

Dispositifs médicaux et essais cliniques : réalité et pratique pour la pharmacie

Martine Le Verger
CHU de Tours

SFPC
26 juin 2002

Les directives concernant les dispositifs médicaux

Publication au Journal Officiel des Communautés Européennes

- La directive 90/385/CEE du 20 juin 1990, dispositifs médicaux implantables actifs, date d'application obligatoire depuis le 1er janvier 1995.
- La directive 93/42/CEE du 14 juin 1993, dispositifs médicaux, applicable depuis le 1er janvier 1995, obligatoire depuis le 14 juin 1998.
- La directive 98/79/CEE du 27 octobre 1998, dispositifs médicaux de diagnostic in vitro.

Exigence d'Essais cliniques

Annexe 7 de la directive 90/385 (implants actifs)

Annexe 2 de la directive 93/42 (autres dispositifs médicaux)

'...confirmation...caractéristiques et performances... Dans les conditions normales d'utilisation...

'...évaluation des effets secondaires indésirables...

'...dispositifs implantables et les dispositifs de la classe III

Une investigation clinique doit respecter

- une norme harmonisée

 - EN 540

- les considérations éthiques

 - En France, la loi Huriot-Sérusclat - 20 décembre 1988
(articles r.665-25, L.209-1 et suivants du code de la Santé Publique)

Spécificité de l'évaluation des DM

⇒ Evaluation, souvent menée après mise sur le marché, porte sur des stratégies et non pas sur le DM lui même

✓ chirurgie versus radiologie interventionnelle

⇒ Coût unitaire élevé

✓ implants cochléaires, défibrillateurs cardiaques

⇒ Dispositifs médicaux implantables

✓ durée de vie supérieure à la durée de l'étude

La mise en place de l'essai

Relation pharmacien/promoteur

- ⇒ **Demander et obtenir le protocole de l'étude**
- ⇒ **Analyser le type d'étude proposée**
 - ✓ **Essai clinique**
 - ✓ **Registre**
- ⇒ **Positionnement de l'étude**
 - ✓ **En vue de l'obtention du marquage CE**
 - ✓ **Après l'obtention du marquage CE**
- ⇒ **Evoquer avec le promoteur (fabricant) le choix de l'équipe**

La mise en place de l'essai

Relation pharmacien/investigateurs

⇒ **Discuter avec les investigateurs de :**

✓ **l'intérêt de l'étude/sécurité**

✓ **Cadre de l'essai :**

↘ **Dispositif médical innovant**

↘ **Attitude thérapeutique innovante**

↘ **Etude pharmacoéconomique**

↘ **Evolution technologique d'un dispositif médical existant**

Intérêt de l'essai proposé

⇒ Intérêt

- ✓ Notamment dans le cadre de registre**

⇒ Sécurité

- ✓ En vue de l'obtention du marquage CE**
- ✓ Après l'obtention du marquage CE**

Cadre de l'essai

⇒ **Dispositif médical innovant**

✓ **Endoprothèse coronaire avec PA**

**Ex : Etude Achieve avec endoprothèse Multi-link RX Penta recouverte d'un revêtement polymère contenant du paclitaxel : 3 µg/mm²
Traitement des patients avec lésions à haut risque de revascularisation secondaire liée à la resténose**

↘ **Promoteur : fabricant**

↘ **Etude :**

- . non-randomisée
- . multi-centrique : 100 centres internationaux, 1500 patients
- . période d'inclusion : 6 mois (début : mai 2002- fin : octobre 2002)
- . suivi clinique à 1 mois et 6 mois pour 1500 patients (jusqu'en avril 2003)
- . suivi supplémentaire tous les ans pendant 3 ans pour les 500^{ers} patients

↘ **Critères évalués :**

- *critère principal* : taux de revascularisation des vaisseaux cibles à 180 jours (6 mois)
- *critères secondaires* :
 - taux d'échec de traitement des vaisseaux cibles à 6 mois
 - évènements cardiaques majeurs à 1 et 6 mois
 - évènements cardiaques majeurs à 1 an, 2 an et 3 ans pour les 500^{ers} patients
 - performance du produit
 - succès de la procédure
 - analyse des ressources

↘ **Critère d'inclusion :**

- 1 seule lésion cible, $L \leq 25$ mm - lésion sur artère native
lésion pouvant être traitée avec deux endoprothèses Achieve™
- 2 lésions cibles, $L \leq 25$ mm chacune – lésion sur 2 artères natives –
1 des deux lésions sans critère de gravité.
1 seule endoprothèse Achieve™ par lésion.
- lésion cible $L > 25$ mm – lésion sur une artère native – sans critère de gravité
lésion peut-être traitée avec 2 endoprothèses Achieve™

↘ **Modalités de mise à disposition des DM**

. DM fournis à titre gracieux par le fabricant

↘ **Dispensation et suivi de l'essai par la pharmacie**

. Endoprothèses réceptionnées à la pharmacie

. Dotation d'urgence mise en place dans le service de cardiologie

. Après chaque implantation: fiche de traçabilité

faxée au promoteur pour renouvellement de l'endoprothèse utilisée.

Détenue dans le dossier au niveau de la pharmacie

. Réception par la pharmacie des endoprothèses pour renouvellement et envoi au service de cardiologie.

Cadre de l'essai

⇒ Attitude thérapeutique innovante

✓ Radiologie interventionnelle versus chirurgie

Ex : étude EVA 3S

↘ Objectif :

Comparer l'endartérectomie de la carotide, technique chirurgicale, versus angioplastie avec pose d'endoprothèse carotidienne

↘ Promoteur : APHP, étude PHRC

↘ Etude :

- . randomisée
- . multi-centrique
- . suivi clinique à 3 mois et 6 mois

↘ **Critères évalués :**

Morbidité

Mortalité à 3 mois et à 6 mois

↘ **Critères d'inclusion :**

Sténose carotidienne symptomatique

Malade opérable

Malade sans CI à la radiologie interventionnelle

↘ **Modalités de mise à disposition des DM**

. Achat des DM

↘ **Dispensation et suivi de l'essai par la pharmacie**

. Endoprothèses réceptionnées à la pharmacie

. Dotation d'urgence dans le service

. Après chaque implantation: fiche de traçabilité

. Réception par la pharmacie des endoprothèses pour renouvellement et envoi au service

Cadre de l'essai

⇒ Etude pharmacoéconomique

Ex : étude EVADEF

↘ **Promoteur** : Société Française de Cardiologie, programme 2000 de soutien aux innovations diagnostiques et thérapeutiques coûteuses

↘ **Objectif** : évaluation médicale et économique ainsi qu'une évaluation de la qualité de vie chez les patients présentant une indication admise de défibrillateur automatique implantable

↘ **Etude** :

- . multi-centrique
- . non randomisée

↘ **Critères d'inclusion : indications de classe I**

- . Arrêt cardiaque par fibrillation ventriculaire ou tachycardie ventriculaire sans cause aigüe ou réversible
- . Tachycardie ventriculaire non soutenue avec séquelles d'infarctus et fraction d'éjection inférieure ou égale à 35% et tachycardie ventriculaire soutenue ou fibrillation ventriculaire déclenchable sous traitement médical
- . Tachycardie ventriculaire soutenue spontanée symptomatique sur cardiopathie avec altération de la fonction contractile

↘ **Modalités de mise à disposition des DM**

- . Achat des DM

↘ **Dispensation et suivi de l'essai par la pharmacie**

- . Dispensation nominative et traçabilité

Cadre de l'essai

⇒ **Evolution technologique d'un dispositif médical existant**

✓ **Stimulateur cardiaque**

↘ **Objectif :**

Evaluer l'apport des fonctions diagnostiques dédiées à l'analyse des tachyarythmies atriales dans la prise de décision thérapeutique (thérapie médicamenteuse anti-arythmique, thérapie de stimulation...) par rapport à la prise de décision qui aurait été effectuée à la suite d'une visite de contrôle standard du stimulateur accompagnée d'un interrogatoire détaillé, dans le but de diminuer les récurrences de tachyarythmies atriales

↘ **Promoteur :** fabricant

↘ **Etude :**

- . multi-centrique (10 à 15 centres)
- . prospective
- . Chaque patient est son propre témoin

✦ **Critères d'inclusion :**

. Patients répondant à une indication conventionnelle de stimulation double chambre asservie (maladie rythmique auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire..) associé à un trouble du rythme auriculaire fréquent

✦ **Modalités de mise à disposition des DM**

. Achat des DM

✦ **Dispensation et suivi de l'essai par la pharmacie**

. Dispensation nominative et traçabilité

La mise à disposition des DM

⇒ Gratuité des dispositifs médicaux

⇒ Achat des dispositifs médicaux

- ✓ **Quelle (s) possibilité (s) de financement ?**
- ✓ **Quelle (s) modalit  (s) d 'achats ?**
- ✓ **Quel coût d 'utilisation ?**

Gratuité des dispositifs médicaux

⇒ Fournisseur dépendant

- ✓ Culture d'entreprise
- ✓ Taille de la société

⇒ DM dépendant

- ✓ Endoprothèse
- ✓ Défibrillateur cardiaque

⇒ Etude dépendant

- ✓ DM innovant, attitude thérapeutique innovante
- ✓ Etude pharmacoéconomique, évolution technologique

Achat des DM : Possibilité de financement

⇒ **Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) :**

✓ **Difficulté d 'obtenir l 'affectation du budget DM sur les crédits des produits pharmaceutiques**

⇒ **Circulaire DHOS/OPRC/n° 92 du 13 février 2002 : circulation innovations diagnostiques et thérapeutiques**

✓ **Projet à soumettre
à la Direction de l 'hôpital
au Ministère**

✓ **Etudes multicentriques, pharmacoéonomiques**

**financement sur une durée déterminée des DM
ex. : endoprothèses coronaires avec PA**

Achat des DM : modalités d 'achat

⇒ Code des Marchés Publics : article 35.I.3

✓ Article 35 :

« Il ne peut être passé de marchés négociés que dans les cas définis ci-dessous »

✓ I : « Peuvent être négociés après publicité préalable et mise en concurrence »

✓ 3ème : « Les marchés de travaux et de fournitures qui sont conclus uniquement à des fins de recherche, d 'essai, d 'expérimentation, de mise au point, d 'étude ou de développement sans finalité commerciale immédiate »

Achat des DM : quel prix ?

- ⇒ **Prix équivalent à celui proposé lors d'un appel d'offre ?**
- ⇒ **Prix selon le prorata temporis**

"Mis gratuitement à disposition pendant ..." :

Temps de l'essai



Longévité du DM



Décision pour référencement de l'essai

⇒ Tenir compte de l'ensemble des éléments

✓ Acceptation ou refus de l'étude :

si acceptation :

- ♦ suivi de l'étude par la pharmacie
- ♦ circuit des dispositifs médicaux
- ♦ gestion de l'essai clinique

✓ Négociation du prix :

gratuité

prix négocié

Contenu de la Directive :

- Exigences de sécurité
- Moyen de prouver par le fabricant le respect de ces règles de sécurité
- Mode d'étiquetage (marquage CE)

"Les dispositifs médicaux doivent être conçus et fabriqués de telle manière que leur utilisation *ne compromette pas l'état clinique et la sécurité des patients ni la sécurité* et la santé des utilisateurs lorsqu'ils sont utilisés dans les conditions et aux fins prévues, étant entendu que les *risques éventuels liés à leur constituent des risques acceptables au regard du bienfait apporté au patient* et compatible avec un niveau élevé de protection de la santé et de la sécurité".

(extrait de la Directive)

La norme EN 540

- ♦ C'est une norme harmonisée
- ♦ Pas d'obligation mais le respect de la norme assure une présomption de conformité
- ♦ Triple but :
 - approche commune européenne
 - protection des sujets
 - assurer une conduite scientifique

La norme EN 540

Investigation clinique des DM sur les sujets humains

⇒ Terminologie et définitions

- ✓ Promoteur, Investigateur, Moniteur, Plan d'investigation
- ✓ Consentement éclairé, Formulaire de rapport

⇒ Prescriptions générales

⇒ Méthodologie

- ✓ Généralités
- ✓ Exigences à satisfaire avant de commencer l'investigation
- ✓ Le plan d'investigation clinique
- ✓ Rôle du Promoteur
- ✓ Rôle du Moniteur
- ✓ Rôle de l'investigateur clinique

⇒ Présentation des résultats et publication

- ✓ Garante de l'éthique du promoteur

La loi "Huriet-Sérusclat" 20 décembre 1988

⇒ Loi pénale et non une "autorisation ministérielle"

⇒ S'applique à toute investigation conduite sur le territoire français si :

- ✓ organisée
- ✓ sur l'homme
- ✓ permet de faire avancer les connaissances

⇒ Mise en application de la responsabilité du Promoteur de l'étude (de l'industriel le plus souvent)

La loi "Huriet-Sérusclat" 20 décembre 1988

⇒ En pratique, s'applique à la majorité des investigations cliniques réalisées

⇒ En l'absence de risques et de contraintes pour les sujets, la réflexion peut s'appuyer sur :

✓ Les objectifs de l'étude

- ↘ démontrer l'efficacité thérapeutique du DM ou
- ↘ vérifier les performances du DM chez l'homme

✓ Les critères de l'étude

- ↘ efficacité/tolérance de l'utilisation du DM ou
- ↘ performances du DM en condition d'utilisation

Loi 88-1138 du 20 décembre 1988
L.1121 à 1126 du CSP

- ⇒ **Principes éthiques de la déclaration d'Helsinki**
- ⇒ **Conçue pour essais avant AMM**
- ⇒ **Etendue lors de son adoption à l'ensemble des recherches biomédicales**

Spécificité de l'évaluation des DM

⇒ Une définition qui englobe des produits très divers

⇒ Produits ayant un mode d'action mécanique

✓ Présence de PA dans certains DM

⇒ Renouvellement et évolution rapides : versions améliorées

⇒ Utilisateur et environnement dépendant

⇒ Population de petite taille

Exemples d'études cliniques : Défibrillateurs cardiaques

⇒ Innovation thérapeutique

curiethérapie intracoronaire

⇒ Nouvelle approche thérapeutique

abord endovasculaire AAA

⇒ Evolution de produit

stimulation cardiaque

La mise en place

- ⇒ L'information du ou des Pharmaciens des Etablissements (en particulier si DM stérile)
- ⇒ L'information des Directions
- ⇒ Et établissement de "convention"
- ⇒ La mise à disposition du ou des DM et des éléments nécessaires au recueil des données
- ⇒ La formation et l'information des Personnels impliqués

Le suivi de l'étude

⇒ **Rôle principal du Moniteur de l'étude**

- ✓ **respect du rythme d'inclusion des sujets**
- ✓ **respect des indications et du mode d'emploi du DM**
- ✓ **respect du Plan d'investigation clinique**
- ✓ **obtention des consentements éclairés par écrit**
- ✓ **consignation de toutes les informations dans les documents de recueil**

La clôture de l'étude

⇒ Bilan des dossiers reconstitués

⇒ Rappel des DM non utilisés

⇒ Analyse des résultats de l'étude

⇒ Rédaction du rapport final d'investigation, signé par le Promoteur et tous les investigateurs

La publication des résultats de l'étude : garante de l'éthique du Promoteur