

UN CONSULTANT A VOTRE SERVICE :

VALIDATIONS DE PROCÉDÉS

AUDITS

DOSSIERS RÉGLEMENTAIRES

LOBBYING NORMATIF

FORMATION

Évaluation clinique des dispositifs médicaux : étude bibliographique et/ou investigation clinique ?

Note d'analyse réglementaire, Janvier 2014

Vous l'avez sans doute déjà ressenti par les retours de vos organismes notifiés : les exigences en termes d'évaluation clinique pour les dispositifs médicaux (DM) augmentent.

Dans ce contexte, les études bibliographiques sont-elles encore utiles ? Faut-il lancer des essais cliniques ? Quel type d'étude faut-il lancer ? Faut-il attendre le nouveau règlement CE ? Cette note d'analyse réglementaire tente de vous donner quelques réponses.

D'abord quelques définitions...

Deux expressions sont utilisées dans la réglementation sur les évaluations cliniques.

L'expression « évaluation clinique » utilisée dans la directive 93/42 regroupe les activités d'évaluation de l'ensemble des données cliniques disponibles (investigations cliniques sur le produit concerné, données de matériovigilance, données de la littérature sur le produit ou un produit équivalent...).

L'expression « investigation clinique » désigne un essai chez l'homme et fera donc partie intégrante de l'évaluation clinique.

Que dit la directive 93/42/CE ?

La directive 93/42 relative aux dispositifs médicaux comporte depuis longtemps des exigences visées à l'évaluation clinique des dispositifs médicaux. Il y a 6 ans, 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

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. En pratique, le recours aux données de la littérature reste aujourd'hui le cas le plus fréquent.

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.

Ces deux démarches, bien distinctes mais qui doivent être liées entre elles, sont explicitées dans deux guides :

- MEDDEV 2.7.1 « Clinical evaluation: Guide for manufacturers and notified bodies » (12/2009)
- MEDDEV 2.12.2 « Post Market Clinical Follow-up studies » (01/2012)

Aurélien BIGNON
Consultant
PhD, Expert D.M.



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

Quel vont être les impacts du règlement et de la recommandation de la commission européenne publiés en Septembre 2013 ?

En septembre 2013, deux textes européens importants ont été publiés :

- Règlement 920/2013 du 24/09/2013, d'ors et déjà applicable, sur « la désignation et la supervision des organismes notifiés selon les directives 90/385/CEE et 93/42/CEE »
- Recommandation du 24/09/2013 sur les « audits et les évaluations réalisés par les organismes notifiés dans le domaine des dispositifs médicaux »

Ces deux textes sont clairement influencés par le scandale PIP. Le règlement va modifier profondément les modalités de désignation et de surveillance des organismes notifiés (ON) et accroître la pression sur ces organismes. Pas de rapport avec les évaluations cliniques me direz-vous... Certes, mais cette pression supplémentaire sur les ON va se traduire par des exigences durcies vis-à-vis des fabricants de DM.

Cela est d'ailleurs confirmé par la recommandation du 24/09/2013, qui demande aux organismes de réaliser des audits inopinés en plus des audits planifiés, au moins une fois tous les 3 ans (à noter que les sous-traitants et fournisseurs peuvent également être audités). L'évaluation des procédures d'évaluation clinique et de suivi clinique après commercialisation fait partie des recommandations pour l'évaluation du système qualité.

Même si ces deux textes n'ont pas pour objectif de modifier les modalités d'évaluation clinique des DM, le durcissement qu'ils induisent va rendre plus difficile toute interprétation « souple » du texte de la directive 93/42.

Que dit le projet de nouveau règlement sur les Dispositifs Médicaux ?

Le projet de règlement européen devant remplacer la directive 93/42 insiste encore sur l'évaluation clinique des DM. Même si les exigences ne sont pas fondamentalement différentes de celles de la directive 93/42, le texte insiste sur les évaluations cliniques. Comme le montre le tableau ci-dessous, un chapitre entier est consacré à l'évaluation et aux investigations cliniques.

Concernant les DM de classe III, en plus des exigences de la directive 93/42, le projet de règlement précise à l'annexe XIII, paragraphe 5, que « La démonstration de l'équivalence [...] n'est en général pas considérée comme une justification suffisante » de ne pas réaliser d'investigations cliniques. Cela confirme encore la volonté du législateur d'imposer des investigations cliniques pour les DM de classe III.

Ce projet est en cours d'élaboration et il n'est pas encore sûr qu'il soit adopté avant la date butoir de mars 2014, date à laquelle le projet repartirait sans doute à la case départ en raison des élections européennes. Quoi qu'il en soit, l'esprit du texte est conforme aux tendances déjà observées. Il faut donc se préparer à renforcer l'évaluation clinique pré et post-marquage CE des DM.

DIRECTIVE 93/42	PROJET DE RÈGLEMENT
Article 1 : définitions (x2) Article 15 : investigations cliniques Annexe I : « la démonstration de la conformité [...] passe par une éval. Clin. » Annexe VIII : Déclaration Annexe X : Évaluation clinique	Article 1 : définitions (x9) Article 4 : « La déclaration de conformité [...] passe par une évaluation clinique » Article 26 : Résumé des performances cliniques Chapitre VI : Évaluation et investigation clinique, art. 49 à 60 Annexe XIII : Évaluation clinique et suivi clinique après commercialisation Annexe XIV : Investigations cliniques

Comparaison des paragraphes sur l'évaluation clinique dans la directive 93/42 et dans le projet de règlement européen sur les DM

Quel type d'étude faut-il lancer ?

Les évaluations cliniques bibliographiques sont-elles toujours utiles ? La réponse est clairement OUI. L'étude des données cliniques présentes dans la littérature doit faire partie du processus de conception du produit. Cette évaluation bibliographique :

- doit faire partie du dossier technique de marquage CE,
- doit être réalisée selon la méthodologie du MEDDEV 2.7.1
- par une personne qualifiée,
- doit être alimentée et doit alimenter l'analyse des risques,
- doit valider le rapport bénéfice / risques
- doit valider les indications et effets secondaires mentionnés dans la notice.

L'évaluation clinique bibliographique est indispensable lorsqu'il n'y a pas d'investigations cliniques, elle est nécessaire pour préparer le plan de suivi après mise sur le marché et pour préparer des investigations cliniques.

Faut-il lancer des investigations cliniques pré-marquage CE pour les DM de classe III ? Difficile de répondre aujourd'hui à cette question tant cela dépend du DM, mais aussi de l'interprétation des textes par les organismes notifiés et leurs auditeurs. Une chose est sûre, si des investigations cliniques ne sont pas lancées, la justification doit être argumentée. En particulier, l'équivalence avec les produits auxquels nous nous comparons dans l'évaluation clinique bibliographique doit être irréprochable. Le produit de classe III ne doit donc pas être innovant car il sera dans ce cas très difficile de justifier de ne pas réaliser d'investigations cliniques.

Il faut élaborer un plan de suivi après commercialisation qui permette de collecter activement des données sur la sécurité et les

performances du produit. Ce plan doit faire partie du dossier technique de marquage CE. Après marquage CE, le suivi des données de matériovigilance ne suffit pas. Il faut collecter de manière effective des données cliniques prouvant que les performances sont atteintes. Ces données seront demandées lors du renouvellement de marquage CE, voir plus tôt lors d'audits planifiés ou inopinés de votre organisme notifié.

Quel type d'étude lancer ? Tout le monde connaît la difficulté pratique et méthodologie de réaliser des investigations cliniques sur les DM. Un guide vient d'être publié par l'HAS (9), qui reconnaît ces difficultés et propose des méthodes adaptées aux DM. Le MEDDEV 2.7.4 fournit également des informations méthodologiques pour réaliser les investigations cliniques.

Les méthodes de référence en double aveugle ne sont généralement pas applicables aux DM. Il faudra faire le choix entre des études prospectives, souvent réalisées sur un échantillon relativement réduit de patients et de centres (quid de la représentativité de l'utilisation à échelle réelle ?) ou des études rétrospectives qui incluent un nombre souvent plus important de patients et de centres, mais qui sont souvent critiquable d'un point de vue purement méthodologique. Les études contrôlées prospectives sont souvent plus adaptées aux études pré-marquage CE ou réalisées dans le but de justifier du service médical rendu (SMR) pour obtenir le remboursement. Les études rétrospectives sont souvent assez adaptées au suivi post-marketing, pour évaluer l'utilisation du DM à échelle réelle. Pour les études rétrospectives, il peut être stratégique de commercialiser le DM dans des pays disposant de registres nationaux car de tels registres facilitent grandement la collecte des données cliniques et permet d'obtenir de telles données à moindre frais.

CONCLUSION

BioM ADVICE peut vous aider à réaliser vos dossiers d'évaluation clinique. Ce dossier, réalisé à partir des données de la littérature et des données dont vous disposez, est le minimum requis pour déposer ou renouveler un dossier de marquage CE.

Compte tenu du durcissement de la réglementation, surtout pour les DM de classe III, il devient de plus en plus difficile de ne baser l'évaluation de vos DM en pré ou post-marquage CE que sur les données de la littérature. Il est important que tous les fabricants de DM de classe III envisagent désormais sérieusement des moyens pour recueillir des données cliniques démontrant la sécurité et les performances de leurs Dispositifs Médicaux.

Références :

- (1) Directive 93/42/CE consolidée, relative aux dispositifs médicaux :
<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1993L0042:20071011:fr:PDF>
- (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
- (3) MEDDEV 2.7.4 : « Guidelines on Clinical investigations: a guide for manufacturers and notified bodies »
http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/meddev/2_7_4_en.pdf
- (4) 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
- (5) COMMISSION IMPLEMENTING REGULATION (EU) No 920/2013 of 24 September 2013 on the designation and the supervision of notified bodies under Council Directive 90/385/EEC on active implantable medical devices and Council Directive 93/42/EEC on medical devices
<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:253:0008:0019:EN:PDF>
- (6) RECOMMANDATION DE LA COMMISSION du 24 septembre 2013 relative aux audits et évaluations réalisés par les organismes notifiés dans le domaine des dispositifs médicaux
<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:253:0027:0035:FR:PDF>
- (7) Proposition de RÈGLEMENT DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL relatif aux dispositifs médicaux, et modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) n° 178/2002 et le règlement (CE) n° 1223/2009
http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/revision_docs/proposal_2012_542_fr.pdf
- (8) Note d'analyse réglementaire BioM ADVICE Aout 2013) : Le projet de règlement européen sur les Dispositifs Médicaux : Analyse des principales évolutions
<http://biom-advice.com/resources/2013-08+Nouveau+r%C3%A9glement+europ%C3%A9en+sur+les+DM.pdf>
- (9) Guide méthodologique HAS (4 Oct 2013) : Choix méthodologiques pour le développement clinique des dispositifs médicaux
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-11/guide_methodologique_pour_le_developpement_clinique_des_dispositifs_medicaux.pdf