

# 2008–2018 : L'évaluation clinique devient enfin une évidence !

Rachel Hardy,  
Christophe Clément,  
Christophe Grenot et  
Fabien Leclercq  
du groupe de travail  
AFCROs-DM

Fin 2007, notre industrie a vécu un virage important sous l'impulsion des autorités de santé, avec la publication de la directive 2007/47/CEE qui remettait l'évaluation clinique au cœur de l'évaluation du dispositif médical. D'autres évolutions ont suivi. L'AFCROs nous explique ce cheminement.



Source : AFCROs

Rachel Hardy

Jusqu'en 2007, l'évaluation clinique se limitait la plupart du temps aux dispositifs médicaux innovants. Pour les dispositifs « connus », les acteurs du domaine estimaient en effet qu'il s'agissait de technologies éprouvées et qu'il n'y avait pas besoin de les démontrer à nouveau. A la fin 2007, la directive européenne 2007/47/CEE modifie les directives existantes sur les dispositifs médicaux 93/42/CEE, et médicaux implantables actifs 90/385/CEE en renforçant la nécessité pour les fabricants d'apporter des données cliniques et en remettant le patient et les utilisateurs au cœur des attentions.

## La directive 2007/47/CEE, un premier tournant pour l'évaluation clinique ?

Cette directive a introduit la définition des données cliniques, l'exigence essentielle d'une évaluation clinique, le recours à la littérature conditionné à la démonstration de l'équivalence.

Elle a également intégré la nécessité, concernant les dispositifs les plus à risque (classe III et implantables actifs), de générer des données par l'investigation clinique et de mettre en place un suivi clinique après mise sur le marché ou de justification d'absence selon la décision du fabricant.

Enfin, elle a initié le concept de l'évaluation clinique comme étant un processus continu, à mettre à jour tout au long de la vie du dispositif.

Aujourd'hui l'évaluation clinique est définie comme un processus systématique et planifié visant à produire, collecter, analyser et évaluer en continu les données cliniques relatives à un dispositif afin de vérifier sa sécurité et ses performances, y compris ses bénéfices cliniques, lorsqu'il est utilisé conformément à la destination prévue par le fabricant.

## Le MEDDEV 2.7/1 : une nécessité

Les MEDDEV sont des guides écrits par la Commission Européenne à destination des fabricants, des organismes notifiés et des autorités compétentes des états membres, pour expliciter les directives 93/42/CEE, 90/835/CEE, et 98/79/CE et assurer l'uniformité de leur application.

Le document MEDDEV 2.7/1 concerne l'évaluation clinique. Il n'a pas été créé à la parution de la directive 2007/47/CEE, néanmoins, il a pris tout son sens à partir du moment où légalement et clairement, l'évaluation clinique a été imposée comme une exigence.

Au cours de cette décennie, ce document a fait l'objet de 2 révisions. En particulier, la dernière révision (la rev.4) en juin 2016 a mis l'accent sur la démonstration d'équivalence. Avec une mise au point majeure : on ne peut pas être équivalent en partie à plusieurs dispositifs ; les différences n'ayant pas d'impact sur l'équivalence est une notion limitée et une similarité de comportement n'en fait pas une équivalence de dispositif.

La valeur ajoutée de la « rev.4 » est de guider le fabricant à replacer le dispositif médical dans le contexte de l'état de l'art actuel, en rapportant les solutions similaires ou alternatives. L'objectif est de démontrer que le bénéfice clinique est au moins équivalent, voire supérieur, aux solutions du marché.

L'autre prise de conscience insufflée dans la « rev.4 » est que, sans validité scientifique, les données n'ont aucune valeur. Les données relevées issues de la littérature et d'investigations cliniques doivent être cohérentes avec l'usage revendiqué du dispositif, et le nombre de cas évalués doit être statistiquement justifié.

## Le règlement (UE) 2017/745 - quoi de neuf pour l'évaluation clinique ?

Le règlement (UE) 2017/745, relatif aux dispositifs médicaux a intégré un grand nombre des dispositions développées dans le guide MEDDEV. Pour l'expression des performances et bénéfices cliniques attendus, un nouvel éclairage est apporté ; il est demandé de les qualifier et les quantifier au moyen de paramètres pertinents et précis.

Concernant l'équivalence, la méthodologie d'équivalence est intégrée dans le texte et une limite supplémentaire à son utilisation est ajoutée pour les dispositifs implantables et de classe III. Ceci aura pour conséquence de limiter son application à quelque rares cas et induira la nécessité quasi systématique de recourir à des investigations cliniques, sauf pour les dispositifs de technologies éprouvées listées dans le règlement, qui en sont exemptés.

Avec le règlement, une nouvelle sémantique, de nouvelles notions ont fait leur apparition et ont enrichi la mécanique du processus de l'évaluation clinique :

- SCAC (Suivi Clinique Après Commercialisation),
- PSUR (rapport périodique actualisé de sécurité),
- résumé des caractéristiques de sécurité et des performances cliniques.



Source : AFCROs

Christophe Clément



Source : AFCROs

Christophe Grenot



Source : EvamedFeel free !

Fabien Leclercq

## LE DÉVELOPPEMENT DU RÔLE DES CROS

### Une évolution significative des besoins

**Rappelons que les CROs (Contract Research Organisations) sont des entreprises qui réalisent des études et investigations cliniques pour le compte de leurs clients fabricants.**

Connaissant les exigences réglementaires, les CROs ont vu l'apparition de besoins liés à la construction des plans de développement cliniques en mesure d'apporter les preuves de la revendication médicale aux Autorités.

D'études cliniques simples - voire simplistes - à la méthodologie discutable et sur des populations très limitées, nous sommes progressivement passés à des études structurées avec une réflexion méthodologique forte impliquant des équipes pluridisciplinaires (médecins, experts scientifiques,

réglementaires, en opérations cliniques, en matériovigilance, data managers, statisticiens...).

L'industrie du dispositif médical étant par nature vaste, innovante, aux temps de cycles courts, aux produits divers et variés, les CROs ont dû également faire preuve d'innovation dans la réflexion méthodologique des projets afin de proposer une collecte pertinente, rapide et correspondant à la démonstration de la revendication attendue.

Les budgets de développement étant souvent encadrés, il a fallu également développer de nouvelles approches de pilotage des projets (eCRF - cahiers d'observation électroniques -, monitoring à distance, monitoring adapté au risque...) afin de limiter l'allongement des cycles de développement et leur coût.

### L'évolution des pratiques d'évaluation clinique

Selon le Pr. A. Bernard, chirurgien cardio-thoracique au CHU de Dijon et ancien président de la CNEDIMTS à la HAS, - combinant ainsi l'œil clinique mais aussi celui de l'évaluateur des Autorités de Santé -, l'attente conjointe se porte sur l'accès à des thérapies, notamment innovantes, ayant fait leurs preuves tant sur le plan de leur sécurité que de leur performance, dans le but de permettre une meilleure prise en charge des patients.

Il ne s'agit pas seulement pour le fabricant de se conformer à un référentiel qualité d'un point de vue industriel (le marquage CE), mais d'apporter des données cliniques probantes justifiant de la revendication médicale en termes de rapport bénéfice/risque. Il s'agit maintenant d'une démonstration positive, à visée réglementaire et de santé publique.

Ainsi, depuis 2007, on constate une évolution de l'attitude des industriels avec une bien meilleure prise en compte des besoins réglementaires et de ceux de démonstration scientifique et médicale, notamment pour les DM à risque. Cependant, même si cette approche est aujourd'hui réglementairement définie, elle ne se traduit pas toujours par la mise en place de protocoles d'études cliniques aux méthodologies statistiques robustes et fiables, ce qu'on

peut déplorer. C'est pourquoi les CROs ont un rôle primordial à jouer dans le conseil et l'organisation du développement clinique des dispositifs auprès des industriels. (voir encadré)

L'évolution récente des principes de développement d'un dispositif est largement partagée, mais elle n'est pas encore systématique, notamment pour des raisons de coûts de développement. Cela conduit, dans certains cas, à l'échec du remboursement de certains dispositifs, pourtant innovants.

### Quel futur pour l'évaluation clinique ?

La mise en application obligatoire des exigences du règlement soulèvera nécessairement des questions et devrait faire encore évoluer les dispositions et notre compréhension. L'utilisation systématisée de données scientifiquement fondées redonnera tout son sens à l'évaluation clinique.

On peut parier qu'à l'avenir, l'industrie poursuivra cette évolution de renforcement de l'apport de données cliniques fiables en intégrant l'innovation dans la méthodologie de développement clinique, dans les méthodes d'évaluation et le recours aux partenaires CROs, afin de donner toutes les garanties au législateur pour autoriser et mieux prendre en charge les dispositifs médicaux dans l'intérêt des patients.

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

### INFO

L'AFcros (Association Française des CROs) regroupe aujourd'hui plus de 70 sociétés de recherche sous contrat et représente 3000 collaborateurs dans le domaine de la recherche clinique et épidémiologique.

## Index des sociétés

XXVI	III	XIV	X
XXIII	IV	XV	V
XIII	XXII	XVII	VI
XIX	XXI	VIII	XV
XXV	VII	XVI	IX
XI	XX	II	XXIV
XII	XVIII	XXVIII	