

UN CONSULTANT
À VOTRE SERVICE :

DOSSIERS
RÉGLEMENTAIRES

AUDITS

VALIDATIONS DE
PROCÉDÉS

LOBBYING
NORMATIF

FORMATION

Aurélien BIGNON
Consultant
PhD, Expert D.M.



+33 (0)6 79 82 08 22

a.bignon@biom-advice.com

45A rue de Margnolles
Caluire et Cuire (69) - FRANCE

www.biom-advice.com

© BIOM ADVICE

ÉVALUATION CLINIQUE DES DISPOSITIFS MÉDICAUX : Évolutions du MEDDEV 2.7.1 Rev.4

Note d'analyse Tech & Reg, Juillet 2016

Le 29 Juin 2016, la nouvelle version (Rev.4) du guide européen MEDDEV 2.7.1 sur l'évaluation clinique des dispositifs médicaux (DM) a été publiée. Elle ne révolutionne pas la démarche mais augmente notablement les exigences sur le contenu du dossier. Cette Note d'analyse Tech & Reg de BioM ADVICE vous présente ces évolutions, applicables dès aujourd'hui puisqu'il n'y a pas de période de transition prévue dans le texte.

La publication de ce guide intervient peu après la publication du texte du futur règlement sur les DM du 15 juin 2016, qui prévoit de nombreuses nouvelles exigences relatives à l'évaluation clinique. Ce règlement ne sera applicable que dans 3 ans et le guide MEDDEV 2.7.1 Rev.4 n'intègre pas ces changements. Une prochaine Note d'analyse Tech & Reg évaluera l'impact du futur règlement sur la démarche d'évaluation clinique des DM.

D'abord soyons clair sur le vocabulaire... (§4)

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

L'expression « évaluation clinique » 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...) pour confirmer la conformité aux exigences essentielles en termes de performances et de sécurité du DM.

L'expression « investigation clinique » désigne un essai chez l'homme qui peut faire 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 vis de l'évaluation clinique des dispositifs médicaux. Il y a 9 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 indique clairement la volonté du législateur européen de pousser les fabricants à réaliser des investigations cliniques sur les DM de classe III, volonté confirmée dans le futur règlement.

Enfin, l'annexe X de la directive 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 » (06/2016)
- MEDDEV 2.12.2 « Post Market Clinical Follow-up studies » (01/2012)

Quels sont les DM concernés par l'évaluation clinique ? (§6.1)

Tous ! Le MEDDEV rappelle bien que de la classe I à la classe III, tous les DM doivent avoir un dossier d'évaluation clinique faisant partie intégrante du dossier technique du DM. C'est ce qui permet de répondre aux exigences essentielles de l'annexe I, paragraphes 1, 3 et 6 de la directive 93/42.

Cela ne va pas sans poser quelques problèmes pratiques, car il n'est pas aisé de trouver des données cliniques bibliographiques précises sur des DM de classe I comme des compresseurs, ou même sur des DM de classe IIb qui ont une fonction accessoire comme les vis osseuses. En l'absence de données bibliographiques, nous sommes censés réaliser des investigations cliniques, mais les praticiens risquent de bien rigoler si vous leur dites que vous souhaitez lancer une investigation clinique sur une compresse ! Heureusement les organismes

notifiés gardent généralement un esprit pragmatique et n'exigent pas le même niveau de preuve dans les dossiers d'évaluation clinique, pour des DM de classe I et de classe III.

À quel moment réaliser l'évaluation clinique ? (§6.2)

NEW : Le nouveau MEDDEV clarifie ce point. L'évaluation clinique est **une démarche qui doit être réalisée tout au long de la vie du DM**. Le MEDDEV identifie 3 séquences :

- 1) La première évaluation clinique est généralement réalisée pendant la conception du DM, afin d'identifier les données qui doivent être générées pour permettre la mise sur le marché : besoin en données sur les performances et la sécurité clinique, sur l'équivalence avec d'autres DM et analyse des lacunes par rapport aux données de la littérature.
- 2) Dans tous les cas, l'évaluation clinique selon le MEDDEV 2.7.1 doit être réalisée pour le marquage CE initial du DM. Elle doit permettre de démontrer la sécurité et les performances du DM. Elle doit également identifier les données qui doivent être collectées pendant le suivi post-marketing afin d'évaluer les risques résiduels et répondre aux questions sans réponses : complications rares, incertitudes sur les performances long terme, sécurité dans le cadre d'une utilisation à grande échelle...
- 3) Elle doit ensuite être mise à jour activement. Le fabricant du DM doit définir et justifier la fréquence de mise à jour. Cette fréquence doit être :
 - Au maximum annuelle si le produit est à risque (on supposera que cela veut dire de classe III) ou n'est pas encore d'usage bien établi,
 - De 2 à 5 ans dans le cas contraire.

Que doit démontrer l'évaluation clinique ? (§6.1)

Nous l'avons vu : elle sert à démontrer la conformité aux exigences essentielles en termes de performances et de sécurité du DM. Mais plus précisément, l'évaluation clinique doit démontrer que l'évidence clinique justifie :

- L'objectif du DM (ce qui inclut toutes les indications), tel que décrit dans la documentation du fabricant (notice mais aussi documents marketing, site internet, technique chirurgicale, etc...),
- Les performances et bénéfices revendiqués dans la documentation du DM,
- Les mesures pour limiter les risques, décrites dans la documentation du DM (déclaration des risques résiduels, contre-indications, précautions, avertissements, instructions pour traiter les situations indésirables prévisibles...),
- L'aptitude à l'utilisation du DM,
- Les instructions pour les groupes de patients ciblés (femmes enceintes, enfants...).

Qualification de l'évaluateur (§6.4)

La personne ou l'équipe qui réalise l'évaluation clinique doit être correctement qualifiée par le fabricant du DM (cela doit être documenté).

NEW : Entre autres considérations, le MEDDEV demande que chaque personne qui réalise l'évaluation remplisse une « **déclaration d'intérêt** » (son contenu est détaillé dans l'annexe A11 du MEDDEV). Les évaluateurs doivent aussi avoir un diplôme d'études supérieures et 5 ans d'expérience professionnelle ou bien 10 ans d'expérience professionnelle si le diplôme n'est pas requis.

Méthodologie de l'évaluation clinique (§6.3)

Le MEDDEV identifie les étapes suivantes :

- ETAPE 0** : Définir le domaine d'application
- ETAPE 1** : Identifier les données pertinentes
- ETAPE 2** : Évaluer chaque donnée (validité scientifique, pertinence et pondération)
- ETAPE 3** : Analyser les données vis-à-vis des performances, de la sécurité, des informations fournies par le fabricant et des risques résiduels
- ETAPE 4** : Finaliser le rapport d'évaluation clinique

Le MEDDEV conseille d'identifier les différentes étapes dans le rapport d'évaluation clinique.

ETAPE 0 : Définition du domaine d'application (§7, A3)

Dans cette étape, on décrit le DM évalué et on établit le plan d'évaluation. L'annexe A3 détaille les informations à fournir sur le DM. Le MEDDEV fournit aussi un tableau très utile qui détaille le contenu de cette étape, selon qu'il s'agit du dossier réalisé avant marquage CE ou d'une mise à jour après marquage CE. Ainsi, pour une mise à jour, il n'est plus nécessaire de donner les informations requises pour évaluer l'équivalence avec d'autres DM. Par contre, il faut le cas échéant donner des informations sur les modifications réalisées sur le DM évalué.

ETAPE 1 : Identification des données pertinentes (§8, A1, A4, A5)

Les données générées ou détenues par le fabricant du DM (investigations cliniques, données de surveillance, retours d'informations, etc...) et les données issues de la littérature doivent être identifiées.

Le MEDDEV rappelle que la stratégie de recherche doit permettre d'identifier de manière objective l'ensemble des données favorables et défavorables, que le protocole de recherche et les mots clés doivent être identifiés avant de réaliser la recherche, que l'exécution du protocole de recherche doit être documentée et inclure toute déviation au protocole et que les copies du texte intégral des publications doivent être obtenues.

NEW : Les données de la littérature doivent porter sur le DM évalué ou sur des DM dont l'équivalence a été démontrée (jusqu'à rien ne change), mais aussi sur **l'état de l'art et des connaissances**. La recherche des données sur l'état de l'art (normes applicables, guides, DM gold standard, autres DM, alternatives médicales, données sur la population visée et l'état de santé des patients) doit désormais se faire selon une méthode de recherche tout aussi rigoureuse que la recherche sur le DM évalué ou équivalent.

L'objectif est :

- De décrire le contexte médical
- D'identifier les risques cliniques potentiels
- De justifier de la validité des critères choisis pour l'évaluation de l'équivalence (le cas échéant)
- De justifier de la validité des marqueurs cliniques (lorsque les effets cliniques ne peuvent être mesurés directement).

NEW : L'annexe A1 est entièrement consacrée à la démonstration de **l'équivalence**. Cela va dans le sens des autorités réglementaires qui souhaitent que les critères d'équivalence soient plus stricts. La démarche n'est pas révolutionnée, mais la méthodologie doit être irréprochable car c'est toujours sur ce point que les rapports d'évaluation clinique sont le plus critiqués. Comme auparavant, l'équivalence est jugée sur les caractéristiques :

- Cliniques
- Techniques
- Biologiques.

Chaque point est maintenant détaillé dans le MEDDEV. En particulier, on peut noter que les méthodes de fabrication doivent être prises en compte, que les données qui servent à démontrer l'équivalence doivent être incluses dans le dossier technique du fabricant et que le rapport d'évaluation clinique doit renvoyer à ces documents. Le MEDDEV ouvre la porte à des critères un peu plus souples pour la démonstration de l'équivalence pour des DM en contact avec la peau saine et les « minor components of devices » (étant donné que l'évaluation clinique est généralement faite sur des DM et non sur des composants de DM, cette expression est un peu ambiguë...). Toute différence entre le DM évalué et le DM équivalent doit être discutée et l'impact sur les données de sécurité et de performance doit être évalué. Les DM équivalents doivent être des DM marqués CE, utilisés dans le cadre des indications de leur notice. S'ils ne sont pas marqués CE, des exceptions sont possibles, mais le statut réglementaire du DM doit être précisé dans le rapport avec une justification du choix de ce DM et une analyse de l'impact sur l'évaluation.

NEW : L'annexe A4 donne des informations sur les **sources de littérature**. Sans surprise, Medline et Pubmed sont en première approche les sources à utiliser. Cependant, le MEDDEV rappelle que les articles qui rapportent des études de cas sur certains risques n'arrivent pas toujours à être publiés. Ainsi, des bases de données comme Embase ou Cochrane peuvent être utilisées en complément pour permettre une recherche plus exhaustive. Cette annexe donne aussi des informations utiles sur les recherches Internet : normes harmonisées, Matériorvigilance, Registres, etc...

NEW : L'annexe A5 donne des informations sur la **méthodologie de recherche** de données sur le DM évalué ou le DM équivalent ainsi que sur l'état de l'art. Il faut que la recherche soit objective, non-biaisée et systématique. Pour cela des méthodes comme **PICO** peuvent être utilisées pour définir les questions à utiliser dans les moteurs de recherche. Cette méthode découpe les questions en 4 parties :

PICO

- P**opulation / pathologie
- I**ntervention
- C**ontrôle / groupe comparateur
- O**utcome (résultats / paramètres cliniques)

ETAPE 2 : Évaluation des données (§9)

L'objectif de cette étape est :

- D'identifier les données présentes dans chaque étude,
- D'évaluer la qualité méthodologique de l'étude et sa valeur scientifique,
- D'évaluer la pertinence de l'étude vis-à-vis de l'évaluation clinique en cours,
- De pondérer systématiquement la contribution de chaque étude par rapport aux autres données retenues.

Le MEDDEV détaille comment atteindre chacun de ces objectifs. Il précise notamment que pour les données issues de la matériovigilance, les effets secondaires et complications attendus ne sont pas ou peu déclarés. Ainsi, les systèmes de

matéiovigilance ne donnent pas d'informations fiables sur la fréquence de ces effets secondaires et complications attendus.

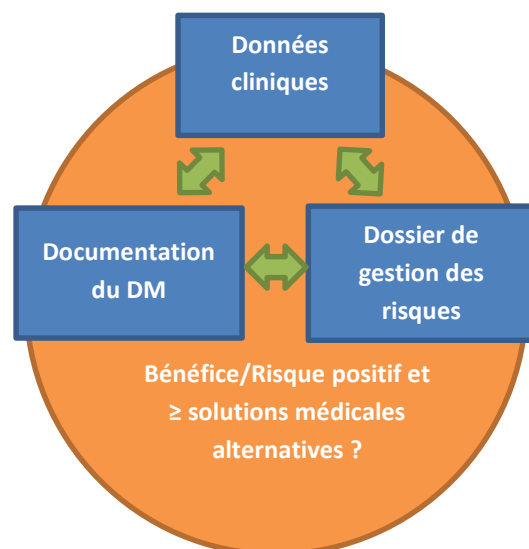
Le MEDDEV fournit p.25-26 un tableau très utile des données qui peuvent être prises en compte pour évaluer la pertinence d'une étude.

Concernant la pondération des études, aucune méthodologie n'est imposée, mais cette pondération peut être liée à la qualité méthodologique des études (ex : meilleure pondération pour les études cliniques randomisées), au degré d'équivalence avec le DM évalué et à la représentativité de la population étudiée.

ETAPE 3 : Analyse des données (§10, A7, A2)

Le MEDDEV rappelle que l'analyse doit être faite par des méthodes valables, basées sur des données quantitatives (dans le cas contraire, cela doit être justifié). L'analyse doit être globale, sur l'ensemble des données retenues. L'objectif principal est d'évaluer la conformité aux exigences essentielles en ce qui concerne les performances et la sécurité du DM. L'annexe A7 détaille comment réaliser cette évaluation. L'ensemble des DM de la gamme et l'ensemble de leurs utilisations doivent être couverts. Toute lacune doit être identifiée. L'évaluation doit également permettre de vérifier la concordance entre les données cliniques, la documentation du fabricant et le dossier de gestion des risques.

NEW : L'évaluation doit également permettre de **vérifier si ces documents sont cohérents avec les connaissances actuelles et l'état de l'art**. L'annexe 7 précise que le DM évalué doit avoir un rapport bénéfice / risque au moins équivalent aux solutions médicales alternatives. Si cette comparaison à l'état de l'art n'est pas disponible au moment de la mise sur le marché, cela doit être clairement noté dans la notice. La place du DM dans la stratégie thérapeutique doit être clairement spécifiée dans le rapport d'évaluation clinique.



Enfin, l'évaluation doit conclure, en fonction des lacunes identifiées, sur la nécessité de lancer des investigations cliniques ou de mettre en place d'autres mesures appropriées. L'annexe A2 détaille les cas où des investigations cliniques doivent être réalisées. L'évaluation doit mettre en évidence les risques résiduels, et questions non résolues qui devront être évalués par le suivi clinique après commercialisation (PMCF).

ETAPE 4 : Le rapport d'évaluation clinique (§11, A9)

Le MEDDEV détaille le contenu du rapport, de l'étape 0 à l'étape 3 et l'annexe A9 suggère un format de rapport que nous avons tout intérêt à suivre afin de faciliter la revue par l'organisme notifié (cela peut éviter des questions sur des points que l'auditeur n'aurait pas trouvés dans le rapport). Le CV et la déclaration d'intérêt des auteurs (les « évaluateurs ») doivent être détenus par le fabricant du DM (le mieux est sans doute de les inclure dans le rapport). Le rapport doit être daté et être à version contrôlée.

NEW : L'annexe 10 donne une **checklist des vérifications à faire avant de libérer le rapport**. Il peut être intéressant d'annexer cette checklist au rapport, afin de faciliter le travail de l'auditeur et lui dire où trouver les informations qui répondent à la check-list. L'objectif est là aussi de fluidifier la revue du dossier.

Conclusion du rapport d'évaluation clinique (§11, A9)

Le rapport doit conclure sur :

- La conformité aux exigences essentielles
 - L'acceptabilité du rapport bénéfice / risque par rapport à l'état de l'art (**NEW**)
 - La pertinence des informations fournies dans la documentation du DM
 - L'aptitude à l'utilisation du DM (**NEW**)
- La pertinence des revendications du fabricant
 - L'adéquation entre les données cliniques, la documentation du DM, le dossier de gestion des risques et l'état de l'art (**NEW**)
 - La description des risques résiduels et questions non résolues, leur impact sur la possibilité de marquer CE le DM et comment ils sont/seront traités par le suivi post-marketing.

CONCLUSION

Cette nouvelle version du MEDDEV 2.7.1 ne révolutionne pas la démarche d'évaluation clinique. Cependant, il ne faut pas négliger l'impact du changement principal, qui consiste à évaluer aussi le DM par rapport à l'état de l'art et aux traitements alternatifs. Pour des DM historiques, en cours d'obsolescence, cela peut rendre le renouvellement de marquage CE plus difficile.

De nombreuses précisions sont apportées dans cette nouvelle version du MEDDEV 2.7.1 et il est fortement recommandé de réaliser une analyse des écarts sur vos dossiers actuels. La démarche d'évaluation clinique demande plus que jamais une méthodologie rigoureuse qui ne peut (et doit) être effectuée que par des spécialistes.

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 une partie-clé de votre dossier technique de marquage CE, exigée aussi bien au moment du marquage CE que de son renouvellement.

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/DocsRoom/documents/17522/attachments/1/translations/en/renditions/native>
- (3) MEDDEV 2.7.4 : « Guidelines on Clinical investigations: a guide for manufacturers and notified bodies »
<http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/10336/attachments/1/translations/en/renditions/native>
- (4) MEDDEV 2.12.2 : « Post Market Clinical Follow-up studies »
<http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/10334/attachments/1/translations/en/renditions/native>
- (5) European Medical Device Regulation (MDR) - Consolidated negotiated text 2016-06-15
http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CONSIL:ST_9364_2016_REV_3&from=EN