

Evaluation clinique des dispositifs médicaux dans le cadre du marquage CE

Ce document ne concerne pas les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro qui doivent répondre aux exigences de la directive 98/79/CE.

Un dispositif médical pour être mis sur le marché européen, doit démontrer sa conformité aux exigences essentielles de la directive 93/42/CEE pour les dispositifs médicaux et de la directive 90/385/CEE pour les dispositifs médicaux implantables actifs. Ces directives précisent que cette démonstration de la conformité s'appuie sur une évaluation clinique, notion qui a été renforcée par la directive 2007/47/CE. A ce titre, pour la directive 93/42/CEE, l'exigence du paragraphe 6 bis de l'annexe I mentionne que « **la démonstration de la conformité aux exigences essentielles doit inclure une évaluation clinique** conformément à l'annexe X ».

L'annexe X de la directive 93/42/CEE et l'annexe VII de la directive 90/385/CEE relatives à l'évaluation clinique précisent les exigences et les obligations des fabricants.

L'évaluation clinique correspond à l'analyse des données cliniques d'un dispositif lorsqu'il est utilisé selon les revendications du fabricant. Trois guides européens proposent des méthodologies en lien avec ce thème :

- MEDDEV 2.7/1 Clinical evaluation : a guide for manufacturers and notified bodies,
- MEDDEV 2.7/4 Guidelines on Clinical investigations : a guide for manufacturers and notified bodies
- MEDDEV 2.12/2 Post market clinical follow-up studies.

Sont notamment définis dans ces guides l'ensemble des termes utilisés dans le cadre de l'évaluation des données cliniques.

Il existe également d'autres référentiels comme des guides internationaux ou des normes harmonisées qui font présomption de conformité aux exigences essentielles (cf. liste en annexe) et notamment la norme NF EN 14155 relative aux investigations cliniques

Les données cliniques sont définies dans le premier article de la directive 93/42/CEE comme étant des « informations relatives à la sécurité et aux performances obtenues dans le cadre de l'utilisation clinique d'un dispositif ».

Les données cliniques proviennent :

- des investigation(s) clinique(s) du dispositif concerné,
ou
- des investigation(s) clinique(s) ou d'autres études citées dans la littérature scientifique d'un dispositif similaire pour lequel l'équivalence avec le dispositif concerné peut être démontrée,
ou
- des rapports, publiés ou non, relatifs à une autre expérience clinique acquise sur le dispositif concerné ou un dispositif similaire pour lequel l'équivalence avec le dispositif concerné peut être démontrée.

Si des investigations cliniques sont réalisées en France, la réglementation française relative aux recherches biomédicales s'applique. Pour certaines investigations, une autorisation d'essai clinique devra être délivrée par l'ANSM. Un document dédié au promoteur de ces recherches est disponible sur le site de l'ANSM ([http://ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Les-essais-cliniques/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Les-essais-cliniques/(offset)/0)). Pour les investigations cliniques menées en dehors de la France, les fabricants doivent respecter les obligations nationales des pays dans lesquels seront réalisées ces investigations. Il n'y a pas d'obligation à faire réaliser les investigations cliniques en France afin de constituer les données cliniques dans le cadre du marquage CE.

De manière générale, une évaluation clinique est attendue pour tout dispositif, quelle que soit sa classe de risque.

L'évaluation clinique d'un DM se fait avant la mise sur le marché et tout au long de sa durée de vie.

En outre, il est à noter que les conditions de remboursement en France peuvent amener le fabricant à réaliser une évaluation clinique complémentaire à celle demandée en application des directives européennes précitées.

Cette étape est à anticiper en vue d'éventuelles difficultés pour la commercialisation dans le territoire national. L'ANSM n'est pas compétente sur les questions de remboursement en France.

Sans préjudice de l'application des exigences des directives, il convient de rappeler et d'expliciter quelques points lors des deux phases de la vie d'un dispositif médical :

- L'évaluation clinique **avant la mise sur le marché**,
- L'évaluation clinique **après la mise sur le marché**.

1 - Evaluation clinique avant le marquage CE

L'évaluation clinique a pour but de démontrer la sécurité et les performances pour chaque indication revendiquée par le fabricant pour le dispositif concerné. Elle repose sur une analyse critique des données cliniques conduite suivant une procédure définie et fondée sur un plan méthodologique. A cet effet, le fabricant doit s'engager sur la pertinence des données cliniques qu'il utilise pour mener cette démonstration : soit sur une revue critique de la littérature scientifique pertinente qui est analysée du point de vue des caractéristiques techniques, de la destination, de la sécurité et des performances du dispositif concerné et participant à démontrer :

- o l'équivalence du dispositif au(x) dispositif(s) auquel(s) se rapportent les données de la littérature, et
- o le respect des exigences essentielles concernées;
- soit sur une évaluation critique des résultats de toutes les investigations cliniques réalisées sur le dispositif;
- soit sur une évaluation critique à la fois des données cliniques issues de la revue de la littérature et des investigations cliniques réalisées sur le dispositif.

Il est important de bien comprendre la notion de dispositif équivalent par rapport au dispositif concerné. En effet, deux dispositifs sont considérés comme équivalents si on peut vérifier à la fois :

- l'équivalence clinique (indication clinique, site d'utilisation, population cible, performances cliniques...),
- l'équivalence technique (conception, spécifications, mode opératoire...),
- l'équivalence biologique (biocompatibilité, tissus, matériaux...).

Le chapitre 5.1 (b) du MEDDEV 2.7/1 précise ces éléments.

La **démonstration de l'équivalence** entre le dispositif concerné et d'autre(s) dispositif(s) est un exercice rigoureux. Si le fabricant souhaite utiliser la notion d'équivalence dans son évaluation clinique, il est attendu une description comparative du dispositif concerné et du/des dispositif(s) équivalent(s) en balayant toutes les caractéristiques citées ci-dessus, y compris entre deux versions d'un même dispositif. L'équivalence stricte (sur toutes les caractéristiques) entre deux dispositifs est rare. S'il existe des différences, le fabricant doit justifier qu'elles n'ont pas d'impact clinique sur les performances et la sécurité de son dispositif. Une fois que l'équivalence est démontrée, le fabricant peut utiliser les données cliniques pertinentes du dispositif équivalent pour l'évaluation clinique de la sécurité et de la performance de son dispositif.

Dès la phase de conception et avant même de débiter la rédaction du dossier de marquage CE, le fabricant peut identifier les dispositifs médicaux présents sur le marché ainsi que leurs caractéristiques afin de déterminer s'il est possible de revendiquer une équivalence entre certains de ces dispositifs et le dispositif concerné en cours de développement.

En outre, dans le cas de dispositifs implantables et de dispositifs faisant partie de la classe III, les investigations cliniques doivent toujours être réalisées, sauf si le recours aux données cliniques existantes peut être dûment justifié. Il est à noter que si l'annexe X isole dans les exigences de démonstration clinique ces dispositifs médicaux cela signifie que la règle générale est la production de données cliniques spécifiques pour ces dispositifs, même si le fabricant a utilisé le concept d'équivalence pour une partie de sa démonstration.

Les données cliniques analysées avant l'obtention du marquage CE doivent être prises en compte pour l'élaboration de la notice d'instruction du dispositif concerné, notamment les chapitres sur les indications revendiquées par le fabricant, les contre-indications, les précautions d'emploi, les effets indésirables.

L'évaluation clinique d'un dispositif est synthétisée dans un rapport d'évaluation clinique qui fait partie du dossier technique du dispositif. Un exemple de rapport est présenté dans le MEDDEV 2.7.1. Ce rapport doit aussi présenter le plan de suivi clinique envisagé après l'obtention du marquage CE (cf. chapitre suivant).

Comme mentionné précédemment, une évaluation clinique est attendue pour tout dispositif, quelle que soit sa classe de risque. Si toutefois, la démonstration de la conformité aux exigences essentielles basée sur les données cliniques n'était pas considérée comme appropriée pour un dispositif, l'absence d'évaluation clinique devrait être dûment justifiée (cf. 1.1 quinquièmes de l'annexe X de la directive 93/42/CE et 1.5 de l'annexe VII de la directive 90/385/CE).

2 – Surveillance et suivi clinique post-marquage CE

Une démarche de **surveillance du dispositif après commercialisation** (PMS : Post Market Surveillance) doit être mise en place par le fabricant. Il s'agit d'une procédure d'examen systématique des données acquises sur le dispositif depuis sa production qui doit être documentée dans le système de management de la qualité du dispositif concerné (Cf. ex : pour la directive 93/42/CEE, Annexe II, IV, V, VI et VII). Elle va au-delà du traitement des signalements de matériovigilance ou des réclamations et doit notamment permettre de collecter des données cliniques de sécurité et de performance de façon volontaire et organisée. Elle doit être envisagée en amont de l'obtention du marquage CE (Cf.ex : pour la directive 93/42/CEE, 1.1 quater de l'annexe X).

L'évaluation clinique et sa documentation doivent être réactualisées activement et régulièrement après l'obtention du marquage CE (Cf. ex : pour la directive 93/42/CEE 1.1 quater de l'annexe X), au fur et à mesure de l'acquisition de nouvelles données cliniques sur le dispositif concerné et/ou des dispositifs

équivalents. Elles permettent une évaluation de la sécurité et de la performance des dispositifs sur le long terme. La surveillance clinique du dispositif après marquage CE (PMCF, Post Market Clinical Follow-up) est expliquée dans le MEDDEV 2.12/2.

Ces données peuvent être issues de revues de littérature, d'études cliniques réalisées après marquage CE (investigations cliniques, études cliniques observationnelles, registres...).

Si un fabricant a mis en place une investigation clinique avant l'obtention du marquage CE, le suivi des patients inclus peut être poursuivi pour alimenter les données cliniques post-marquage CE. Cette solution est particulièrement pertinente pour les dispositifs implantables, puisque les performances et la sécurité du dispositif peuvent évoluer en fonction du recul d'implantation.

Les **études cliniques de surveillance post-marquage** (« PMCF studies ») permettent de répondre à des **questions spécifiques** qui pourraient émerger d'une mise à jour de l'analyse des risques (cf. norme ISO 14971) ou qui n'auraient pas été traitées avant l'obtention du marquage CE. Dans ces études, le dispositif concerné est utilisé dans l'indication qui a obtenu le marquage CE. Le MEDDEV 2.12/2 cite des situations où la mise en place de PMCF studies est adapté. Selon la méthodologie d'étude choisie, la qualité/validité du résultat de l'étude peut varier. Il est important d'évaluer cet aspect avec des spécialistes cliniciens en amont de la mise en place de l'étude.

La décision de ne pas mener un suivi clinique dans le cadre du plan de surveillance du dispositif après commercialisation doit être dûment justifiée et documentée.

ANNEXE

Documents de références :

- Directive 93/42/CEE modifiée
- Directive 90/385/CEE modifiée

- MEDDEV 2.7/1 rev 3 dec 2009 Clinical evaluation: a guide for manufacturers and notified body
- MEDDEV 2.7/1 Appendix 1 dec 2008 Evaluation of clinical Data a guide for manufacturers and notified body Appendix 1 Clinical Evaluation of Coronary Stents
- MEDDEV 2.12/2 mai 2004 Guidelines on post market clinical Follow-up
- MEDDEV 2.7/3 décembre 2010 Clinical investigations : serious adverse event reporting
- MEDDEV 2.7/4 décembre 2010 Guidelines on Clinical investigations : a guide for manufacturers and notified bodies
- NBOG BPG 2009-1 Guidance on design dossier examination and report content
- NBOG BPG 2009-4 Guidance on NB's Tasks of Technical Documentation Assessment on a Representative Basis
- NF EN ISO 14155:2011 Clinical investigation of medical devices for human subjects -- Good clinical practice
- NF EN ISO 14971: 2009 Application of risk management to medical devices
- GHTF/SG5/N4:2010 Post Market Clinical Follow-Up Studies
- GHTF/SG5/N3:2010 Clinical Investigations
- GHTF/SG5/N2R8:2007 Clinical Evaluation
- GHTF/SG5/N1R8:2007 Clinical Evidence – Key Definitions and Concepts