

Investigations cliniques à des fins de R&D : deux industriels témoignent...

Maurice Bagot d'Arc
et Cécile Bultez
du groupe AFCROs-DM

En mars dernier, le groupe AFCROs-DM a organisé à Paris un atelier dédié aux investigations cliniques à finalité de R&D. A cette occasion, deux fabricants de dispositifs médicaux très innovants sont venus partager leur expérience dans ce domaine, comme nous le relatent deux experts de l'AFCROs.

Franck Zal est à l'origine de la mise au point du premier transporteur d'oxygène universel basé sur les propriétés de l'hémoglobine du ver marin arénicole.



Source : Nathalie Tiroit

Hemarina : un parcours réglementaire semé d'embûches...

Chercheur au CNRS à la station biologique de Roscoff, Franck Zal est à l'origine de la découverte et de la mise au point du premier transporteur d'oxygène universel, Hemo₂life, basé sur les propriétés de l'hémoglobine du ver marin arénicole. Ce produit concentré, fruit d'une évolution de 450 millions d'années, est utilisé pour l'oxygénation et la préservation des organes avant transplantation.

L'hémoglobine du ver marin arénicole est capable de fixer l'oxygène de l'air et a pu être caractérisée et extraite de manière standardisée.

Franck Zal a créé son entreprise Hemarina en 2007. Un site de production basée sur la fécondation *in vitro* des vers arénicoles, conforme aux BPL, a été développé à la Ferme Marine de Noirmoutier et approuvé par l'organisme certificateur (BSI) et par l'ANSM. Le processus d'extraction a fait l'objet de multiples brevets.

En parallèle, Franck Zal a dû relever un **défi réglementaire** considérable puisqu'il lui a fallu adapter le dossier de son produit depuis le PTA en 2007 jusqu'au MDR en 2022, en passant par la MDD en 2016. « Nous avons dû inventer les formulaires, les autorités n'étaient pas prêtes », nous a-t-il confié. Après des hésitations exprimées par les autorités au vu du mécanisme d'action, le produit a finalement été classé comme DM et a reçu une autorisation d'essai clinique d'organe à usage humain de la part de l'ANSM.

Franck Zal a rappelé le contexte historique avec, en 2012, 87 organismes notifiés (ON), contre seulement 35 en 2022, dont aucun en France. Le BSI était à l'époque le seul ON en mesure d'accompagner et de certifier un DM de classe III. « Les autorités n'étaient pas conscientes à l'époque qu'il s'agissait d'un élément de souveraineté nationale », résume le chercheur du CNRS.

Hemo₂life a obtenu le marquage CE du BSI (procédure « dedicated ») en octobre 2022 après avoir franchi les différentes étapes : revue de la documentation technique, revue microbiologique/stérilisation, revue de la substance animale, évaluation clinique). Il s'agissait du 1er DM de classe III certifié en Europe.

...mais une stratégie clinique finement pensée qui porte ses fruits

Après quelques modifications à la suite des essais pré-cliniques, le dispositif est ensuite resté iden-

Au cours du cycle de développement d'un dispositif médical (DM), il est parfois nécessaire de conduire des investigations cliniques pour tester le concept ou finaliser le produit. Ces investigations cliniques de R&D, qui participent au développement clinique du DM, contribuent également à la production de données pour son accès au marché et appellent une réflexion sur la stratégie et le développement de ce dispositif. C'était précisément l'objet de l'atelier organisé par le groupe AFCROs-DM et animé par Fabien Leclercq le 15 mars dernier, dans le cadre de la Journée de la Recherche Clinique. Lors de cet événement, qui a réuni près de 40 personnes, dont 50% d'industriels et 50% de CROs, les participants ont eu la chance d'assister aux présentations de deux entreprises qui ont toutes deux présenté leur parcours : Hemarina et Damae Medical.

DeviceMed INFO

Les besoins mondiaux sont immenses en matière de transporteurs d'oxygène pour la préservation des greffons, avec 350.000 patients en attente de greffe à l'échelle du globe dont pas moins de 26.000 en France.

tique tout au long des évaluations cliniques et a fait l'objet de deux études prospectives en transplantation rénale et d'une étude rétrospective afin de disposer de données de suivi patients après 4 ans. Le biais du chirurgien n'a pas été pris en compte car il est le même dans tous les centres chirurgicaux.

Hémarina a fait le choix fort de mener les études prospectives **en partenariat avec un centre hospitalier**, qui s'est porté promoteur et a obtenu un financement dans le cadre du Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC). En supportant une partie du financement, Hémarina était co-promoteur des études afin d'être co-propiétaire des données. Les études ont permis la formation au DM de milliers de personnes.

Développée en vue de l'investigation clinique, la **Brochure Investigateur** s'est révélée un document essentiel, car elle devait en particulier rapporter l'histoire du produit et celle des prototypes abandonnés.

Guidé par la revue exhaustive de la littérature, le **choix du critère d'efficacité** a lui aussi été déterminant, car il devait être accepté par l'ensemble de la communauté scientifique. C'est le DGF (Delayed Graft Function) ou incidence de retard de fonctionnement du greffon qui avait été retenu, car il permet la comparaison avec les résultats obtenus avec les machines de perfusion. Le choix du critère de(s)



Source : Afros

„Pour Hemo2life, le critère d'efficacité retenu devait convaincre toute la communauté scientifique.“

Maurice Bagot d'Arc du groupe AFCROs-DM

technique(s) déjà existante(s) garantit une meilleure acceptabilité par les « payeurs ».

La rédaction du « **Clinical Evaluation Report** » est aussi une étape cruciale qui rassemble les connaissances accumulées sur le produit depuis la phase initiale, ainsi que le PSUR pour en documenter la sécurité.

Enfin, la mise en place d'un SMQ dans le cadre de la norme ISO13085, menée en parallèle, a été difficile mais s'est révélée très structurante au bout du compte.

Où Hémarina en est-elle aujourd'hui ? Les études menées ont démontré une meilleure reprise de fonction de l'organe greffé et une meilleure survie



Source : Nathalie Tirot

Maxime Cazalas de Damae Medical a présenté le parcours R&D de son dispositif médical et les études cliniques associées.

des patients ayant reçu un organe conservé avec HEMO₂life.

Cet additif peut être ajouté à toutes les solutions de préservation d'organe en vue de greffes et permet le doublement du temps de conservation.

Un SCAC, conduit avec l'Agence de Biomédecine, est en cours sur 540 patients. Le dossier de demande de remboursement est également en cours d'élaboration avec une CRO.

La société développe d'autres produits en parallèle, notamment un transporteur d'oxygène thérapeutique universel.

Damae : une innovation de rupture en dermatologie

Le deuxième témoignage de l'atelier a été apporté par Maxime Cazalas, directeur clinique de Damae Medical. Fondée en septembre 2014, cette start-up française a développé une innovation de rupture dans le diagnostic du cancer de la peau. Il s'agit d'un appareil d'imagerie portable qui permet une visualisation 3D non invasive des tissus cutanés. Par un seul contact sur la peau, cet équipement fournit en temps réel des images très similaires aux images histologiques. L'appareil repose sur une

approche unique brevetée qui conjugue la tomographie par cohérence optique (TCO) avec la microscopie confocale. Cette technologie est appelée LC-OCT (TCO confocale à champ linéaire). La combinaison d'une résolution cellulaire à 1 micron et d'une profondeur à 0.4mm démarque clairement ce DM des produits concurrents.

Cette imagerie médicale non invasive permet, par sa précision, d'éviter la biopsie et de passer directement, si nécessaire, du diagnostic à l'exérèse en cas de suspicion d'une lésion maligne, qui sera de toute façon caractérisée par l'examen histologique de la pièce de résection. Un couplage avec l'Intelligence Artificielle (IA) va encore améliorer l'aide au diagnostic.

Une solution qui a évolué dans le temps

Le Deeplive a d'abord fait l'objet d'un marquage en classe I avec auto-certification en MDD dans le cadre du référentiel ISO mis en place en 2017, puis d'un passage en classe IIa en MDR. Le produit a été amélioré tous les ans. La revendication initiale était l'étude approfondie des pathologies pour la recherche, ce qui a permis la collection de données dans le diagnostic du cancer basocellulaire sans rien changer à la stratégie de prise en charge du patient. La base de données a également permis le développement d'une communauté d'utilisateurs avec utilisation progressive de l'IA, la validation de l'ergonomie du dispositif et la confirmation du potentiel de diagnostic sur le basocellulaire avec l'objectif initial de continuer avec le mélanome sous la pression des cliniciens.

Finalement, pour le mélanome, le choix d'un nouveau produit en imagerie 3D a été fait, avec le développement d'une pré-série, sans ergonomie idéale, mais rapidement disponible. Ce nouvel équipement a été développé avec un consortium euro-



Source : Euraxi Pharma

„La rédaction du rapport d'évaluation clinique du Deeplive a été complexe mais il a pu être certifié.“

Cécile Bultez du groupe AFRCOs-DM

péen (surtout allemand) ; il a bénéficié d'un financement européen dans sa phase d'industrialisation. Des démonstrations débutent actuellement avec la FDA avec mise en place d'une 1ère étude américaine.

La rédaction du « Clinical Evaluation Report » a été difficile. Elle a conduit à 50 non-conformités, qui ont finalement permis d'aboutir à la certification de ce DM.

De nouvelles études en cours pour de futures applications

Aujourd'hui Damae poursuit ses activités de R&D pour améliorer l'utilisation clinique du produit : visée, développement du matériel de training et travail d'industrialisation.

La base de données compte plus de 1000 lésions identifiées avec leur imagerie. L'objectif est maintenant de démontrer la valeur de ce nouvel outil diagnostique dans la modification du parcours de soin. En disposant des données suffisantes par rapport au gold standard, il pourra être envisagé une étude clinique randomisée.

Dans le même temps l'entreprise poursuit son activité de « market access », ainsi que l'évaluation du bénéfice médical et ou économique des DM numériques ou à base d'IA. Le business model retenu est celui de la tarification à l'acte.

DeviceMed

INFO

Le cancer de la peau est la forme de cancer la plus courante et celle qui connaît la plus forte croissance dans le monde. Il comporte deux catégories principales : le mélanome, la forme la plus mortelle et le carcinome, la forme la plus courante (20% des sujets en Europe). Une personne sur 5 de plus de 70 ans est un jour atteinte d'un carcinome basocellulaire. Les dermatologues passent beaucoup de temps dans la gestion des cancers peu invasifs alors qu'ils ne sont pas assez nombreux.

L'utilisation du dispositif au cours de l'exérèse chirurgicale dans le cadre de la chirurgie micrographique selon Mohs, est une prochaine étape. En associant une analyse microscopique et topographique de la totalité de la pièce d'excision, on obtient une réduction des marges d'exérèse tout en assurant une excision complète de la lésion. Une étude est en cours. Ce serait révolutionnaire, mais modifierait complètement la prise en charge du patient.

« De multiples utilisations sont envisageables pour le traitement d'autres cancers, mais à un moment donné, il faut savoir se limiter en R&D et passer au market access », conclut Maxime Cazalas.

eg

www.afcros.com