

UN CONSULTANT A VOTRE SERVICE :

VALIDATIONS DE PROCÉDÉS

AUDITS

DOSSIERS RÉGLEMENTAIRES

LOBBYING NORMATIF

FORMATION

Aurélien BIGNON  
Consultant  
PhD, Expert D.M.



Tel : +33 (0)6 79 82 08 22  
[a.bignon@biom-advice.com](mailto:a.bignon@biom-advice.com)  
[www.biom-advice.com](http://www.biom-advice.com)

## L'ÉVALUATION CLINIQUE des dispositifs médicaux : pourquoi est-elle un document-clé du dossier technique ?

*Note d'analyse réglementaire, Mars 2015*

Les évaluations cliniques des dispositifs médicaux (DM) sont encore trop souvent faites dans l'urgence, sous la pression des organismes notifiés, qui ne se contentent plus d'une vague revue de la littérature mais exigent une démarche scientifiquement valable, basée sur la méthodologie du MEDDEV 2.7.1 « Clinical evaluation: Guide for manufacturers and notified bodies » (12/2009).

Il est intéressant de se poser la question du moment idéal pour réaliser une telle évaluation, aussi bien pour les DM qui sont déjà sur le marché et qui n'ont pas encore fait l'objet d'une telle évaluation (faut-il la réaliser alors que l'usage du DM est maintenant bien établi ?) que pour les DM en cours de développement (à quel moment du processus de conception faut-il réaliser l'évaluation clinique ?).

### Que dit la directive 93/42/CE ?

La directive 93/42 relative aux dispositifs médicaux comporte depuis longtemps des exigences visées vis de l'évaluation clinique des dispositifs médicaux. La directive 2007/47 a précisé ces exigences en modifiant l'annexe X de la directive 93/42 :

- Les performances, les effets indésirables et le rapport bénéfice / risque doivent être fondés sur des données cliniques

- Cette évaluation clinique peut être basée sur des données de la littérature si l'équivalence avec le DM étudié est démontrée
- L'évaluation clinique peut enfin se baser sur des investigations cliniques

Enfin, l'annexe X de la directive 93/42 précise que :

- L'évaluation clinique doit figurer dans le dossier technique de marquage CE
- L'évaluation clinique et sa documentation doivent être mises à jour activement au moyen des données obtenues par la surveillance après mise sur le marché.

### Qu'est-ce que le MEDDEV 2.7.1 ?

Les MEDDEV sont des guides élaborés par les autorités compétentes, les organismes notifiés et les autres parties intéressées, qui définissent des approches communes de certains points de la directive 93/42. Le MEDDEV 2.7.1 de 2009 traite des évaluations cliniques.

### En quoi consiste la démarche d'évaluation clinique selon le MEDDEV 2.7.1 ?

La démarche décrite dans le MEDDEV 2.7.1 est une démarche d'étude des données cliniques relatives à un DM, permettant d'évaluer sa SÉCURITÉ et ses PERFORMANCES.

L'évaluation clinique doit être réalisée lors de la conception du DM et mise à jour périodiquement une fois le DM sur le marché. En effet, de nouvelles données sur la sécurité et les performances peuvent apparaître une fois le DM utilisé en conditions réelles.

C'est une démarche scientifique, car l'objectif est d'éviter la sélection des informations favorable et « l'oubli » des informations défavorables... Elle doit permettre un jugement objectif et doit pouvoir être vérifiée par un tiers (le MEDDEV 2.7.1 comporte une checklist à destination des organismes notifiés pour vérifier la conformité des évaluations cliniques).

Selon le MEDDEV :

- ⇒ Les bases de données utilisées doivent être des bases reconnues (PUBMED/MEDLINE par exemple. Pas Google...),
- ⇒ Les mots clé utilisés pour les recherches bibliographiques doivent être documentés,
- ⇒ Les critères de rejet de certaines données doivent être documentés,
- ⇒ Les données retenues et rejetées doivent toutes être documentées.
- ⇒ Les données retenues doivent être évaluées et hiérarchisées en fonction de leur pertinence et du degré de preuve qu'elles apportent, selon des critères prédéterminés (voir les critères de l'annexe D du MEDDEV dans le tableau 1 ; les critères de la Haute Autorité de Santé (HAS) peuvent également être utilisés en complément : voir le tableau 2). Pour les données bibliographiques, il n'est pas possible de ne lire que le résumé de l'article : l'article doit être analysé dans le détail pour évaluer sa pertinence et fera partie du dossier technique du DM.
- ⇒ L'évaluation doit être réalisée par une personne qualifiée (preuve à l'appui : CV, formation...).

Sutability Criteria	Description	Grading System	
Appropriate device	Were the data generated from the device in question?	D1	Actual device
		D2	Equivalent device
		D3	Other device
Appropriate device application	Was the device used for the same intended use (e.g., methods of deployment, application, etc.)?	A1	Same use
		A2	Minor deviation
		A3	Major deviation
Appropriate patient group	Where the data generated from a patient group that is representative of the intended treatment population e.g., age, sex, etc.) and clinical condition (i.e., disease, including state and severity)?	P1	Applicable
		P2	Limited
		P3	Different population
Acceptable report/data collation	Do the reports or collations of data contain sufficient information to be able to undertake a rational and objective assessment?	R1	High quality
		R2	Minor deficiencies
		R3	Insufficient information
Data Contribution Criteria	Description	Grading System	
Data source type	Was the design of the study appropriate?	T1	Yes
		T2	No
Outcome measures	Do the outcome measures reported reflect the intended performance of the device?	O1	Yes
		O2	No
Follow up	Is the duration of follow-up long enough to assess whether duration of treatment effects and identify complications?	F1	Yes
		F2	No
Statistical significance	Has a statistical analysis of the data been provided and is it appropriate?	S1	Yes
		S2	No
Clinical significance	Was the magnitude of the treatment effect observed clinically significant?	C1	Yes
		C2	No

**Tableau 1 :** Critères d'évaluation des données cliniques selon l'annexe D du MEDDEV 2.7.1

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)
<p style="text-align: center;"><b>Niveau 1</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Essais comparatifs randomisés de forte puissance.</li> <li>• Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés.</li> <li>• Analyse de décision basée sur des études bien menées.</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>Niveau 2</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Essais comparatifs randomisés de faible puissance.</li> <li>• Études comparatives non randomisées bien menées.</li> <li>• Études de cohorte.</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>Niveau 3</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Études cas-témoins.</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>Niveau 4</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Études comparatives comportant des biais importants.</li> <li>• Études rétrospectives.</li> <li>• Séries de cas.</li> </ul>

**Tableau 2 :** Critères de l'HAS pour l'évaluation des données bibliographies ("Élaboration de recommandations de bonne pratique – Méthode - Recommandations pour la pratique clinique", Dec. 2010)

Les données prises en comptes peuvent être principalement :

- Les études cliniques disponibles sur le DM étudié,
- Les études cliniques publiées sur un DM jugé équivalent (et dont l'équivalence est documentée : même destination, mêmes indications, mêmes caractéristiques techniques et biologiques),
- Les informations des bases de données de materiovigilance sur le DM étudié (s'il est déjà sur le marché),
- Les informations des bases de données de materiovigilance sur un DM jugé équivalent,
- Les informations des registres nationaux sur le DM étudié ou un DM jugé équivalent,
- Les guides et recommandations émis par des organisations reconnues (ce type de source est cependant souvent assez général et contient peu d'informations précises sur le DM étudié ou jugé équivalent).

L'évaluation clinique est un document clé du dossier technique car elle doit évaluer les risques résiduels après la mise en place des actions de maîtrise du risque et statuer sur le rapport bénéfice / risque du DM. Elle a donc un lien étroit avec la démarche de gestion du risque selon l'ISO 14971.

C'est également l'évaluation clinique qui va permettre de valider les indications (liées aux performances du DM) et effets indésirables (liés à la sécurité du DM) mentionnés dans la notice, l'étiquetage ou la documentation du DM.

L'évaluation clinique doit enfin conclure sur la nécessité de générer des données cliniques supplémentaires (par des investigations cliniques) s'il subsiste des questions non résolues.

### **Quand faut-il réaliser l'évaluation clinique pour des DM qui sont déjà sur le marché mais qui n'en n'ont pas ?**

Le plus tôt possible ! En effet, cette évaluation devant normalement faire partie du dossier technique, la plupart des organismes notifiés

l'exigent maintenant lors des renouvellements de marquage CE ou des audits de renouvellement. Elle peut également être demandée lors d'une inspection de l'autorité compétente.

### **Quand faut-il réaliser l'évaluation clinique pour des DM en cours de développement ?**

L'évaluation clinique est le document qui statue sur la nécessité ou non de lancer une investigation clinique. Les investigations cliniques ont un impact considérable sur les délais et coûts de développement du DM, donc la nécessité de les lancer devrait être connue le plus tôt possible dans le processus de développement. Cependant, l'évaluation clinique doit également valider les caractéristiques du DM et sa notice. Il faut donc que ces paramètres soient figés avant de démarrer l'évaluation clinique.

En pratique, une première étude bibliographique est souvent réalisée en début de conception pour faire un état de l'art et évaluer la probabilité que des investigations cliniques doivent être lancées. Cette première étude n'a pas besoin d'être conforme au MEDDEV 2.7.1 et peut être sous un format plus libre. L'étude MEDDEV 2.7.1 arrive plus tard dans le processus de conception, une fois les caractéristiques du produit figées, la première évaluation des risques réalisée et les indications et effets indésirables documentés.

Pour résumer, l'évaluation clinique est faite en phase de validation de conception ou peu avant cette phase. Si des investigations cliniques doivent être lancées, l'évaluation clinique doit être réalisée avant de mettre en place le protocole de l'étude afin de bien définir les problématiques auxquelles doit répondre l'investigation clinique et les critères d'évaluation. Elle doit ensuite être mise à jour après la réalisation de l'étude pour intégrer les résultats dans l'évaluation globale. Dans tous les cas, l'évaluation clinique doit faire partie du dossier technique soumis à l'organisme notifié.

## Faut-il attendre l'arrivée du nouveau règlement ?

NON. L'évaluation clinique est déjà une exigence de la réglementation actuelle qui sera maintenue dans le prochain règlement, voire renforcée.

Pour les dispositifs médicaux de classe III, la directive précise que « des investigations cliniques doivent être réalisées, sauf si le recours aux données cliniques existantes peut être justifié ». L'ajout de ce paragraphe en 2007 indiquait déjà clairement la volonté du législateur européen de pousser les fabricants à réaliser des investigations cliniques sur les DM de classe III. Cette volonté sera sans doute renforcée dans le prochain règlement.

Il faut porter une attention particulière aux DM qui risquent de passer en classe III avec le nouveau règlement. Il est par exemple prévu que la règle 8 soit modifiée pour les DM résorbables. Dans la directive actuelle, leur classement en IIb ou III dépend de la destination du DM, définie par le fabricant : si le DM est « destiné » à être absorbé en totalité ou en grande partie alors il est en classe III. S'il ne l'est pas, il est en classe IIb. Cette situation un peu floue va sans doute être corrigée dans le prochain règlement avec une règle 8 qui se basera seulement sur le fait que le DM soit absorbé en totalité ou en grande partie, que cela soit prévu dans la destination du DM ou non.

## Quelle doit être la périodicité de mise à jour ?

Il n'existe pas de guide pour la périodicité de mise à jour des dossiers d'évaluation clinique, mais il est recommandé qu'elle soit définie par le fabricant. La périodicité choisie peut tenir compte des deux réflexions suivantes :

- 1) Concernant les données sur la sécurité du DM : Elles sont principalement issues des données de matériovigilance qui doivent être collectées en temps réel pour permettre la mise en place d'actions rapides en cas de problème => je conseille de définir une périodicité pour l'analyse des tendances, par exemple tous les ans.
- 2) Concernant les données de performance : la génération de nouvelles données est souvent plus lente et il ne sert à rien de refaire une analyse chaque année car il y a peu de chances que les technologies ou les pratiques évoluent fortement sur une telle période => je conseille de formaliser une revue complète du dossier sur une période plus longue, par exemple de 3 ou 5 ans.

La périodicité peut cependant dépendre du type de DM, de la maturité de la technologie ou des pratiques, des données trouvées lors de l'évaluation clinique initiale et du plan de collecte de données supplémentaires le cas échéant.

### **BioM ADVICE peut réaliser vos dossiers d'évaluation clinique.**

Ce dossier, établi à partir des données de la littérature et des données dont vous disposez, est une brique indispensable de votre dossier technique.

**Contact :** Aurélien BIGNON  
Tel : +33 (0)6 79 82 08 22  
[a.bignon@biom-advice.com](mailto:a.bignon@biom-advice.com)

### Références :

- (1) Directive 93/42/CE consolidée, relative aux dispositifs médicaux :  
<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1993L0042:20071011:EN:PDF%20>
- (2) MEDDEV 2.7.1 : « Clinical evaluation: Guide for manufacturers and notified bodies »  
[http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/meddev/2\\_7\\_1rev\\_3\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/meddev/2_7_1rev_3_en.pdf)
- (3) MEDDEV 2.12.2 : « Post Market Clinical Follow-up studies »  
[http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/meddev/2\\_12\\_2\\_ol\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/meddev/2_12_2_ol_en.pdf)