

# Renforts de paroi : Comment marier innovation et sécurité ?

## Meshes for Abdominal Wall Hernia Repairs: How to Combine Innovation and Security?

Jean-François Gillion

*Ramsay-GDS Hôpital Privé d'Antony 92160 Antony, France.*

### Résumé

En matière de sécurité des DMI il y aura un avant et un après MDR, fameux Règlement Européen EU 2017/745.

Contrairement aux médicaments, les DMI n'étaient régulés que par un 'simple' marquage CE. Le scandale des prothèses PIP en a montré ses limites (Fabrication frauduleusement modifiée après marquage CE) et initié la rédaction d'un texte plus contraignant (MDR) dont la mise en application a été accélérée suite au pseudo scandale (Implant files) dit du 'filet à mandarines'.

Les renforts de paroi sont passés en classe IIb ou III (notamment si imprégnés), le marquage CE n'est plus délivré 'ad vitam aeternam', les contrôles sont effectués annuellement par les Organismes Notifiés (ex. GMED) eux-mêmes plus sévèrement contrôlés. Et l'ANSM assure la police sanitaire.

Le MDR introduit l'obligation pour les industriels d'organiser une surveillance clinique post marquage, renouvelée tous les ans, pour chacune de leur références mises ou conservées sur le marché.

Cette sécurité a un coût, élevé, difficile à répercuter sur les prix de vente des DMI qui dans notre spécialité sont inclus dans les GHS, incitant les industriels à réduire leurs coûts de promotion, déjà réduits par la 'contribution' DPC qui peut atteindre près de 2 % de leur CA. Ils vont probablement réduire la gamme de leurs DMI en commençant par les produits 'de niche' et réduire le poste 'innovation'. La recherche est très onéreuse. Les 'Majors' risquent de la réduire, les PME n'en feront plus du tout et essaieront de survivre avec le générique.

Avant MDR, le collègue porteur d'un projet innovant (pas la simple 'customisation' d'une prothèse) pouvait frapper à de nombreuses portes, des Majors certes, mais aussi des PME très réactives, le DMI était marqué CE et c'était le marché qui en faisait le succès ou non (les collègues utilisaient ou non). Depuis MDR, le choix des innovations ne sera plus fait par les collègues mais en amont par le staff des Majors qui peut choisir et imposer la mauvaise innovation sur des critères marketing (ex. prothèse récemment retirée du marché pour insuffisance). Reconnaissons tout de même que les projets portés par les industriels, ça ne marche pas si mal que ça : prothèses bifaces, light, biologiques, synthétiques lentement résorbables ..., robot opératoire ...

On risque juste d'avoir une raréfaction des innovations, au lieu du foisonnement que l'on a connu. Alors, tout laisser aux mains des Majors ou installer un laboratoire d'idées au sein d'une pépinière de startup, sous contrôle d'une agence ??

Pour l'innovation il faudra peut-être innover ?

En tout cas, ce MDR ne doit pas être vécu comme uniquement contraignant, mais aussi et surtout protecteur, pour le patient (c'est le but), pour le chirurgien, et pour l'industriel en ce sens qu'il les empêche d'implanter un DMI insuffisamment contrôlé et ses conséquences.

Pour l'innovation, il faut voir autrement !

### Mots clés

- ◆ Hernies de la paroi abdominale
- ◆ Dispositif médical implantable
- ◆ Règlement Européen
- ◆ Marquage CE
- ◆ Innovation

### Abstract

MDR is a milestone in the field of implantable medical devices (DMI).

Before the MDR, and unlike the existing drug regulation, DMI marketing authorization, depended almost only on the CE marking.

Due to the MDR, meshes used for abdominal wall hernia repairs have been upgraded to the highest level (level III) of the scale of risks. Industrials are obliged to ensure a thorough pluri-annual security-program, for every of their product-references, which costs have not been funded to date in France. The consequences could be a decrease of innovation, a decrease of the number of French manufacturers and the loss of French autonomy/independency in the DMI sector (as in the drug sector).

Solutions, suitable for the French reimbursement system, are discussed.

### Keywords

- ◆ Abdominal wall hernia
- ◆ Hernia repair
- ◆ Mesh
- ◆ Medical implantable device
- ◆ Medical device regulation
- ◆ Innovation

### Correspondance

*Jean-François Gillion - MD*

*Ramsay-GDS Hôpital Privé d'Antony 92160 Antony, France.*

*E-mail : jfgillion@wanadoo.fr*

## Le règlement Européen EU 2017/745

En matière de sécurité des DMI (dispositifs médicaux implantables) il y aura un avant et un après MDR ('Medical Device Regulation'), fameux Règlement Européen EU 2017/745.

### REGULATION (EU) 2017/745 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL Of 5 April 2017

On medical devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC

Contrairement aux médicaments, les DMI n'étaient régulés que par un 'simple' marquage CE. Le scandale des prothèses PIP en a montré ses limites (Fabrication frauduleusement modifiée après marquage CE) et initié la rédaction d'un texte plus contraignant (MDR) dont la mise en application a été accélérée suite au pseudo scandale (Implant files) dit du 'filet à mandarines'.

Les renforts de paroi sont passés de classe IIb ou III (notamment si imprégnés), à la classe III ('à risque') le marquage CE n'est plus délivré 'ad vitam aeternam', les contrôles sont effectués annuellement par les Organismes Notifiés (ex. GMED : Groupement pour l'évaluation des dispositifs médicaux) eux-mêmes plus sévèrement contrôlés. Et l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) assure la police sanitaire.

## Les organismes notifiés

Les organismes notifiés ne sont plus accrédités et contrôlés au niveau national mais au niveau des instances européennes, pour assurer une homogénéité des exigences de qualité requises et éliminer certaines officines, dans certains pays, qui avaient pu apparaître trop laxistes.

Le MDR introduit l'obligation pour les industriels d'organiser une surveillance clinique post marquage, renouvelée tous les ans, pour chacune de leurs références mises ou conservées sur le marché.

Les organismes notifiés contrôlent les industriels, non seulement sur dossier, mais avec visites sur site de la conformité de la production par rapport à celle présentée lors du marquage CE initial.

## Les exigences de qualité/sécurité imposées aux industriels du DMI

Les organismes notifiés contrôlent que les nouvelles exigences de qualité imposées aux industriels par le MDR sont bien mises en place et respectées :

- études cliniques prémarquage pour chaque référence ou presque (plus de marquage par équivalence) ;
- obligation d'enregistrer et de rapporter tout événement indésirable dans une matériovigilance proactive ;
- organisation d'un plan de surveillance post-marquage (PMFU : prep manual for undergraduates) ;
- rédaction d'un rapport annuel ;
- périodiquement actualisé (PSUR : periodic safety update report), en général tous les ans ;
- et ce pour chacune des références de leur gamme !

## Les registres

Les registres sont un excellent outil pour cette surveillance post-marquage (1-5), notamment les registres du Club Hernie dans lesquels sont prospectivement collectées (en 164 input boxes à réponses fermées) les données pré, per (notamment référence et numéro de lot de la prothèse implantée) et postopératoires de tous les patients consécutifs opérés par les membres du Club, avec un suivi de 1, 2, 5 ans et plus, assuré en aveugle par une ARC (Association de Recherche contre le Cancer) indépendante des équipes chirurgicales. Les récurrences (cliniques ou radiologiques), les événements indésirables, les ré-opérations dans l'équipe initiale ou dans un autre hôpital sont colligées, au même titre que l'impact de la cure prothétique sur la qualité de vie des patients, évalué selon un PROM (Patient Related Outcomes Measure) concept.

Les registres permettent de détecter les événements à occurrence faible sur des milliers (Club Hernie), centaines de milliers (Registre Allemand Herniamed) de patients, voire sur une population entière comme dans les pays scandinaves, et de détecter les événements à occurrence tardive, comme les registres du Club Hernie ou Herniamed, qui ont débuté il y a 9 ans et les registres scandinaves il y a plus de 10 ans.

Les registres de qualité doivent impérativement respecter une triple exhaustivité, des inclusions-patients, de la saisie des données, du suivi des patients à distance, ce qui a un coût financier très élevé eu égard aux milliers de patients à contacter itérativement sur au moins 10 à 15 ans, délai d'apparition des complications tardives des prothèses (6, 7).

Les registres scandinaves (8-11), financés sur fonds publics, utilisent les données d'un équivalent de notre PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information), donnant des informations essentiellement administratives sur les ré-hospitalisations et les ré-opérations, couplé à un équivalent de notre SNIRAM (SNIRAM : Système National Inter-régimes Assurance Maladie) donnant des informations sur les soins de ville. Le couplage est effectué par un numéro identifiant unique pour chaque patient.

Après des années, liées à différents blocages, la loi dite de Modernisation de Santé de 2016 a autorisé la création en France d'un équivalent du système scandinave, le SNDS (Système National des Données de Santé), hébergé par le CNAM (Caisse nationale d'assurance maladie) et sous contrôle de la CNIL (Commission nationale de l'informatique et des libertés), des CPP (Comité de protections des personnes) (pertinence scientifique et éthique), du CEREES (Comité d'expertise pour les

recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé) (pertinence scientifique) et de l'INDS (Institut national des données de santé) (évaluation intérêt public).

L'accès à cette formidable mine de données semble beaucoup plus difficile, pour les universitaires de terrain, notamment dans notre spécialité, qu'au Danemark, ce qui est dommageable pour les publications scientifiques de nos équipes françaises, notamment pour les études de type santé publique et dépistage des événements indésirables rares et/ou tardifs. Ce dispositif n'est en tout cas pas destiné aux simples études post-market qui sont laissées à la charge des industriels.

## Coût de la sécurité

Cette sécurité a un coût, élevé, difficile à répercuter sur les prix de vente des DMI qui dans notre spécialité sont inclus dans les GHS (Groupe homogène de séjour), incitant les industriels à réduire leurs coûts de promotion, déjà réduits par la 'contribution' DPC (Développement professionnel continu) qui peut atteindre près de 2 % de leur CA. Ils vont probablement être amenés à réduire la gamme de leurs DMI en commençant par les produits 'de niche' et réduire le poste 'innovation'. Contrairement au secteur du médicament, où les produits 'de niche' peuvent être vendus très cher, les DMI 'de niche' ne le sont pas.

La recherche est très onéreuse. Les 'Majors' risquent de la réduire, les PME n'en feront plus du tout et essaieront de survivre avec le générique.

## Impact potentiel sur l'innovation

Avant MDR, le collègue chirurgien porteur d'un projet innovant (pas uniquement la simple 'customisation' d'une prothèse) pouvait frapper à de nombreuses portes, celle des Majors certes, mais aussi celle de PME très réactives. Le DMI était marqué CE et c'était le marché qui en faisait le succès ou non (les collègues l'utilisaient ou non).

Depuis MDR, le choix des innovations ne sera plus fait par les collègues chirurgiens mais en amont par le staff des Majors qui peut parfois choisir et imposer, à son corps défendant, la mauvaise innovation (2). Reconnaissons tout de même que les projets portés par les industriels, ça ne marche pas si mal que ça : prothèses bifaces, light, biologiques, synthétiques lentement résorbables ..., robot opératoire ...

On risque juste d'avoir une raréfaction des innovations, au lieu du foisonnement que l'on a connu. On risque également d'assister à la disparition des PME françaises du secteur, n'ayant pas, en situation de prix de vente bloqué, la surface de vente permettant d'amortir les surcoûts générés par les exigences sécuritaires ; avec à la clé une perte d'autonomie/indépendance de la France pour ses DMI, comme on vient de le constater dans d'autres domaines à la faveur de la pandémie de Covid.

## Comment concilier innovation et sécurité ?

### Pour la sécurité

- plutôt que de tenter, tardivement, de relocaliser, ne serait-il pas plus avisé de protéger notre tissu de PME ?
- alors, sortir les DMI du GHS ?
- ou imaginer une usine à gaz ?
- installer un laboratoire d'idées au sein d'une pépinière de startup, sous contrôle d'une agence ?

### Pour l'innovation

Il faudra peut-être innover ou penser autrement et simplement revenir sur des décisions (inclusion des DMI dans les GHS) dont on avait mal mesuré les effets pervers ?

On impose aux DMI les mêmes mesures sécuritaires que pour le médicament et c'est très bien. Mais alors donnons les moyens qui vont avec.

En tout cas, ce MDR ne doit pas être vécu comme uniquement contraignant, mais aussi et surtout protecteur, pour le patient (c'est le but), pour le chirurgien, et pour l'industriel en ce sens qu'il les empêche d'implanter un DMI insuffisamment contrôlé et ses conséquences.

Pour l'innovation, il faut voir autrement !

## Références

1. Prabhu AS, Poulou BK, Rosen MJ. Harnessing the Power of Collaboration for Postmarket Surveillance of Hernia Mesh Devices. *Ann Surg.* 2020;271(2):221-2.
2. Kockerling F, Simon T, Hukauf M, Hellinger A, Fortelny R, Reinhold W, et al. The Importance of Registries in the Postmarketing Surveillance of Surgical Meshes. *Ann Surg.* 2018;268(6):1097-104.
3. Gillion JF, Lepere M, Barrat C, Cas O, Dabrowski A, Jurczak F, et al. Two-year patient-related outcome measures (PROM) of primary ventral and incisional hernia repair using a novel three-dimensional composite polyester monofilament mesh: the SymCHro registry study. *Hernia.* 2019;23(4):767-81.
4. Gillion JF, Dabrowski A, Jurczak F, Dugue T, Bonan A, Chollet JM. Patient Reported Outcomes Measures (PROM) two years after treatment of small ventral hernias using a monofilament polypropylene patch covered with an absorbable hydrogel barrier on its visceral side. *International journal of abdominal wall and hernia surgery.* 2018;1(3):99-108.

5. Gillion JF, Fromont G, Lepere M, Letoux N, Dabrowski A, Zaranis C, et al. Laparoscopic ventral hernia repair using a novel intraperitoneal lightweight mesh coated with hyaluronic acid: 1-year follow-up from a case-control study using the Hernia-Club registry. *Hernia*. 2016;20(5):711-22.
6. Petersen K, Morrison J, Oprea V, Grischkan D, Koch A, Lorenz R, et al. Necessary duration of follow-up to assess complications of mesh in hernia surgery: a time-lapse study based on 460 explants. *Hernia*. 2020. doi.org/10.1007/s10029-020-02297-1
7. Kokotovic D, Bisgaard T, Helgstrand F. Long-term Recurrence and Complications Associated With Elective Incisional Hernia Repair. *JAMA*. 2016;316(15):1575-82.
8. Helgstrand F, Rosenberg J, Bay-Nielsen M, Friis-Andersen H, Wara P, Jorgensen LN, et al. Establishment and initial experiences from the Danish Ventral Hernia Database. *Hernia*. 2010;14(2):131-5.
9. Bisgaard T, Kehlet H, Bay-Nielsen M, Iversen MG, Rosenberg J, Jorgensen LN. A nationwide study on readmission, morbidity, and mortality after umbilical and epigastric hernia repair. *Hernia*. 2011;15(5):541-6.
10. Christoffersen MW, Helgstrand F, Rosenberg J, Kehlet H, Bisgaard T. Lower reoperation rate for recurrence after mesh versus sutured elective repair in small umbilical and epigastric hernias. A nationwide register study. *World J Surg*. 2013;37(11):2548-52.
11. Helgstrand F, Rosenberg J, Kehlet H, Jorgensen LN, Bisgaard T. Nationwide prospective study of outcomes after elective incisional hernia repair. *J Am Coll Surg*. 2013;216(2):217-28.