements technologiques, leurs diversités et leurs intentions d'utilisations. La directive de 1998 ne reflétait plus l'état du marché et ne permettait pas d'encadrer les DMDIV garantissant une utilisation sûre et performante. La réglementation apparaissait donc comme une occasion d'implémenter les objectifs suivants :

- Encadrer plus fermement les dispositifs avec une nouvelle classification basée sur les risques potentiels pouvant être associés aux dispositifs et une nouvelle procédure d'évaluation de la conformité;
- Augmenter la transparence et surveiller les différents acteurs par la ré-accréditation des organismes notifiés et l'introduction de la base de données EUDAMED ;
- Améliorer la surveillance après commercialisation, la réactovigilance et la détection de signaux ;
- Harmoniser les définitions et standards avec la communauté internationale.

Cependant, ces nouvelles notions ont également un impact sur les acteurs de la certification et de la commercialisation des DMDIV. En effet, les organismes de régulation comme la commission européenne, l'agence européenne des médicaments, les agences nationales réglementaires et les organismes notifiés se sont vu attribuer de nouvelles responsabilités d'évaluation et de surveillance. Les opérateurs économiques sont également impactés. En effet, les exigences deviennent plus importantes. Par exemple, les risques selon lesquels se base la classification sont revus à la hausse entraînant un nombre plus important de dispositifs de classe B, C et D. De plus, l'évaluation de la conformité est bien plus exigeante et demande la démonstration de la sécurité et des performances du test de façon plus poussées.

Certaines conséquences sont observées par la mise en pratique de cette réglementation. Il est effectivement constaté que, malgré une période de transition prévue dans le texte de loi, celle-ci a dû être étendue car les opérateurs économiques n'ont pas pu s'adapter aussi rapidement que nécessaire. Cela est dû notamment à la ré-accréditation des organismes notifiés qui prend plus de temps et qui est plus exigeante qu'auparavant. Ceci entraîne une diminution

de leur nombre avec, en parallèle, un nombre de DMDIV toujours plus important recherchant leur certification.

La réglementation était néanmoins nécessaire, tous les acteurs réglementaires et économiques s'accordent sur ce point. L'intégration de la notion de test compagnon en est un bon exemple. Cette intégration s'est faite en suivant les notions déjà existantes dans la communauté internationale et s'est adaptée en pratique à l'environnement réglementaire européen. Aujourd'hui dans un contexte mondialisé, les textes législatifs s'harmonisent. Cette harmonisation profite aux fabricants qui peuvent commercialiser leurs dispositifs sur plusieurs marchés. Elle permet aussi d'espérer le développement d'accords commerciaux entre différents marchés avec des standards de qualités, de sécurité et de performances équivalentes.

Les tests compagnons sont très importants dans le diagnostic des patients et ils connaissent un intérêt grandissant auprès des laboratoires pharmaceutiques. En effet, le diagnostic apporté par le test compagnon est majeur dans la prise en charge du patient. En conséquence, une classification avec un risque important (C ou D) est nécessaire, justifiant l'intervention d'une autorité réglementaire dans son évaluation de conformité. A ce titre, l'agence européenne des médicaments a mis en place une nouvelle procédure afin d'émettre une opinion sur l'adéquation de ces dispositifs avec les médicaments associés. L'intervention des agences casse radicalement avec la précédente directive et permet une assurance accrue de la sécurité et des performances des tests compagnons lors de l'obtention de leurs certifications et leurs commercialisations. Tout comme les autres types de DMDIV, ils se diversifient et leur nombre est toujours plus important. Leurs caractéristiques sont particulièrement intéressantes pour les laboratoires car le co-développement, même s'il peut s'avérer compliqué, apporte des arguments non négligeables permettant la mise sur le marché des médicaments associés aux dispositifs.

Malgré les exigences que cette réglementation apporte, elle permet l'assurance d'avoir à la fois un dispositif plus sûr et performant mais également un médicament plus sûr et efficace pour chacun. Les patients sont donc les premiers bénéficiaires de cette réglementation et nous pouvons nous attendre à un développement croissant de ces tests que ce soit d'un point de vue technologique ou vers de nouvelles aires thérapeutiques. Ce développement participera de manière active à la révolution du monde pharmaceutique et à la croissance accrue de la médecine personnalisée.

Bibliographie :

1. European Commission - European Commission [Internet]. [cité 11 janv 2023]. Q&A: New In Vitro Diagnostic Medical Devices Regulation. Disponible sur: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/qanda_21_5210
2. RÈGLEMENT (UE) 2017/ 746 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL - du 5 avril 2017 - relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro et abrogeant la directive 98/ 79/ CE et la décision 2010/ 227/ UE de la Commission. :157.
3. European Medical Device Nomenclature (EMDN) [Internet]. [cité 12 sept 2023]. Disponible sur: <https://webgate.ec.europa.eu/dyna2/emdn/>
4. European Medical Device Nomenclature (EMDN) [Internet]. [cité 12 sept 2023]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/system/files/2021-06/md_q-a_emdn_en_0.pdf
5. The European Medical Device Nomenclature (EMDN) [Internet]. [cité 13 sept 2023]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/system/files/2020-09/md_emdn_eudamed_nomenclature_en_0.pdf
6. Parcours_du_dispositif_medical_-_Guide_pratique_de_la_haute_autorité_de_sante_HAS_.pdf [Internet]. [cité 18 sept 2023]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/Parcours_du_dispositif_medical_-_Guide_pratique_de_la_haute_autorité_de_sante_HAS_.pdf
7. Guidance on Classification Rules for in vitro Diagnostic Medical Devices under Regulation (EU) 2017/746 [Internet]. [cité 12 sept 2023]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/system/files/2023-02/md_mdcg_2020_guidance_classification_ivd-md_en.pdf
8. DIRECTIVE 98/79/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro [Internet]. [cité 12 sept 2023]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1998L0079:20090807:fr:PDF>
9. DIRECTIVE 93/42/CEE DU CONSEIL du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux [Internet]. [cité 12 sept 2023]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1993L0042:20071011:fr:PDF>
10. Décision de la Commission du 19 avril 2010 relative à la banque de données européenne sur les dispositifs médicaux (Eudamed) [notifiée sous le numéro C(2010) 2363] Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE. [cité 10 avr 2023]; Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32010D0227>
11. Bilan des règles applicables à la sécurité des dispositifs médicaux et propositions d'améliorations. [cité 10 avr 2023]; Disponible sur: https://archive.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/328f66a48aeb1aa56590caf6b9053221.pdf
12. EUDAMED Evaluation 2012 [Internet]. [cité 10 avr 2023]. Disponible sur: https://www.google.com/search?q=eudamed-evaluation+2012+&ei=My00ZNTsJcvtkgXv8JvYBA&ved=0ahUKEwiU0uO10p_-AhXLtqQKHW_4BksQ4dUDCGs&uact=5&oq=eudamed-

evaluation+2012+&gs_lcp=Cgxnd3Mtd2l6LXNlcnAQAzIFCCEQoAEyBQghEKABOgoIABBHENYEELADoggIABCJBRCiBDoFCAAQogRKBAhBGABQmQVYjQ9ghBZoAXABeACAAXWIAygEkgEDNS4xmAEAoAEByAEIwAEB&sclient=gws-wiz-serp

13. EUDAMED database - EUDAMED [Internet]. [cité 12 sept 2023]. Disponible sur: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed/#/screen/home>
14. EUDAMED actor roles infographics [Internet]. [cité 14 juin 2023]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/system/files/2021-07/md_actor_roles_srn_en_0.pdf
15. EUDAMED Actor registration module [Internet]. 2023 [cité 14 juin 2023]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/medical-devices-eudamed/actor-registration-module_en
16. EUDAMED UDI/Devices registration [Internet]. 2023 [cité 12 sept 2023]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/medical-devices-eudamed/udidevices-registration_en
17. EUDAMED Notified Bodies and Certificates module [Internet]. 2023 [cité 15 juin 2023]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/medical-devices-eudamed/notified-bodies-and-certificates-module_en
18. EUDAMED Vigilance: Requirements & Steps [Internet]. Clinical, Regulatory & Automation solutions for Life Sciences. [cité 12 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.ddismart.com/blog/eudamed-vigilance-requirements-and-steps/>
19. Kilbane E. Post-Market Surveillance, Vigilance & Market Surveillance. [cité 12 sept 2023]; Disponible sur: <https://www.hpra.ie/docs/default-source/default-document-library/post-market-surveillance-vigilance-and-market-surveillance.pdf?sfvrsn=0>
20. Market surveillance and vigilance [Internet]. 2023 [cité 12 sept 2023]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/medical-devices-sector/directives/market-surveillance-and-vigilance_en
21. Your Europe [Internet]. [cité 18 juin 2023]. Marquage CE: obtenir le certificat, exigences de l'UE. Disponible sur: https://europa.eu/youreurope/business/product-requirements/labels-markings/ce-marking/index_fr.htm
22. Code of Federal Regulation Title 21: Food and Drugs - section 809.3 -- Definitions. [Internet]. [cité 18 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.ecfr.gov/current/title-21/part-809/section-809.3>
23. Health C for D and R. Overview of Medical Device Classification and Reclassification. FDA [Internet]. 11 mars 2018 [cité 27 déc 2023]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/about-fda/cdrh-transparency/overview-medical-device-classification-and-reclassification>
24. Health C for D and R. FDA. FDA; 2023 [cité 27 déc 2023]. Classify Your Medical Device. Disponible sur: <https://www.fda.gov/medical-devices/overview-device-regulation/classify-your-medical-device>
25. FDA and Industry Procedures for Section 513(g) Requests for Information under the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act - Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff.
26. MEDICAL DEVICE CLASSIFICATION PROCEDURES [Internet]. [cité 18 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=860.130>

27. Health C for D and R. Class I and Class II Device Exemptions. FDA [Internet]. 14 août 2023 [cité 27 déc 2023]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/medical-devices/classify-your-medical-device/class-i-and-class-ii-device-exemptions>
28. Health C for D and R. FDA. FDA; 2023 [cité 18 sept 2023]. Premarket Notification 510(k). Disponible sur: <https://www.fda.gov/medical-devices/premarket-submissions-selecting-and-preparing-correct-submission/premarket-notification-510k>
29. Health C for D and R. FDA. FDA; 2023 [cité 18 juin 2023]. Premarket Approval (PMA). Disponible sur: <https://www.fda.gov/medical-devices/premarket-submissions-selecting-and-preparing-correct-submission/premarket-approval-pma>
30. Outline of PMDA | Pharmaceuticals and Medical Devices Agency [Internet]. [cité 13 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.pmda.go.jp/english/about-pmda/outline/0005.html>
31. Act on Securing Quality, Efficacy and Safety of Products Including Pharmaceuticals and Medical Devices - English - Japanese Law Translation [Internet]. [cité 13 sept 2023]. Disponible sur: https://www.japaneselawtranslation.go.jp/en/laws/view/3213/en#je_ch1at7
32. Tamura A. Understanding Japanese Medical Device Requirements. [cité 13 sept 2023]; Disponible sur: <https://www.pmda.go.jp/files/000164006.pdf>
33. Naoyuki Y. IVD (clinical investigation requirements) (Japan). [cité 19 juin 2023]; Disponible sur: <https://www.pmda.go.jp/files/000244005.pdf>
34. 2011-Ministry-of-Foreign-Affairs-Japan-Market-Entry-for-Medical-Devices.pdf [Internet]. [cité 19 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.tfhc.nl/wp-content/uploads/2016/07/2011-Ministry-of-Foreign-Affairs-Japan-Market-Entry-for-Medical-Devices.pdf>
35. MEDICAL DEVICE CLASSIFICATION PROCEDURES [Internet]. [cité 19 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.pmda.go.jp/files/000232168.pdf>
36. About IMDRF | International Medical Device Regulators Forum [Internet]. [cité 28 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.imdrf.org/about>
37. Global Benchmarking Tools [Internet]. [cité 21 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/tools/global-benchmarking-tools>
38. Sillo H. WHO Listed Authorities Framework. 2020 [cité 13 sept 2023]; Disponible sur: https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/03_Updates%20_WLA-Framework.pdf
39. WHO - Prequalification of Medical Products (IVDs, Medicines, Vaccines and Immunization Devices, Vector Control) [Internet]. 2019 [cité 21 juin 2023]. Welcome to Prequalification of In Vitro Diagnostics & Male Circumcision Devices. Disponible sur: <https://extranet.who.int/pqweb/in-vitro-diagnostics>
40. WHO - Prequalification of Medical Products (IVDs, Medicines, Vaccines and Immunization Devices, Vector Control) [Internet]. 2020 [cité 13 sept 2023]. Prequalification Procedures and Fees: In Vitro Diagnostics. Disponible sur: <https://extranet.who.int/pqweb/vitro-diagnostics/procedures-and-fees-prequalification>

41. SIDIV [Internet]. [cité 12 sept 2023]. Le secteur du Diagnostic In Vitro. Disponible sur: <https://www.sidiv.fr/le-secteur-du-div/>
42. In Vitro Diagnostic Market Size & Share Analysis - Industry Research Report - Growth Trends [Internet]. [cité 12 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.mordorintelligence.com/industry-reports/in-vitro-diagnostics-market>
43. calameo.com [Internet]. [cité 12 sept 2023]. Cartographie Industrie Div 2023 Janvier Vf. Disponible sur: <https://www.calameo.com/read/007401714545f8b83ae8e?authid=2mxBs41676ix>
44. Rapport sur le marché des diagnostics compagnons | Taille, part, croissance et tendances (2022-27) [Internet]. [cité 12 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.mordorintelligence.com/industry-reports/companion-diagnostics-market>
45. European Commission - European Commission [Internet]. [cité 12 sept 2023]. Q&A: Medical Devices Regulation. Disponible sur: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/qanda_23_24
46. Prothèses mammaires PIP : chronologie d'un scandale. Le Monde.fr [Internet]. 18 janv 2012 [cité 19 sept 2023]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/societe/article/2012/01/18/les-grandes-dates-du-scandale-des-implants-pip_1625045_3224.html
47. Directives de l'Union européenne [Internet]. [cité 19 sept 2023]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/FR/legal-content/summary/european-union-directives.html>
48. ANSM [Internet]. [cité 19 sept 2023]. Nos missions - Les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV). Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-dispositifs-medicaux-et-les-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/p/les-dispositifs-medicaux-et-les-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-dmdiv>
49. Designation, re-assessment and notification of conformity assessment bodies and notified bodies [Internet]. [cité 19 sept 2023]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/mdcg_2022-13_en.pdf
50. ANSM [Internet]. [cité 11 sept 2023]. Évaluation, désignation et notification des organismes d'évaluation de la conformité en France. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/evaluation-designation-et-notification-des-organismes-devaluation-de-la-conformite-en-france>
51. Factsheet for Manufacturers of in vitro diagnostic medical devices [Internet]. [cité 13 sept 2023]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/system/files/2020-09/ivd_manufacturers_factsheet_en_0.pdf
52. Medical devices | European Medicines Agency [Internet]. [cité 28 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/medical-devices>
53. Economic Operators: Roles and Obligations Under EU's MDR [Internet]. [cité 12 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.raps.org/News-and-Articles/News-Articles/2020/2/Economic-Operators-Roles-and-Obligations-Under-EU>
54. The roles and responsibilities of economic operators under the IVD Reg [Internet]. [cité 13 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.ivdeology.co.uk/blog-2-the-roles-and-responsibilities-of-economic-operators-under-the-ivd-reg>

55. Dombink I, Lubbers BR, Simulescu L, Doeswijk R, Tkachenko O, Dequeker E, et al. Critical Implications of IVDR for Innovation in Diagnostics: Input From the BioMed Alliance Diagnostics Task Force. *HemaSphere*. 20 mai 2022;6(6):e724.
56. Critical impacts of IVDR implementation on patient access to clinical trials [Internet]. [cité 12 sept 2023]. Disponible sur: https://efpia.eu/media/677143/efpia_ivdr-survey-slides.pdf
57. Health C for D and R. Companion Diagnostics. FDA [Internet]. 18 août 2023 [cité 18 sept 2023]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/medical-devices/in-vitro-diagnostics/companion-diagnostics>
58. Technical Guidance on Development of In Vitro Companion Diagnostics and Corresponding Therapeutic Products [Internet]. [cité 13 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.pmda.go.jp/files/000153149.pdf>
59. Principles of In Vitro Diagnostic (IVD) Medical Devices Classification | International Medical Device Regulators Forum [Internet]. 2021 [cité 28 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.imdrf.org/documents/principles-vitro-diagnostic-ivd-medical-devices-classification>
60. Thérapies ciblées : modes d'action - Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique [Internet]. [cité 28 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Therapies-ciblees-modes-d-action>
61. Valla V, Alzabin S, Koukoura A, Lewis A, Nielsen AA, Vassiliadis E. Companion Diagnostics: State of the Art and New Regulations. *Biomark Insights*. 2021;16:11772719211047763.
62. Jørgensen JT. Oncology drug-companion diagnostic combinations. *Cancer Treat Res Commun*. 2021;29:100492.
63. Health C for D and R. List of Cleared or Approved Companion Diagnostic Devices (In Vitro and Imaging Tools). FDA [Internet]. 21 déc 2023 [cité 28 déc 2023]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/medical-devices/in-vitro-diagnostics/list-cleared-or-approved-companion-diagnostic-devices-in-vitro-and-imaging-tools>
64. Gromova M, Vaggelas A, Dallmann G, Seimetz D. Biomarkers: Opportunities and Challenges for Drug Development in the Current Regulatory Landscape. *Biomark Insights*. 8 déc 2020;15:1177271920974652.
65. Class 2 Device Recall Foundationone CDx test report [Internet]. [cité 28 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfRES/res.cfm?id=176246>
66. Biomarker | European Medicines Agency [Internet]. [cité 28 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/biomarker>
67. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework - - 2001 - Clinical Pharmacology & Therapeutics - Wiley Online Library [Internet]. [cité 28 déc 2023]. Disponible sur: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1067/mcp.2001.113989>
68. Biomarkers and risk assessment: concepts and principles (EHC 155, 1993) [Internet]. [cité 28 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc155.htm>
69. Biomarker Qualification at the European Medicines Agency: A Review of Biomarker Qualification Procedures From 2008 to 2020 - Bakker - 2022 - Clinical Pharmacology & Therapeutics - Wiley

Online Library [Internet]. [cité 28 déc 2023]. Disponible sur:
<https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cpt.2554>

70. Qualification of novel methodologies for medicine development | European Medicines Agency [Internet]. [cité 28 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/qualification-novel-methodologies-medicine-development>
71. Conn CW, Jin J. The value of companion diagnostics in oncology drug development. *Expert Rev Mol Diagn.* 3 juin 2022;22(6):591-3.
72. Jørgensen JT. The current landscape of the FDA approved companion diagnostics. *Transl Oncol.* 1 juin 2021;14(6):101063.
73. BfArM - Companion diagnostics (CDx) - Companion diagnostics (CDx) [Internet]. [cité 28 déc 2023]. Disponible sur: https://www.bfarm.de/EN/Medical-devices/Tasks/Special-topics/Companion-diagnostics/_artikel.html
74. Haute Autorité de Santé - Commission d'évaluation des technologies de santé diagnostiques, pronostiques et prédictives [Internet]. [cité 28 déc 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3426329/fr/commission-d-evaluation-des-technologies-de-sante-diagnostiques-pronostiques-et-predictives
75. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 28 déc 2023]. Commission de la Transparence. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_412210/fr/commission-de-la-transparence
76. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 28 déc 2023]. Le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/r_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr
77. LES THÉRAPIES CIBLÉES DANS LE TRAITEMENT DU CANCER / État des lieux en 2015 - Recherche Google [Internet]. [cité 28 déc 2023]. Disponible sur:
78. mdcg_2022-2_en.pdf [Internet]. [cité 28 déc 2023]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-01/mdcg_2022-2_en.pdf
79. mdcg_2022-9_en.pdf [Internet]. [cité 28 déc 2023]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-05/mdcg_2022-9_en.pdf
80. Ministerie van Volksgezondheid W en S. Requirements for labelling, instructions for use and language - Medical Technology - Health and Youth Care Inspectorate [Internet]. Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; 2021 [cité 28 déc 2023]. Disponible sur: <https://english.igj.nl/medical-technology/market-authorisation/requirements-labelling-instructions>
81. Medical devices | European Medicines Agency [Internet]. [cité 28 déc 2023]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/medical-devices#companion-diagnostics-\(in-vitro-diagnostics\)-section](https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/medical-devices#companion-diagnostics-(in-vitro-diagnostics)-section)
82. Evaluation of anticancer medicinal products in man - Scientific guideline | European Medicines Agency [Internet]. [cité 28 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-anticancer-medicinal-products-man-scientific-guideline>

83. Reflection paper on methodological issues associated with pharmacogenomic biomarkers in relation to clinical development and patient selection. 2011;
84. ich-guideline-e18-genomic-sampling-and-management-genomic-data-step-5_en.pdf [Internet]. [cité 28 déc 2023]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-e18-genomic-sampling-and-management-genomic-data-step-5_en.pdf
85. xospata-epar-public-assessment-report_en.pdf [Internet]. [cité 28 déc 2023]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/xospata-epar-public-assessment-report_en.pdf
86. Visser O, Trama A, Maynadié M, Stiller C, Marcos-Gragera R, De Angelis R, et al. Incidence, survival and prevalence of myeloid malignancies in Europe. *Eur J Cancer*. 1 nov 2012;48(17):3257-66.
87. Deschler B, Lübbert M. Acute myeloid leukemia: Epidemiology and etiology. *Cancer*. 2006;107(9):2099-107.
88. Key Statistics for Acute Myeloid Leukemia (AML) [Internet]. [cité 28 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/cancer/types/acute-myeloid-leukemia/about/key-statistics.html>
89. Acute Myeloid Leukemia - StatPearls - NCBI Bookshelf [Internet]. [cité 28 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507875/>
90. Guide ALD - Leucémies aigües de l'adulte - Ref : GUIALDLEUAIGMD12 [Internet]. [cité 28 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Guide-ALD-Leucemies-aigües-de-l'adulte>
91. Acute Myeloid Leukemia (AML) Subtypes and Prognostic Factors [Internet]. [cité 28 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/cancer/types/acute-myeloid-leukemia/detection-diagnosis-staging/how-classified.html>
92. Grafone T, Palmisano M, Nicci C, Storti S. An overview on the role of FLT3-tyrosine kinase receptor in acute myeloid leukemia: biology and treatment. *Oncol Rev*. 17 avr 2012;6(1):e8.
93. Nitika, Wei J, Hui AM. Role of Biomarkers in FLT3 AML. *Cancers*. 24 févr 2022;14(5):1164.
94. Daver N, Schlenk RF, Russell NH, Levis MJ. Targeting FLT3 mutations in AML: review of current knowledge and evidence. *Leukemia*. 2019;33(2):299-312.
95. Negotei C, Colita A, Mitu I, Lupu AR, Lapadat ME, Popovici CE, et al. A Review of FLT3 Kinase Inhibitors in AML. *J Clin Med*. 10 oct 2023;12(20):6429.
96. Kennedy VE, Smith CC. FLT3 Mutations in Acute Myeloid Leukemia: Key Concepts and Emerging Controversies. *Front Oncol*. 23 déc 2020;10:612880.
97. Marketing I. Invivoscribe Announces IVDR Approval of the LeukoStrat CDx FLT3 Mutation Assay [Internet]. Invivoscribe. 2023 [cité 28 déc 2023]. Disponible sur: <https://invivoscribe.com/invivoscribe-announces-ivdr-approval-of-the-leukostrat-cdx-flt3-mutation-assay/>
98. Garibyan L, Avashia N. Research Techniques Made Simple: Polymerase Chain Reaction (PCR). *J Invest Dermatol*. mars 2013;133(3):e6.

99. File:Polymerase chain reaction.svg - Wikimedia Commons [Internet]. [cité 28 déc 2023]. Disponible sur: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Polymerase_chain_reaction.svg
100. LeukoStrat Mode d'emploi [Internet]. [cité 28 déc 2023]. Disponible sur: https://invivoscribe.com/uploads/products/instructionsForUse/280409.pdf?_gl=1*1r14850*_gcl_au*MTY1NjcwODk4LjE2OTgyNjk0NjA
101. Levis M, Perl AE. Gilteritinib: potent targeting of FLT3 mutations in AML. *Blood Adv.* 24 mars 2020;4(6):1178-91.
102. Larrosa-Garcia M, Baer MR. FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia: Current status and future directions. *Mol Cancer Ther.* juin 2017;16(6):991-1001.
103. Preiso-medical. Preiso-medical. 2022 [cité 28 déc 2023]. Comment évaluer les performances analytiques de votre dispositif médical de diagnostic in-vitro ? Disponible sur: <https://www.preiso-medical.com/post/fabricant-de-dm-div-comment-évaluer-les-performances-analytiques-de-votre-dispositif>
104. Preiso-medical. Preiso-medical. 2022 [cité 28 déc 2023]. Comment évaluer les performances cliniques de votre dispositif médical de diagnostic in vitro ? Disponible sur: <https://www.preiso-medical.com/post/fabricant-de-dm-div-comment-évaluer-les-performances-cliniques-de-votre-dispositif>

Résumé :

Cette thèse propose d'analyser l'impact de l'implémentation des tests compagnons dans la réglementation 2017/746 auprès des acteurs réglementaires et économiques des dispositifs médicaux *In-Vitro* (DMDIV). Afin de comprendre l'intérêt de l'intégration de cette notion, une première partie propose d'analyser le contexte réglementaire et économique dans lequel la réglementation a été créée.

En effet, cette réglementation fait suite à une directive publiée en 1998 qui ne reflétait plus l'état du marché des DMDIV. Elle représente donc une opportunité afin d'harmoniser les définitions et les standards avec les autres environnements réglementaires internationaux et d'augmenter les exigences requises en matière de sécurité et de performances afin de garantir un produit sûr et performant pour le patient.

L'intégration des tests compagnons se fait dans ce contexte d'harmonisation. Elle permet l'utilisation des biomarqueurs, déterminés quantitativement ou qualitativement par le test compagnon, dans le diagnostic de patients afin d'orienter leur traitement ou non avec le médicament associé. Elle s'accompagne de nombreuses conséquences pour tous les acteurs. Les agences réglementaires doivent émettre des opinions sur l'adéquation entre le test compagnon et le médicament. Les fabricants doivent satisfaire aux exigences de la réglementation via un système qualité et une documentation technique appropriée.

Les tests compagnons sont voués à être de plus en plus utilisés dans le parcours de soin du patient et représente une révolution dans la prise en charge du patient qui passe d'un médicament unique pour tous à une médecine personnalisée.

Mots clés :

- Dispositifs médicaux *In-Vitro*
- Test compagnon
- Réglementation 2017/746
- Evaluation de la conformité