

L'évaluation clinique des dispositifs médicaux dans le nouveau règlement européen

Jean-Claude GHISLAIN
Directeur adjoint
Direction scientifique et de la stratégie européenne
Boulogne, 29 septembre 2016.

Avertissement

- Lien d'intérêt : personnel salarié de l'ANSM (opérateur de l'Etat).
- La présente intervention s'inscrit dans un strict respect d'indépendance et d'impartialité de l'ANSM vis-à-vis des autres intervenants.
- Toute utilisation du matériel présenté, doit être soumise à l'approbation préalable de l'ANSM.

Warning

- Link of interest: employee of ANSM (State operator).
- This speech is made under strict compliance with the independence and impartiality of ANSM as regards other speakers.
- Any further use of this material must be submitted to ANSM prior approval.

L'évaluation clinique des DM : une longue démarche encore inachevée

- ◆ Sujet lancé sous présidence française en juillet 2000
- ◆ Une task-force européenne (CETF), des guides MEDDEV, un prototype de « guideline » clinique sur les stents coronaires
- ◆ Un développement international au GHTF
- ◆ Une nouvelle annexe X publiée en 2007 et applicable depuis 2010 pour imposer l'essai clinique des nouveaux implants
- ◆ Un bilan très peu positif avec la persistance d'un recours inapproprié à l'équivalence

Un nouveau règlement à paraître en fin d'année

- ◆ Des propositions de la Commission européenne en septembre 2012 après un bilan complet et approfondi de l'application des directives actuelles
- ◆ Avec nécessité de retoucher l'ensemble de la législation, donc une réécriture totale en un règlement de plus de 300 pages
- ◆ En conservant le cadre général « nouvelle approche », d'application directe sans transposition nationale, opposable dans les 3 ans
- ◆ Où l'évaluation clinique est centrale aux côtés des dispositions sur les organismes notifiés, la transparence, la traçabilité, la surveillance après mise sur le marché et la vigilance.

L'évaluation clinique dans le nouveau règlement

- ◆ Des définitions (évaluation B/R, évidence clinique, ...)
- ◆ Un chapitre VI dédié à l'évaluation clinique et aux investigations cliniques
- ◆ Une annexe XIII sur l'évaluation clinique avant et après mise sur le marché (et XIV sur les investigations cliniques)
- ◆ La codification de la documentation technique, de la surveillance après mise sur le marché avec PSUR
- ◆ Des procédures de certification renforcées :
 - Avec critères de compétence et surveillance renforcés pour les ON
 - Consultation d'un panel d'experts européens sur le dossier clinique pour les nouveaux implants de classe III (et examen dossier des implants IIb par les ON)
- ◆ Des spécifications communes pour l'évaluation clinique
- ◆ Transparence des évaluations (base de données, résumé caractéristiques...)

Chapitre VI : évaluation clinique (1)

- ◆ La confirmation de conformité, et l'évaluation des effets indésirables et de l'acceptabilité du rapport B/R doivent être fondés sur des données cliniques établissant une évidence clinique suffisante.
- ◆ Le fabricant doit justifier du niveau d'évidence clinique nécessaire pour démontrer la conformité aux exigences essentielles.
- ◆ Le fabricant doit donc concevoir un plan d'évaluation, le mettre en œuvre et documenter l'évaluation clinique
- ◆ Le fabricant peut demander un avis scientifique sur le plan à un panel d'experts européens.

Chapitre VI : évaluation clinique (2)

- ◆ L'évaluation clinique comprend :
 - Une évaluation critique de la littérature de DM démontrés comme équivalents (cf annexe XIII)
 - Une évaluation critique de tous les essais cliniques
 - En prenant en considération les options thérapeutiques alternatives disponibles
- ◆ Le fabricant peut justifier que des données cliniques ne sont pas nécessaires (sauf classe III et implants)

Chapitre VI : évaluation clinique (3)

- ◆ Pour les implants et DM de classe III, des investigations cliniques doivent être réalisées, excepté :
 - si le dispositif est une modification d'un dispositif déjà mis sur le marché par le même fabricant (ou un autre sous contrat) et pour lequel la démonstration d'équivalence a été validée par l'ON, et si le plan « PMCF » est approprié
 - pour les DM déjà sur le marché s'ils disposent de données suffisantes post-marché
 - Pour les sutures, agrafes, vis.....

Chapitre VI : évaluation clinique (4)

- ◆ L'évaluation clinique et sa documentation doit être tenue à jour pendant tout le cycle de vie du dispositif avec les données issues du plan de collecte de données cliniques après mise sur le marché « PMCF »
- ◆ Pour les implants et les DM de classe III, le rapport « PMCF » et, si nécessaire en conséquence, le résumé des caractéristiques doivent être mis à jour au moins annuellement.
- ◆ L'évaluation clinique, ses résultats et l'évidence clinique qui en résulte sont documentés dans un rapport d'évaluation clinique dans la documentation technique.

Annexe XIII (1) : plan d'évaluation clinique

- ◆ *an identification of the general safety and performance requirements that require support from relevant clinical data;*
- ◆ *a specification of the **intended purpose** of the device;*
- ◆ *a clear specification of intended target groups with **clear indications** and contraindications;*
- ◆ *a detailed description of **intended clinical benefits** to patients with relevant and specified **clinical outcome parameters**;*
- ◆ *a specification of methods to be used for examination of qualitative and quantitative aspects of **clinical safety** with clear reference to the determination of residual risks and side effects;*
- ◆ *an indicative list and specification of parameters to be used to determine the acceptability of the **benefit risk ratio** for the various indications and intended purpose(s) of the device according to the state of the art in medicine;*
- ◆ *an indication how risk/benefit issues relating to specific components (e.g. use of pharmaceutical, non-viable animal/human tissues) are to be addressed;*
- ◆ *a clinical development plan indicating progression from **exploratory** (e.g. first-in-man studies, feasibility, pilot studies) to **confirmatory investigations** (e.g. pivotal clinical investigations) and **PMCF** according to Part B of this Annex with an indication of milestones and a description of potential acceptance criteria;*

Annexe XIII (2) : critères d'équivalence

- ◆ **Technical**: *be of similar design; used under similar conditions of use; have similar specifications and properties (e.g. physicochemical properties such as intensity of energy, tensile strength, viscosity, surface characteristics, wavelength, software algorithms); use similar deployment methods (if relevant); have similar principles of operation and critical performance requirements.*
 - ◆ - **Biological**: *Use same materials or substances in contact with the same human tissues or body fluids for a similar kind and duration of contact and similar release characteristics of substances, including degradation products and leachables.*
 - ◆ - **Clinical**: *Used for the same clinical condition or purpose (including similar severity and stage of disease), at the same site in the body, in a similar population (including age, anatomy, physiology); have same kind of user, have similar relevant critical performance according to the expected clinical effect for a specific intended purpose.*
-
- ***These characteristics shall be similar to such an extent that there would be no clinically significant difference in the clinical performance and safety of the device. Considerations of equivalence must always be based on proper scientific justification.***

Annexe XIII (3) : Post-Market Clinical Follow-up

- ◆ The PMCF plan shall specify the methods and procedures to proactively collect and evaluate clinical data with the aim of :
 - confirming the safety and performance of the device throughout its expected lifetime,
 - identifying previously unknown side-effects and monitoring the identified side-effects and contra-indications,
 - identifying and analysing emergent risks on the basis of factual evidence,
 - assuring the continued acceptability of the benefit/risk ratio referred to in Sections 1 and 5 of Annex I, and
 - identifying possible systematic misuse or off-label use of the device with a view to verify the correctness of its intended purpose.

Certification des implants de classe III (1)

- ◆ Une exigence française :
 - de renforcement de l'expertise clinique,
 - d'harmonisation de l'application des exigences pour la mise sur le marché
 - d'une capacité de production de guidelines pour l'évaluation clinique

- ◆ Une nouvelle procédure de consultation par les ON d'un panel d'experts européens sur l'évaluation clinique pour :
 - des DM implantables de classe III
 - des DM IIb administrant des médicaments

- ◆ Un contrôle de la documentation technique pour la partie clinique pour les implants IIb

Certification des implants de classe III (2)

- ◆ La procédure de consultation n'est pas requise :
 - pour les renouvellements de certificats
 - pour les modifications d'un DM du même fabricant acceptées par l'ON comme ne devant pas affecter négativement le rapport B/R
 - pour les catégories de DM faisant l'objet de spécifications communes (guideline clinique)
- ◆ Revue annuelle par la CE des procédures et opinions émises
- ◆ Bilan à 5 ans et propositions éventuelles de modification

Certification des implants de classe III (3)

- ◆ La base de données comprendra :
 - Les certificats délivrés
 - Le résumé des caractéristiques
 - La notice d'utilisation
 - L'opinion du panel d'experts
 - Le rapport d'évaluation de l'ON, et la justification d'une éventuelle opinion divergente.
 - Le dernier PSUR et l'avis de l'ON sur les conclusions du fabricant

- ◆ Les autorités compétentes pourront se saisir de certains dossiers dans le cadre de la surveillance de leurs ON, ou au titre de la surveillance du marché

La procédure de consultation (1) (annexe VIII)

- ◆ *The notified body shall, having verified the quality of clinical data supporting the clinical evaluation report of the manufacturer referred to in Article 49(5), prepare a clinical evaluation assessment report which concludes on the clinical evidence provided by the manufacturer, in particular concerning the benefit/risk determination, the consistency with the intended purpose, including the medical indication(s) and the plan for the Post-Market Clinical Follow-Up (PMCF) plan referred to in article 8(6)(1b) and part B of Annex XIII.*
- ◆ *The notified body shall transmit its clinical evaluation assessment report, along with the clinical evaluation documentation of the manufacturer referred to in Sections 6.1(c) and (d) of Annex II, to the Commission.*
- ◆ *The Commission shall immediately transmit these documents to the relevant expert panel referred to in Article 81a.*

La procédure de consultation (2) (annexe VIII)

- ◆ *The notified body shall give due consideration to the views expressed in the scientific opinion of the expert panel. In case the expert panel has found that the level of clinical evidence is not sufficient or otherwise gives rise to serious concerns about the benefit/risk determination, the consistency with the intended purpose, including the medical indication(s), and the PMCF plan :*
 - ***the notified body shall, if necessary, advise the manufacturer to restrict the intended purpose of the device to certain groups of patients or medical indication(s), and/or impose to limit the duration of validity of the certificate, to undertake specific PMCF studies, to adapt the instructions for use or the summary of safety and performance, or impose other restrictions in its conformity assessment report.***
 - *The notified body shall provide a full justification where it has not followed the advice of the expert panel in its conformity assessment report and the Commission shall without prejudice to Article 84 make both **the scientific opinion of the expert panel and the written justification provided by the notified body publicly available via Eudamed.***

Les panels d'experts européens

- ◆ Experts nommés par la Commission après appel à candidature et avis du groupe de coordination des autorités compétentes, sur la base de leur expertise, en tenant compte de leur distribution géographique
- ◆ Objectivité, impartialité, et déclaration d'intérêts rendue publique
- ◆ Opinions par consensus, ou à défaut à la majorité avec mention des positions minoritaires
- ◆ Missions principales : procédure de consultation, élaboration de guidelines, avis scientifique et appui scientifique aux autorités et aux ON

Réglementation des essais cliniques

- ◆ Régime des essais cliniques à promoteur industriel :
 - Globalement aligné pour l'essentiel sur le règlement des essais des médicaments
 - Une évaluation coordonnée des essais multi-états sur base volontaire (« VHP ») avant généralisation
- ◆ Encadrement minimal des essais académiques avec avis d'un comité d'éthique et renvoi aux législations nationales complémentaires

Conclusions

- ◆ L'évaluation clinique est désormais prise en compte dans toutes ses dimensions, y compris une évaluation centralisée avant mise sur le marché pour les nouveaux implants de classe III, et sur base d'essais cliniques.
- ◆ Une approche en convergence internationale et un cercle vertueux pour les ON.
- ◆ Le texte rendu public courant juin après le Conseil EPSCO, devrait être publié au JOUE pour la fin de l'année après traductions dans les différentes langues de l'UE, et l'application deviendra obligatoire 3 ans après.
- ◆ La nouvelle législation sur les DM devrait augmenter le niveau de confiance dans le marquage CE, et faciliter la surveillance du marché par les autorités, coordonnées dans une instance de gouvernance.
- ◆ Et plus de données pertinentes disponibles pré- et post-marché pour l'évaluation du service rendu.



Merci pour votre attention

ansm.sante.fr