

# Evaluations et investigations cliniques : toujours plus !

Le renforcement des évaluations cliniques et investigations cliniques fait couler beaucoup d'encre ... Le projet de règlement, qui s'inspire largement de la réglementation pharmaceutique, n'est pas simple à interpréter. Denys Durand-Viel a accepté de nous donner un éclairage sur cette problématique.

Auteur | **Denys Durand-Viel, Responsable Activité Médicale, TÜV Rheinland France SAS**

**P**eu de chapitres du projet de règlement sur les dispositifs médicaux ont été autant influencés par la réglementation sur les médicaments que le chapitre VI consacré aux évaluations cliniques et investigations cliniques, destiné à remplacer l'actuel chapitre X de la directive 93/42/CEE. En outre, l'essentiel du contenu des deux guides MEDDEV sur les évaluations cliniques et sur les investigations cliniques a été repris dans le règlement, ce qui évitera à l'avenir toute discussion sur le caractère non réglementaire de ces guides.

## Le concept de « promoteur » enfin introduit

Au chapitre des définitions (chapitre I, article 2), on remarque que le « promoteur » apparaît comme « une personne, une entreprise, un institut ou un organisme qui est à l'initiative d'une investigation clinique et qui en assure la gestion ». Il peut s'agir du fabricant lui-même, de son mandataire ou d'un « organisme de recherche sous-traitant » (Contract Research Organisation, CRO en anglais). Cette définition est

alignée sur celle de la proposition de règlement relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain, destiné à remplacer la directive actuelle 2001/20/CE.

## Evaluation clinique : les trois options

En tout premier lieu, il convient d'insister sur le fait que les évaluations cliniques ne doivent pas seulement démontrer la **sécurité** du dispositif : elles doivent porter également sur ses **per-**

**Illustration 1:** Le chapitre VI du projet de règlement sur les DM consacré aux évaluations et investigations cliniques alourdit encore les exigences imposées aux fabricants.



Source : olly - Fotolia.com

formances, telles que revendiquées par le fabricant. Ce point ne doit jamais être oublié dans les conclusions du rapport d'évaluation clinique.

La règle générale est que les fabricants doivent réaliser une évaluation clinique selon les principes décrits dans l'annexe XIII, partie A. Cette évaluation clinique peut être fondée :

- ▶ soit sur un examen critique des publications scientifiques relatives à la sécurité et aux performances du dispositif (à condition que l'équivalence avec le dispositif du fabricant soit démontrée),
- ▶ soit sur un examen critique des résultats des investigations cliniques réalisées,
- ▶ soit sur un examen critique des données cliniques des deux options ci-dessus.

Pour les dispositifs implantables et les dispositifs de classe III, il est précisé à l'annexe XIII que la voie des **investigations cliniques** est la seule option possible, sauf s'il peut être dûment justifié que la prise en compte de données cliniques existantes est suffisante, mais cette justification devra être absolument incontestable, car les critères sont désormais plus sévères.

Notons également que, s'il peut être considéré que la démonstration de la

conformité avec les prescriptions générales en matière de sécurité et de performance basée sur des données cliniques n'est pas appropriée, cela doit être dûment justifié (comme indiqué actuellement dans la directive 93/42/CEE, Annexe X, § 1.1 quinquies).

### Suivi clinique tout au long du cycle de vie du dispositif

L'annexe XIII, dans la partie B, décrit en quoi consiste le « Suivi Clinique Après Commercialisation » (SCAC). Il s'agit du processus continu de mise à jour de l'évaluation clinique, qui fait partie du « Plan de surveillance après commercialisation ». Il ne faut surtout pas confondre le « SCAC » avec la matériovigilance, car il s'agit ici d'une **démarche proactive de collecte et d'analyse de données cliniques** résultant de l'utilisation d'un dispositif marqué CE, dans le but de :

- ▶ confirmer la sécurité et la performance du dispositif pendant toute sa durée de vie,
- ▶ confirmer l'acceptabilité des risques identifiés (rapport bénéfice / risque),
- ▶ identifier les effets secondaires inconnus et les contre-indications,
- ▶ détecter les risques émergents, identifier toute mauvaise utilisation

systematique en vue de vérifier l'adéquation de sa destination.

Le SCAC doit être réalisé selon une **méthode documentée**, qui doit être décrite dans le « Plan de SCAC ». Le contenu de ce document est détaillé dans l'annexe XIII partie B. Les résultats, l'analyse et les conclusions du SCAC doivent être consignés dans un **rapport d'évaluation du SCAC**, qui fait partie intégrante de la documentation technique.

### Investigations cliniques : demande unique possible

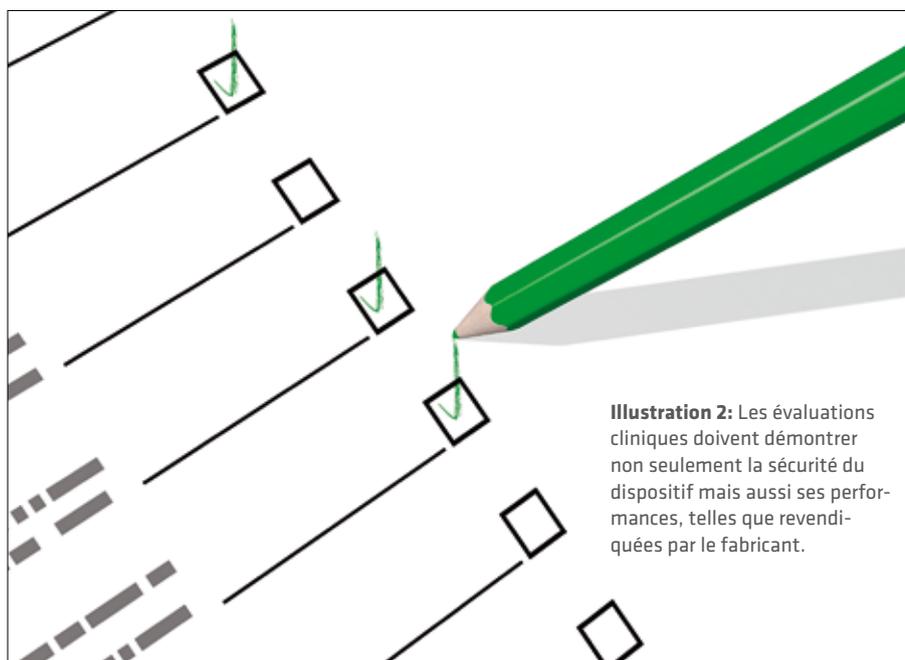
Les articles 50 à 60 du chapitre VI du futur règlement, ainsi que l'annexe XIV sont intégralement consacrés aux investigations cliniques.

Il est tout d'abord précisé que seules les investigations cliniques effectuées à **des fins réglementaires** sont visées, cad l'obtention ou la confirmation de l'agrément en vue de l'accès au marché.

La première étape consiste à enregistrer toute investigation clinique dans un système électronique qui, pour des raisons d'éthique, sera accessible au public (sauf les informations confidentielles). Ce système électronique (EUDAMED) sera interopérable avec celui prévu pour l'enregistrement des essais cliniques pour les médicaments à usage humain. Le promoteur doit se procurer un **numéro d'identification unique** via EUDAMED pour son investigation clinique, que celle-ci soit conduite dans un seul ou dans plusieurs Etats membres.

Il introduit ensuite une demande dans les Etats membres dans lesquels l'investigation clinique doit être menée, en fournissant toutes les informations requises (formulaire de demande, brochure d'investigateur, protocole d'investigation clinique, opinion du comité d'éthique, attestation d'assurance, procédure de consentement éclairé, protection des données...).

Dans un délai de 6 jours, les Etats membres doivent valider cette demande en confirmant qu'elle relève bien du présent règlement, et que cette demande est complète.



## Délai de démarrage des investigations cliniques

Ce délai est variable selon la classe du dispositif :

- ▶ Pour les dispositifs de classe III et les dispositifs implantables ou invasifs à long terme de classe IIa ou IIb, le promoteur doit attendre l'approbation de l'Etat membre concerné.
- ▶ Pour les autres dispositifs, les investigations cliniques peuvent commencer après un délai de 35 jours à partir de la date de validation de la demande, sous réserve qu'il ait été prouvé que les droits, la sécurité et le bien-être des personnes participant à cette investigation sont protégés, et que la demande n'ait pas été rejetée pour des raisons de santé publique, de sécurité des patients ou de l'ordre public.

Le démarrage des investigations cliniques ne peut commencer qu'après un délai variable selon la classe du dispositif (voir encadré).

Pour les demandes d'investigations cliniques à effectuer dans plusieurs Etats membres, le promoteur peut déposer une demande unique auprès d'un **Etat membre coordonnateur**, qui sera chargé de communiquer et coordonner les demandes et les réponses. Chaque Etat membre conserve le droit de décider si l'investigation clinique peut ou non se dérouler sur son territoire.

Toute **modification substantielle** d'une investigation clinique doit être notifiée aux Etats membres concernés, en indiquant les raisons et la nature des changements. Sans refus de la part de ces Etats membres sous 30 jours, le promoteur peut appliquer ces modifications.

### Notification nécessaire des événements

Le promoteur doit communiquer immédiatement à tous les Etats membres concernés :

- ▶ tout événement indésirable grave pouvant être causé par le dispositif,
- ▶ toute défectuosité du dispositif qui aurait pu conduire à un événement indésirable grave,
- ▶ tout nouvel élément concernant un des événements cités ci-dessus.

En outre, tout événement survenant dans un pays tiers dans lequel une in-

vestigation clinique est menée suivant le même protocole d'investigation doit être communiqué aux Etats membres concernés.

Enfin, l'interruption temporaire ou la fin précoce d'une investigation doit être notifiée sous 15 jours.

Dans tous les cas, à la fin de l'investigation clinique, le promoteur doit fournir dans un délai d'un an un rapport contenant le résumé des résultats de cette investigation.

### Investigations cliniques de dispositifs déjà marqués CE

« L'investigation clinique de suivi après commercialisation » est traitée dans l'article 54.

Dans le cas où cette investigation soumet les sujets à des procédures invasives ou lourdes supplémentaires, le promoteur doit notifier les Etats membres au moins 30 jours à l'avance avant le début des investigations. La notification des événements décrite au paragraphe précédent s'applique de la même façon que pour les autres investigations cliniques.

Le prochain article traitera des nouvelles responsabilités des opérateurs économiques, c'est-à-dire des fabricants, des mandataires, des importateurs et des distributeurs.

» TÜV Rheinland France SAS,  
F-92120 Montrouge,  
[www.tuv.fr](http://www.tuv.fr)

**Certifié**  
**3<sup>e</sup> édition pour**  
**la technologie**  
**médicale**

**Convertisseur DC/DC**  
**pour applications dans**  
**le domaine de la**  
**technologie médicale**

- 2 x isolation renforcée MOPP jusqu'à 10 kVDC
- Certifié IEC60601-1, 3<sup>e</sup> ED
- Gamme de température de fonctionnement industrielle de -40 °C à +85 °C
- Rendement jusqu'à 88 %
- Brochage standard
- Design ultracompact
- 3 ans de garantie

[www.recom-electronic.com](http://www.recom-electronic.com)

**RECOM**