



ADD S

ADVANCED DRUG AND DEVICE SERVICES

*Evaluation clinique des dispositifs médicaux*

## *De quoi parle t'on?*

### 1) Qu'est-ce qu'un dispositif médical

- directive européenne 93/42/CEE ; « tout instrument, appareil, équipement, matière ou autre article, utilisé seul ou en association, y compris le logiciel nécessaire pour le bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins :
  - ✓ de diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement ou d'atténuation d'une maladie,
  - ✓ de diagnostic, de contrôle, de traitement, d'atténuation ou de compensation d'une blessure ou d'un handicap,
  - ✓ d'étude ou de remplacement ou modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique,
  - ✓ de maîtrise de la conception,
  - ✓ et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens;  
.... »

## *Classification européenne des Dispositifs Médicaux*

- 1) Les dispositifs médicaux sont répartis entre quatre classes (I, IIa, IIb et III) correspondant à des niveaux de risques croissants

Classe I	Risque potentiel faible (instruments chirurgicaux réutilisables, dispositifs médicaux non invasifs, dispositifs médicaux invasifs à usage temporaire)
Classe IIa	Risque potentiel modéré (dispositifs médicaux invasifs à court terme, dispositifs médicaux invasifs de type chirurgical à usage unique)
Classe IIb	Risque potentiel élevé (dispositifs médicaux implantables long terme)
Classe III	Risque potentiel critique (dispositifs médicaux implantables long terme en contact avec le cœur, le système circulatoire central ou le système nerveux central, dispositifs médicaux implantables résorbables, implants mammaires, implants articulaires de hanche, de genou et d'épaule ...)

# Réglementation

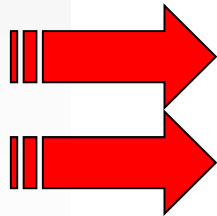
- 1) Principales directives européennes
  - directive 2007/47/CE, du 5 septembre 2007, en vue du rapprochement des législations des États membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs (DMIA), applicable dans chacun des états membres depuis le 21 mars 2010
  - Directive- 90/385/CEE relative aux DMIA modifiée par la directive 2007/47/CE.
  - Directive 93/42/CEE contient les exigences essentielles en matière de sécurité, de santé, d'environnement et de protection du consommateur, directive modifiée par la directive 2007/47/CE.
  - Directive 98/79/CE relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro.
  - Directive 2000/70/CE modifiant la Directive 93/42/CE en ce qui concerne les dispositifs médicaux incorporant des dérivés stables du sang humain ou du plasma humain (invoquée sous le nom de directive du sang humain).
  - Directive 2003/32/CE relative dispositifs médicaux fabriqués à partir de tissus d'origine animale
  - Directive 2005/50/CE modifiant le Directive 93/42/CEE sur la reclassification des prothèses articulaires de la hanche, du genou et de l'épaule
  
- 2) La norme ISO 14155: 2011 « Investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains -- Bonnes pratiques cliniques » permet d'assurer la présomption de la conformité avec les directives.

# Le Marquage CE

## Passage DMI Class III

### Evaluation clinique

- Directive 93/42 :
  - La dernière EE renvoyait à l'annexe X si données cliniques nécessaires
- Directive 2007/47 :
  - Une nouvelle EE : évaluation clinique obligatoire selon annexe X
  - Une nouvelle annexe X :
    - Évaluation pré-CE :
      - Par analyse critique de la littérature si équivalence entre DM démontrée
      - Et/ou par essai clinique, obligatoire pour implants et DM de classe III, sauf justification
    - Suivi clinique post-CE sauf justification



# Réglementation

- 1) Les données cliniques sont obligatoires afin d'obtenir la certification CE par un organisme notifié.
- 2) Au contraire du médicament, il n'existe pas à proprement parlé de directive encadrant les essais cliniques portant sur les dispositifs médicaux.
- 3) Néanmoins, lors de la transposition de la Directive 2007/47/CE certains états ont inclus dans leur loi nationale, les essais cliniques portant sur les dispositifs médicaux
  - France: Loi de la recherche biomédicale portant à fois sur les médicaments et sur les dispositifs médicaux
  - Italie: Règlementation des essais cliniques propre aux dispositifs médicaux

## *Impact de la directive 2007/47/CE*

- 1) Il faut insister sur le renforcement de la nécessité d'apporter des données cliniques. C'est le sens de l'exigence essentielle 6 bis de l'annexe I de cette directive.
- 2) L'essai clinique est la règle pour les implants et dispositifs de classe III, sauf à justifier de pouvoir y déroger. Il s'agit donc d'un renversement de la charge de la preuve, le chapitre clinique devant désormais être systématiquement documenté dans tout dossier de marquage CE d'un DM.
- 3) L'évaluation clinique du marquage CE vise à justifier la revendication d'utilisation médicale en termes de rapport bénéfice/risque.
- 4) Afin de gagner du temps et d'optimiser les conditions de mise à disposition du DM, il nous semble essentiel d'intégrer dès le départ des éléments qui permettront de démontrer le bénéfice clinique du dispositif ainsi que la place de ce dernier dans la stratégie thérapeutique.

5. Etudes post-inscription à la demande de la HAS, CEPS, DGS (inscription du dispositif sur la liste des produits et prestations remboursables (LPPR)
  - Objectif: collecter des informations complémentaires dans le cadre de la gestion active du panier de biens et services remboursés en vue de réévaluations.
  - Comité scientifique pluridisciplinaire et indépendant
  - Evaluation par la Commission nationale d'évaluation des DM et Technologies de Santé (CNEDiMTS) + Groupe « Intérêt de Santé Publique et Etudes Post-Inscription (ISPEP)
  
6. Accord cadre signé avec le CEPS (Comité Economique des Produits de Santé) le 16 Décembre 2011.



# ACCORD CADRE 2011

## Interlocuteurs

Comité Economique des Produits de Santé (CEPS)  
Gilles JOHANET, président  
André TANTI Vice-président du CEPS

- **AFIDEO** (Association des Fabricants Importateurs Distributeurs Européens d'implants Orthopédiques et traumatologiques)
- **AOF** (Association des Optométristes de France)
- **CSNO** (Chambre Syndicale Nationale des Orthésistes)
- **CSNPO** (Chambre Syndicale Nationale de Podo-Orthésistes)
- **EFS** (établissement Français du Sang)
- **FNOF** (Fédération Nationale des Opticiens de France)
- **GIFO** (Groupement des Industriels et Fabricants de l'Optique)
- **SIDOL** (Syndicat des Importateurs et Distributeurs en Optique-Lunetterie)
- **SNFDO** (Syndicat National des Fabricants et Distributeurs en Ophtalmologie)
- **SNITEM** (Syndicat National des Industriel)
- **SNOF** (Syndicat National des Orthopédistes, Orthésistes et Podologues)
- **SYFFOC** (Syndicat des Fabricants et Fournisseurs d'Optique de Contact)
- **SYNAM** (Syndicat des Centres d'Audition Mutualistes)
- **SYNOM** (Syndicat National des Centres d'Optique Mutualistes)
- **SYNOPE** (Syndicat des Opticiens sous Enseigne)
- **UDO** (Union Des Opticiens)
- **UDOF** (Union nationale des Ocularistes Français)
- **UNSAF** (Syndicat National des Audioprothésistes)
- **UPODEF** (Union des Podo-Orthésistes de France)

# POINTS CLEFS ACCORD CADRE 2011

## Chapitre 1 : Les échanges d'information

## Chapitre 2 : Les études post inscription

**Article 10 : La mise en œuvre des études pour les produits faisant l'objet d'une inscription en nom de marque ou nom commercial**

L'initiative peut émaner de la CNEDiMTS

### **Article 17 : Le rendu des études**

Les résultats des études conventionnelles, y compris les résultats intermédiaires quand la convention le prévoit, sont remis au comité et à la CNEDiMTS.

*Les pénalités prévues par le troisième alinéa du II de l'article L 165-3 du code de la sécurité sociale en cas de non réalisation des études dans les délais convenus dans la convention*

## Chapitre 2 : Les études post inscription

### **Article 11 : La mise en œuvre des études pour les produits faisant l'objet d'un renouvellement d'inscription en nom de marque ou nom commercial**

Lors du renouvellement de l'inscription d'un produit en nom de marque ou nom commercial, une étude peut être demandée si la CNEDiMETS ou le comité estiment que le produit nécessite un suivi particulier ou que l'étude réalisée ou demandée pendant la phase précédente d'inscription a besoin d'être poursuivie ou complétée.

### **Article 14 : La prise en compte des données liées à une décision de suppression d'une inscription sous description générique et de son remplacement par des inscriptions en nom de marque ou nom commercial**

Lorsqu'il apparaît qu'une inscription sous description générique n'est plus appropriée, un avis de projet de suppression de la description générique est publié. Il indique que les entreprises concernées doivent présenter un dossier d'inscription en nom de marque ou nom commercial.

Le délai laissé aux entreprises pour déposer leur dossier d'inscription en nom de marque ou nom commercial, accompagné des données existantes, est fixé dans l'avis de projet. Il est d'au moins 90 jours. En cas de non dépôt de dossier, une procédure de radiation de l'inscription sous description générique est entamée dans le mois suivant.

# *Pourquoi réaliser des essais cliniques?*

## 1) En raison de la réglementation

- les directives sur les dispositifs listent les éléments essentiels requis pour l'évaluation d'un dossier par l'autorité compétente
  - L'autorité compétente a un délai de 60 jours pour revoir le contenu d'un dossier de notification d'un essai clinique pour les dispositifs présentant un niveau de risque élevé:
  - dispositifs de classe III
  - dispositifs implantables actifs (DMIA)
  - dispositifs invasifs à long terme, classe IIa ou lib
  - Chaque état est libre de transposer la directive dans sa législation interne, de nombreuses disparités subsistent.

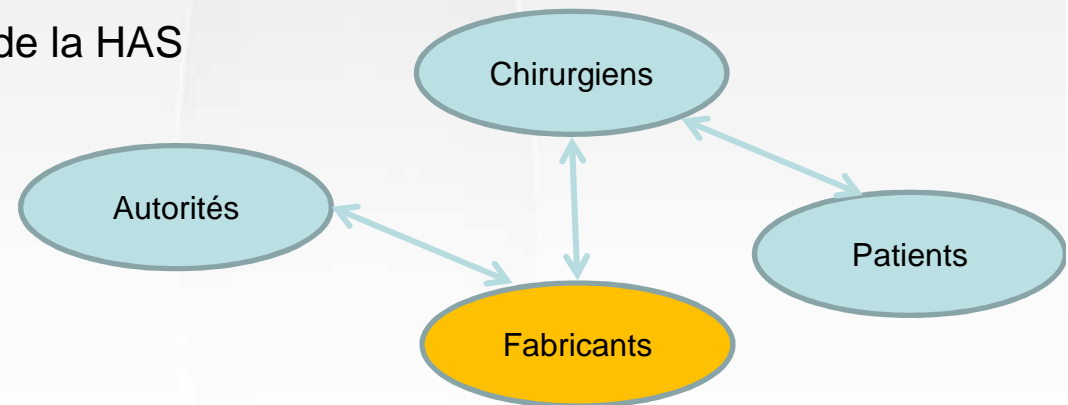
# *Pourquoi réaliser des essais cliniques ?*

- 2) En raison de principes éthiques
  - Intérêt du dispositif médical sur un plan clinique?
  - Supériorité de ce dispositif par rapport à d'autres approches thérapeutique sur le plan clinique en prenant en compte les contraintes et la tolérance du DM
  - Notion de bénéfice individuel à risque minimisé.
  - Notion de transposabilité des résultats des essais à la pratique courante
  
- 3) Raisons économiques,
  - Intérêts médico-économiques de santé publique et impacts sur l'organisation des soins et dans la société.
  
- 4) En raison de prévention de possibles risques médiatiques et juridiques
  - Le fabricant que je suis à t'il pris toutes les mesures nécessaires pour bien connaitre son produit dans les conditions d'utilisation?
  - Puis-je identifier certains risques d'utilisation et les prévenir?

# Le cas particulier des registres

## 1. Raison d'être

- Ils ont un intérêt dans le cadre de l'obligation des échanges d'information prévu à l'accord cadre 2011
- Un registre peut de donner une image épidémiologique intéressante de la prise en charge en France d'une catégorie de patients donnée et de son évaluation dans le temps.
  - A condition qu'il soit bien défini et exhaustif
- Un registre n'est pas une étude clinique!
- Faillite des registres français actuels en orthopédie.
- Demande de la SOFCOT
- Initiative de la SOFCOT auprès de la HAS
- Intérêt des études de cohortes



# Recevabilité des études qui sont menées

- 1) Se poser les bonnes questions, celles demandées par les requérants?
  - Qu'évalue t'on?
    - Le dispositif médical ou
    - le couple dispositif et opérateur? Importance de caractériser les centres
  - Pertinence des critères d'évaluation ?
    - Valeur clinique ou scientifique?
    - Prise en compte des éléments intercurrents (ex: opérateurs)
    - Validation des outils de mesure
  - Pertinence des critères de sélection et non sélection?
    - Population hyper restreinte ou large / cible du produit
    - Population existante en réalité
  - Nombre de patients à prévoir
    - Précision attendue: puissance de l'essai!
    - Prise en compte des perdus de vue (lié: produit, protocole, environnement)
    - Prévoir s'il y a lieu des analyses en sous-groupes
  - Biais de sélection et d'évaluation, ...
    - Intérêt du tirage au sort
    - Privilégier toujours une méthodologie en aveugle lorsqu'elle est possible

## Recevabilité des études qui sont menées

### 1) Approches méthodologiques

- **Etude randomisée** : tirage au sort aléatoire de l'attribution des dispositifs à l'étude
- **Etude en double aveugle** : non connaissance par le patient et le médecin évaluateur du dispositif à l'étude
- **Etude en simple aveugle**: non connaissance par le patient ou le médecin évaluateur du dispositif à l'étude
- **Etude en ouvert**: patient et médecin connaissent le dispositif à l'étude
- **Etude cas témoin**: type études observationnelle rétrospective peu onéreuses, informative, mais faible niveau de preuve car nombreux biais.
- **Etude en cross-over**: rare avec le DM, risque de biais d'ordre et carry-over effect
- **Etude de cohorte** : suivi d'un ou de plusieurs groupes de sujets au cours du temps définis à partir de caractéristiques communes en comparaison avec une population témoin. (suivi des fumeurs versus non fumeurs). Utilisé surtout en **épidémiologie**
- **Registre**: recueil continu et exhaustif de données individuelles intéressant un ou plusieurs événements de santé dans une population géographiquement définie par une équipe ayant les compétences appropriées». Utilisé surtout en **épidémiologie**
- **Modélisation**: Simulation mathématique d'une hypothèse, lorsque l'étude clinique est impossible. Niveau de preuve discutable mais parfois, on a que cela!
- ...



# Conclusion

- 1) L'essai clinique du DM
  - Données cliniques obligatoires pour la certification CE.
  - Les études cliniques se poursuivent au-delà de l'obtention du marquage CE (études post-inscription)
  - Les exigences sont les même que pour les essais cliniques avec le médicament.
  - Les registres ne sont pas des études cliniques
  - La spécificité du DM justifie souvent l'abandon de certaines approches et Il faut argumenter de manière documentée sur les raisons amenant à renoncer à certaines approches méthodologiques:
    - Engagement des industriels à fournir des études cliniques
    - Intégrer dès le départ des éléments qui permettront de démontrer le bénéfice clinique
    - Peut-on concilier objectif réglementaire et objectifs marketing?
  
- 2) Faut-il anticiper ou suivre les exigences des autorités?
  - Approche stratégique dont la réponse appartient à chaque fabricant.

*Merci*



**Docteur Michel LEVY**

**Advanced Drug and Device Services**

56, Quai Alphonse le Gallo

92153 Boulogne-Billancourt Cedex

Tel: 01,46,99,63,00

[www.adds.com](http://www.adds.com)

[mlevy@adds.com](mailto:mlevy@adds.com)

Prestataire spécialisé en recherche  
clinique depuis 17 ans

au cœur de l'actualité