 <p>afssaps Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé DEDIM / DSM Cellule nouveaux dispositifs</p>	<p>Evaluation des dispositifs médicaux implantables innovants : point de vue de l'Afssaps</p> <p>Congrès SFPC 2006</p>	Date : 08/02/06
		Page 1 sur 5
		Version 3
		Réf. : DTLCLC06020701

M. Jean-Claude Ghislain, Directeur de l'évaluation des dispositifs médicaux
M. Laurent Corteel, Chef de la cellule nouveaux dispositifs

Cet article a pour but de présenter le point de vue de l'Afssaps sur l'évaluation des dispositifs médicaux implantables innovants.

Introduction

Les missions de l'Afssaps se décomposent en 2 volets : un volet sanitaire et un volet réglementaire.

D'un point de vue sanitaire, l'Afssaps a en charge l'évaluation du rapport bénéfices/risques des produits de santé dont elle a la responsabilité, c'est-à-dire les médicaments, les dispositifs médicaux, les cosmétiques, les biocides, les produits de tatouage, etc.

Dans ce volet sanitaire, elle a aussi un pouvoir qui la différencie des autres agences françaises : un pouvoir de police sanitaire. C'est-à-dire qu'elle peut prendre en son nom des décisions publiées au Journal officiel sans passer par la signature du Ministre de la santé. En ce qui concerne les dispositifs médicaux, elle peut donc prendre des décisions de suspension ou de restriction d'utilisation.

D'un point de vue réglementaire, elle représente l'autorité compétente française des produits de santé vis-à-vis des fabricants et des utilisateurs. Dans le concert européen, elle a en charge de faire appliquer et de faire évoluer la réglementation européenne relative au marquage CE.

L'innovation et l'Afssaps

Quand l'Afssaps est-elle confrontée à l'innovation ?


L'Afssaps est confrontée à l'innovation en trois circonstances :

1. Lors de signalements d'incidents en matériovigilance (décret 1996) a posteriori par rapport à la mise sur le marché,
2. Lors de la mise sur le marché français d'un nouveau dispositif de classe IIb ou III (décret 2002-1221) dans le cadre de la surveillance du marché. Pour rappel, les dispositifs médicaux de classe IIb ou III sont les dispositifs à risque particulier ou élevé ;
3. Lors d'une déclaration d'intention d'essai clinique en France en amont de la mise sur le marché (nouveau décret à paraître).

Le nouveau décret à paraître est un décret d'application de la loi qui transpose la directive essais cliniques médicaments et notamment la partie sur les recherches biomédicales (loi Huriet modifiée).

Ci-après un exemple pour chacune des trois situations où l'Afssaps est confrontée à l'innovation :

1. Premier exemple, en aval de la mise sur le marché, un exemple de matériovigilance avec le stent Cypher du fabricant Cordis et dont le principe actif est le Sirolimus.

 <p>afssaps Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé DEDIM / DSM Cellule nouveaux dispositifs</p>	<p>Evaluation des dispositifs médicaux implantables innovants : point de vue de l'Afssaps</p> <p>Congrès SFPC 2006</p>	Date : 08/02/06
		Page 2 sur 5
		Version 3
		Réf. : DTLCLC06020701

Après quelques mois de mise sur le marché français et un avis favorable pour le remboursement du stent, la Food and Drug Administration (FDA) a publiée une alerte basée sur des observations de thrombose tardive sur stent.

La réaction de l'Afssaps a été de mettre en place une enquête de vigilance dont le principe est de faire remonter les incidents avec un suivi particulier. Il n'y a pas eu remise en cause de la mise sur le marché mais celle-ci a dû être complétée par la surveillance des registres de suivi mis en place par les fabricants et/ou les sociétés savantes.

En conclusion de cette enquête, il est apparu que la fréquence de thrombose était alors équivalente à celle observée sur les stents nus et qu'il n'y avait pas lieu de remettre en cause l'utilisation de ces nouveaux stents dits "actifs".

Deux éléments sont à retenir à partir de cet exemple :

1. La vigilance fonctionne y compris au niveau des échanges internationaux, avec différentes formes possibles d'intervention (déclarations ou enquêtes).
2. Elle est une approche indispensable mais a posteriori et non spécifique de l'innovation puisque très en aval de la mise sur le marché des dispositifs médicaux.

2. Deuxième exemple, cette fois-ci pour illustrer la surveillance des dispositifs à risque particulier et élevé au moment de leur mise sur le marché.

Compte tenu de l'expérience du Stent Cypher de Cordis, l'Afssaps a aujourd'hui les moyens d'être plus vigilante sur certaines catégories de produits.

En effet, les fabricants de dispositifs médicaux de classe IIb et III ont l'obligation de les déclarer lors de leur mise sur le marché.

L'Afssaps est ainsi intervenue directement sur 4 dossiers de stent coronaire parmi les 7 enregistrés.

Il a été demandé aux fabricants de compléter certaines données précliniques, cliniques, ou encore relatives à la notice d'utilisation.

Au plan préclinique, la potentialité génotoxique du paclitaxel a fait l'objet d'une attention particulière.


D'un point de vue clinique, l'agence a pu vérifier l'existence de résultats cliniques et angiographiques supérieurs à 6 mois d'un essai contrôlé en double aveugle versus stent nu ou actif.

Pour conclure sur cet exemple, l'Afssaps a donc une réelle capacité d'intervention lors de la mise sur le marché des dispositifs médicaux.

3. Un troisième exemple, cette fois-ci pour illustrer la confrontation de l'innovation et de l'Afssaps en amont de la mise sur le marché.

L'essai clinique, pris en exemple, concerne une valve cardiaque insérée dans un stent et posée par voie endovasculaire.

Pour ce type de dispositif, à ce moment là de son évaluation, il y a nécessité d'une approche du rapport bénéfices/risques spécifique pour des patients sélectionnés et informés de façon rigoureuse, avec une surveillance étroite du déroulement de l'essai.

 <p>afssaps Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé DEDIM / DSM Cellule nouveaux dispositifs</p>	<p>Evaluation des dispositifs médicaux implantables innovants : point de vue de l'Afssaps</p> <p>Congrès SFPC 2006</p>	Date : 08/02/06
		Page 3 sur 5
		Version 3
		Réf. : DTLCLC06020701

Il y a 2 contraintes à cette approche. Premièrement, il ne faut pas confondre l'essai clinique, qui doit rester une investigation, et la mise sur le marché. Deuxièmement, il faut faire un bon usage de la précaution, en la dosant, afin de ne pas en faire un principe systématique qui pourrait bloquer l'innovation.

A ce jour, une procédure nouvelle d'autorisation des essais cliniques des dispositifs médicaux avec obligation de répondre dans les 60 jours est appliquée à l'Afssaps, sous la forme d'une phase pilote en attente de la signature d'un décret et des arrêtés à paraître.

La nouvelle réglementation sur les essais cliniques a un champ d'application réduit : elle concerne les recherches biomédicales sauf les essais non interventionnels. Pour rappel, les essais non interventionnels sont ceux dans lesquels on n'intervient pas dans le processus clinique classique du suivi du patient. L'Afssaps doit donner son autorisation sous 60 jours maximum. Le dépôt de dossier doit se faire en parallèle de celui fait auprès d'un Comité de protection des personnes (CPP). Dans ces 60 jours, l'Afssaps évalue les pré-requis sur le produit et le plan d'investigation (sélection, information et suivi des participants).

Quand l'Afssaps s'implique-t-elle face à l'innovation ?

Pour en revenir à la problématique de l'innovation à l'Afssaps, d'une façon générale, au sortir de ces trois exemples, toutes les innovations ne présentent pas d'enjeu sanitaire et l'Afssaps est donc fondée à s'impliquer directement :

- lorsque la nécessité d'une mise à disposition rapide du produit au patient, voire anticipée, est prévisible ;
- et/ou lorsqu'un risque nouveau au moins potentiel est à prendre en compte (par exemple, une génotoxicité locale comme avec le stent coronaire Taxus de chez Boston, ou les nanoparticules demain) ;
- et/ou lorsque l'application des réglementations en vigueur s'annonce complexe risquant d'entraver la recherche et l'innovation : produit combiné (dispositif médical associé à un médicament ou un tissu humain), imagerie moléculaire (avec les nanotechnologies par exemple), ...

L'Afssaps doit donc positionner ses procédures d'intervention dans une stratégie d'anticipation.

Quels moyens l'Afssaps met-elle en place pour suivre l'innovation ?


Par ailleurs, depuis 2005, l'Afssaps a élaboré un projet d'établissement pour une durée de 3 ans. L'un des chantiers mis en place est consacré à la veille et à l'accompagnement de l'innovation au travers de :

- L'amélioration de la veille scientifique en liaison avec les sociétés savantes et en coordination avec la Haute autorité de santé;
- L'accompagnement de l'innovation des dispositifs.

Pour concrétiser ces 2 axes de progrès, l'Afssaps est en train de créer une cellule spécifique : la cellule nouveaux dispositifs.

Ses missions telles qu'elles sont définies pour le moment (projet en cours de réalisation) seront :

- Surveiller la mise sur le marché des dispositifs et repérer les dispositifs innovants ;

 <p>afssaps Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé DEDIM / DSM Cellule nouveaux dispositifs</p>	<p>Evaluation des dispositifs médicaux implantables innovants : point de vue de l'Afssaps</p> <p>Congrès SFPC 2006</p>	Date : 08/02/06
		Page 4 sur 5
		Version 3
		Réf. : DTLCLC06020701

- Assurer une veille prospective et participative concernant les dispositifs innovants et les pratiques innovantes en coordination avec la HAS ainsi que participer au chantier d'accompagnement de l'innovation ;
- Mettre à disposition en interne et en externe les informations compilées et traitées, relatives aux produits et aux autres activités de la cellule.

Concernant la troisième mission, de l'information est déjà disponible sur le portail internet des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro accessible à partir site Web de l'Afssaps à l'adresse suivante : www.afssaps.sante.fr.

A ce jour, sont disponibles dans ce portail les rubriques « Surveillance du marché », « Vigilances », « Essais cliniques », et « Informations réglementaires ».

Dans la rubrique « Surveillance du marché », sont disponibles les opérations d'évaluation et de contrôle du marché.

Dans la rubrique « Vigilances », est disponible le kit de matériovigilance, permettant de se former en e-learning.

Au cours de l'année 2006, une accroche vers la cellule nouveaux dispositifs sera disponible.

L'innovation au plan européen

L'innovation est aussi discutée sur le plan européen et sur le plan international.


Sur le plan européen, une révision de la directive européenne 93/42/CE relative à la mise sur le marché des dispositifs médicaux est en cours d'adoption qui renforce notamment les exigences d'évaluation clinique pré- et post-commercialisation. Les documents concernant cette révision sont disponibles sur le site internet de la Commission européenne http://europa.eu.int/comm/enterprise/medical_devices/revision_mdd_en.htm.

Dans les modifications de l'annexe X de la directive, la nécessité d'études cliniques est renforcée, les critères d'équivalence doivent être pris en compte, et le suivi clinique après mise sur le marché post market clinical follow-up (PMCF) est introduit.

La notion d'équivalence a été précisée par le groupe européen « Clinical Evaluation Task Force », présidé par l'Afssaps. D'un point de vue clinique, deux dispositifs médicaux peuvent être déclarés équivalents si ils présentent les mêmes destinations cliniques, si ils sont utilisés sur le même site du corps humain, si ils concernent les mêmes populations, si leurs performances critiques sont similaires au regard de la destination. D'un point de vue technique, ils doivent avoir les mêmes conditions d'utilisation, les mêmes spécifications et propriétés, une conception similaire, et les mêmes principes de fonctionnement. Au niveau biologique, ils doivent être constitués des mêmes matériaux et avoir un contact avec les mêmes parties du corps humain.

La notion de Post market clinical follow up a également été précisée par le groupe européen « Clinical Evaluation Task Force ». Il est incorporé en toute lettre dans l'annexe X, intégré au concept de surveillance après la mise sur le marché, et présent dans toutes les procédures d'évaluation de la conformité. Le dispositif devra suivre le PMCF quand un ou plus des critères prédéfinis ci-après sont remplis :

- Innovation,
- Sévérité de la maladie,
- Sensibilité de la population cible,

 <p>afssaps Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé DEDIM / DSM Cellule nouveaux dispositifs</p>	<p>Evaluation des dispositifs médicaux implantables innovants : point de vue de l'Afssaps</p> <p>Congrès SFPC 2006</p>	Date : 08/02/06
		Page 5 sur 5
		Version 3
		Réf. : DTLCLC06020701

- Localisation anatomique à risque ,
- Risque connu de la littérature,
- Risque connu d'un dispositif similaire déjà sur le marché,
- Identification d'un risque acceptable durant les essais avant la mise sur le marché,
- Quand les études avant mise sur le marché ne couvrent pas la durée d'utilisation du dispositif.

De plus, un débat européen sur les conditions de mise sur le marché de nouvelles catégories de dispositifs avec consultation des états membres de l'union européenne ne fait que commencer sur la base de la procédure centralisée mise en place pour les dispositifs fabriqués à partir de produits d'origine animale à risque EST (encéphalopathie spongiforme transmissible).

Dans cette procédure centralisée, l'évaluation faite par l'organisme notifié dans le cadre du marquage CE est transmise à son autorité compétente qui devient par là même l'autorité compétente référente au niveau européen. Cette dernière transmet alors le dossier aux autres autorités compétentes pour avis. Elle récupère les avis et fait une note de synthèse pour donner un avis consensuel à l'organisme notifié.

Enfin, le groupe européen « Clinical Evaluation Task Force » travaille à un concept de guide pour l'évaluation clinique des nouveaux produits sur l'exemple des travaux réalisés sur les nouveaux stents coronaires avec principe actif avec des experts de l'ESC (European Society of Cardiology = fabricants, autorités compétentes (France, Angleterre, Suède), sociétés savantes). Pour les autres produits, des normes existent.

L'innovation au plan international

Sur le plan international, l'expertise européenne développée en matière d'évaluation clinique des dispositifs médicaux a donné naissance à un nouveau groupe d'étude international du « Global Harmonisation Task Force » (GHTF).

L'harmonisation en matière de régulation de l'accès au marché des nouvelles technologies est un objectif stratégique de ce GHTF.

De plus, les Etats-Unis (FDA) et le Japon ont manifesté leur souhait de coopération sur une approche de recommandations pour l'évaluation clinique de nouvelles catégories de dispositifs, comme les nouveaux stents coronaires, en vue de définir des « global data » utilisables dans l'ensemble des systèmes réglementaires internationaux.

Conclusion

Plus d'évaluation clinique avant mise sur le marché et plus de surveillance clinique au début de la commercialisation vont mobiliser de plus en plus les équipes cliniques dans les établissements de santé y compris les pharmaciens.

Une telle démarche d'anticipation, d'accompagnement de l'innovation est un challenge pour l'Afssaps.

Cette approche est indispensable pour offrir à nos concitoyens un haut niveau de sécurité sanitaire sans ralentir le progrès médical.

Cela dit, la vigilance reste une approche valide et indispensable dans laquelle les pharmaciens ont une place privilégiée.