



**UE11 DE BIOMÉDECINE QUANTITATIVE – L3**

# **Cours 5. Evaluation des dispositifs médicaux**

---

Leslie Pibouleau

Service de Biostatistique et Information Médicale

Hôpital Saint-Louis, Paris

07 mars 2013

# Plan du cours

- Qu'est-ce qu'un dispositif médical (DM) ?
  - Définition
  - Les différentes catégories
  - Les produits frontières et les produits combinés
  - Part dans la prise en charge des patients / médicaments
- Evaluation pour la mise sur le marché
- Evaluation pour le remboursement
- Spécificités de l'évaluation des DM

# Qu'est-ce qu'un dispositif médical (DM) ?

---

- Définitions
- Classification
- Les produits combinés / frontières
- Part des DM dans la prise en charge des patients

# Définitions

- Article L.5211-1 du Code de la Santé Publique (CDSP)

On entend par **dispositif médical**

tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels nécessaires au bon fonctionnement de celui-ci,

destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme **à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme**, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens.

Constitue également un dispositif médical le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostiques ou thérapeutiques.

# Définitions

- Les dispositifs sont destinés à être utilisés à des fins :
  - de diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement ou d'atténuation d'une maladie ;
  - de diagnostic, de contrôle, de traitement, d'atténuation ou de compensation d'une blessure ou d'un handicap ;
  - d'étude, de remplacement ou de modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique ;
  - de maîtrise de la conception.

# Définitions

- Moyens pharmacologiques

suppose une interaction entre les molécules de la substance en cause et un composant cellulaire (récepteur)  $\Rightarrow$  réaction (directe ou indirecte)

L'existence d'une relation dose-effet est un indice d'une réaction pharmacologique

- Moyens immunologiques

Action s'exerçant par la stimulation/mobilisation de cellules ou substances participant à une réaction immunologique

- Moyens métaboliques

Action impliquant une altération des processus chimiques intervenant dans le fonctionnement normal de l'organisme

# Définitions

⇒ *Tout produit utilisé à des fins médicales qui n'est ni un médicament ni un produit biologique = DM*

⇒ ***Classe très hétérogène*** : béquilles, plâtre de contention, bas de contention, fauteuil roulant, pompe à insuline, tensiomètre, seringue, pansements, IRM, scanner, robot chirurgical, neurostimulateur cérébral, prothèse de hanche, stent coronaire, stimulateur et défibrillateur cardiaques, valves aortiques, ...

# Quelques exemples

## Appareil de radiographie à basse dose



## Dispositif de surveillance en continu de la glycémie



# Quelques exemples

## Bras artificiel



## Masque anti projection



# Quelques exemples

**Stent coronaire**



**Prothèse totale de hanche**



**Valve cardiaque**



**Assistance ventriculaire gauche**



# DM implantables

- tout dispositif destiné à être implanté en totalité dans le corps humain ou à remplacer une surface épithéliale ou la surface de l'œil, grâce à une intervention médicale et à demeurer en place après l'intervention.
- Est aussi considéré comme dispositif implantable, tout dispositif destiné à être introduit partiellement dans le corps humain par une intervention médicale et qui est destiné à demeurer en place après l'intervention pendant une période d'au moins 30 jours

# Différentes catégories de DM

1. DM implantables actifs (DMIA) : *stimulateurs cardiaques, défibrillateurs implantables, pompes implantables*
2. DM de diagnostic in vitro (DM DIV) : *réactifs pour les diagnostics*
3. DM destinés à la compensation d'un handicap : *fauteuil roulant, aides auditives, lunettes, ...*
4. DM fabriqués sur mesure : *prothèse dentaire, semelles orthopédiques, certains implants orthopédiques, ...*
5. DM de type équipements, destinés au diagnostic, aux gestes thérapeutiques, à la suppléance fonctionnelle : *scanner, appareil de dialyse, radiothérapie, ventilateur/moniteur de surveillance, défibrillateur cardiaque externe, ...*
6. DM de soins à usage unique, dont le traitement de plaies, le matériel d'injection... : *aiguille, pansements, ...*
7. Implants chirurgicaux (non actifs) : *prothèse de hanche, valve cardiaque, ...*

## DMIA et DM DIV

- **DM implantables Actifs DMIA** Art L5211-1
  - « Dispositifs médicaux qui sont conçus pour être implantés en totalité ou en partie dans le corps humain... et qui dépendent pour leur bon fonctionnement d'une source d'énergie électrique ou de toute source d'énergie autre que celle qui est générée directement par le corps humain ou la pesanteur »
- **DM de diagnostic In Vitro (DM DIV)** : Art L 5221-1 du CDSP
  - « Produits, réactifs, matériaux, instruments... destinés à être utilisés in vitro dans l'examen des échantillons provenant du corps humain afin de fournir une information concernant un état physiologique ou pathologique... »

# Classification des DM

- Les DM, hors DMIA et DM DIV, sont classés en 4 classes qui correspondent à des niveaux de risques croissants : **classe I, classe II a, classe II b, et classe III** » (*Article R. 5211-7*)

**Classe I**      Risque potentiel faible

**Classe IIa**      Risque potentiel modéré

**Classe IIb**      Risque potentiel élevé

**Classe III**      Risque potentiel critique

- Les DMIA correspondent à la classe III

# Classification des DM

- Il existe 20 règles de classification permettant de déterminer la classe des dispositifs :
  - la **durée d'utilisation** ou plus précisément la durée pendant laquelle le dispositif est en contact en continu avec le patient,
  - **l'invasivité** : le dispositif est-il invasif ou non, et s'il l'est, quel est le degré d'invasion (pénétration par un orifice du corps ou par implantation chirurgicale) ,
  - la possibilité ou non de **réutilisation**,<sub>1</sub>
  - la visée **thérapeutique** ou **diagnostique**,<sub>1</sub>
  - la dépendance d'une **source d'énergie** autre qu'humaine,
  - la **partie du corps** qui entre en contact avec le DM : système circulatoire central, système nerveux central...

# Classification des DM

**Classe I** Instruments chirurgicaux réutilisables, dispositifs médicaux non-invasifs, dispositifs médicaux invasifs à usage temporaire...

- **Classe IIa** Dispositifs médicaux de classe I stérile et/ou avec fonction de mesurage, lentilles de contact, prothèses dentaires,...
- **Classe IIb** Dispositifs médicaux implantables long terme...
- **Classe III** Dispositifs médicaux implantables long terme en contact avec le cœur, le système circulatoire central ou le système nerveux central, dispositifs médicaux implantables résorbables, implants mammaires , prothèses de hanche, prothèses de genou,...



# Classification des DM - exemples

Classe I	Classe IIa	Classe IIb	Classe III
<ul style="list-style-type: none"><li>- Verres correcteurs</li><li>- Stéthoscopes</li><li>- Compresses</li><li>- Lits médicaux</li><li>- Fauteuils roulants</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Lentille de contact</li><li>- Cathéters urinaires</li><li>-DM destinés à la fermeture de la peau</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Hémodialyseurs</li><li>- Ciment osseux</li><li>- Implants d'ostéosynthèse</li><li>- Ventilateurs pulmonaires</li><li>- Lasers chirurgicaux</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Cathéters cardiovasculaires</li><li>- Valves cardiaques</li><li>-Sutures biorésorbables</li><li>- Stents</li><li>- Implants mammaires</li><li>- Prothèses de hanche, genou</li></ul>

# Les produits combinés / frontières

- Quand un DM forme avec un médicament un produit intégré destiné à être utilisé exclusivement dans l'association donnée et non réutilisable
  - Ex : seringue pré-remplie
- Quand un DM incorpore une substance qui, utilisée seule, peut être considérée comme un médicament
  - Ex : ciment osseux avec antibiotique

# Les produits combinés / frontières

- Le produit combiné est considéré comme un médicament ou un DM en fonction de l'action principale revendiquée
  - seringue pré-remplie → médicament
  - ciment osseux avec antibiotique → DM
    - Action principale = fixer la prothèse
    - Action principale ≠ traiter une infection
  - stent coronaire avec principe actif (substance limitant la prolifération des cellules endothéliales dans le stent et donc le risque de re-sténose)
    - Action principale = maintenir ouverte la paroi de l'artère → DM

mais parfois, difficulté à statuer sur l'action principale...

- Ex : Acide hyaluronique pour injection intra-articulaire
  - Action principale mécanique → DM  
(Viscosupplémentation du liquide synovial des articulations arthrosiques)
  - Action principale pharmacologique → médicament

# Part relative dans la prise en charge des patients

- Essor important à partir des années 80 avec l'émergence de nouvelles technologies (robotique, informatique, électronique) et le développement de nouveaux matériaux
- Quelques exemples
  - stimulateurs cardiaques
    - 1950 : 1<sup>er</sup> stimulateur externe
    - 1958 : 1<sup>ère</sup> pose de stimulateur implantable
    - et depuis miniaturisation, allongement de la durée de vie des piles, programmation des stimulateurs en fonction des besoins des patients
  - 1980 : pompe à insuline implantable (diabète de type I)
  - 1986 : stent coronaire

# Part relative dans la prise en charge des patients

- Utilisation en augmentation
  - 1 personne / 5 serait porteuse d'un DM implantable dans les pays développés\*
  - Nombre de DM différents disponibles : ~ 200 000 en Europe,  
~ 500 000 aux Etats-Unis
- Part des dépenses :
  - augmentation de 9.2% entre 2000 et 2007 \*\*
  - reste faible / celle du médicament ~ 30% des dépenses pour le médicament \*

\* Audry A, Ghislain J. *Le dispositif médical. Que sais-je? PUF, Paris. 2010*

\*\* Vaulont C, Vielfaure N, Rigollot N, Guérin A, Courtois J, Poiteau P. *Les dispositifs médicaux : situation et évolution en 2007. Point de Repère. 2008*

## 2 étapes réglementaires peuvent nécessiter une recherche clinique

---


1. LA MISE SUR LE MARCHÉ VIA L'OBTENTION DU MARQUAGE CE
2. LA DEMANDE DE REMBOURSEMENT PAR L'ASSURANCE MALADIE

# Evaluation pour la mise sur le marché du DM

---

LE MARQUAGE CE

# Principes de mise sur le marché du DM

- **Réglementation européenne** récente (1998 pour la majorité des DM) visant à assurer (i) la sécurité des consommateurs et utilisateurs et (ii) la libre circulation des DM au sein de l'Union Européenne
- Directives européennes fixant les « **exigences essentielles** » transposées ensuite en droit national
- **Marquage CE**  matérialisant la conformité à la directive concernée: un DM peut être mis sur le marché s'il respecte les exigences essentielles de la directive
- **Exceptions** : DM sur mesure et DM destinés à des investigations cliniques



# Exigences essentielles

- **Générales**
    - Leur utilisation ne compromet pas l'état clinique et la sécurité des patients et des utilisateurs
    - Risques acceptables / bienfaits
    - Atteindre les **performances** assignées
    - Conservation des performances et de la sécurité dans le temps et au cours du stockage
  - **Relatives à la conception**
    - Propriétés chimiques, physiques et biologique
    - Infection et contamination microbienne
    - ...
- \* Performance : action du DM par référence à son utilisation prévue lorsqu'il est correctement mis en oeuvre**

# Réglementation de mise sur le marché

- Plusieurs directives encadrent la mise sur le marché des DM
  - **93/42/CE (amendée par la 2007/47) : pour les DM obligatoire depuis 1998**
  - 90/385/CE (amendée par la 2007/47) : **DM implantables actifs (DMIA) 1995**
  - 98/79/CE : **DM diagnostic in vitro (DM DIV) 2003**

Complétées par des directives « techniques »

- 2003/32/CE : DM fabriqués à partir de tissus d'origine animale
  - 2000/70/CE : DM incorporant des dérivés stables du sang
  - 2005/50/CE : reclassification des implants orthopédiques
  - 2003/12/CE : reclassification des implants mammaires
- Transposées en droit national dans le CDSP
  - Nouveaux règlements attendus dès 2014

# Ce que prévoit la directive

- Le fabricant rédige la **documentation technique (dossier de conception)** du DM démontrant la conformité du produit aux exigences essentielles de la directive
- **En fonction du niveau de risque du DM**, le fabricant choisit une procédure d'évaluation de la conformité aux exigences essentielles. Cette procédure fait intervenir un **organisme tiers\*** uniquement pour les classes de risque les plus élevés (II et III).

\* Organisme tiers = organisme notifié (ON)

# Qu'est-ce qu'un organisme notifié ?

- **Organisation nommée par l'autorité compétente** du pays européen où il est établi et notifiée par la Commission européenne après vérification de sa compétence et de son indépendance
- Peut être un organisme de droit privé ou public
- **Tâche principale** : fournir des services d'évaluation de la conformité selon les dispositions stipulées dans les directives régissant le marquage CE
- en France : 1 seul = le LNE-GMED
- en Europe : ~ 80
- **Liberté du fabricant de choisir n'importe quel ON**

# Ce que prévoit la directive

Risque  
faible

- **Classe I** : *DM non invasifs, réutilisables, ...*  
Auto-certification

- **Classe II** : *DM de diagnostic, implants chirurgicaux, ...*  
Intervention d'un ON : évaluation du système complet d'assurance qualité du fabricant + examen du dossier de conception **par tirage au sort d'un ou plusieurs dossiers d'un DM de la gamme**

Risque  
élevé

- **Classe III** : *DM implantables en contact du cœur, SNC, sang, DM biorésorbables, ...*  
Intervention d'un ON : évaluation du système complet d'assurance qualité du fabricant + examen **systematique** du dossier de conception

# 3 acteurs du marquage CE

## 1. Fabricant

- responsable de la mise sur le marché
- choisit l'organisme notifié
- appose le marquage CE une fois la procédure d'évaluation de la conformité aux exigences essentielles réalisée

## 2. Organisme notifié (ON)

- évalue la conformité aux exigences essentielles
- délivre un certificat CE

## 3. Autorité compétente: ANSM en France (ex- AFSSAPS)

Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

Rôle = assurer la sécurité sanitaire

- désigne et inspecte les organismes notifiés
- Interprète la réglementation
- surveille le marché
- centralise et évalue les données de vigilance
- autorise les essais cliniques

# Marquage CE $\neq$ Autorisation Mise Marché

## Contrairement au médicament

1. La réalisation d'un essai clinique n'est pas obligatoire sauf, depuis 2010, pour les DM de plus haut risque (classe III et implantables, sauf si justification que la modification apportée ne modifie pas l'analyse de risque)

Pour tous les DM des « **données cliniques** » sont **exigées** mais il peut s'agir de:

a) Données sur un DM jugé équivalent (avec démonstration de l'équivalence)

ou

b) Résultats d'un essai clinique sur le DM concerné

# Données cliniques : a) DM équivalent

*explicité par un texte européen (guide Meddev 2.7.1)*

3 dimensions :

- **Clinique** : même **destination\***, même site sur le corps humain, même population, perforamnces similaires au regard de la destination)
- **Technique** : mêmes conditions d'utilisation, même propriétés techniques des matériaux utilisés (viscosité, résistance, ...), même conception, même principes de fonctionnement
- **Biologique** : utilisation des mêmes matériaux et contact avec les mêmes parties du corps humain

**\* Destination : utilisation à laquelle le DM est destiné**

Pas nécessaire d'être identique pour être équivalent  
(brevets)

En pratique : notion complexe...



## Données cliniques : b) essai clinique

**Objectifs des essais cliniques décrits dans l'annexe X de la directive 93/42/CEE, dédiée à l'évaluation clinique**

- Vérifier que les performances du DM sont conformes à celles attendues
- Déterminer les éventuels effets secondaires indésirables
- Evaluer le rapport performances/risques

# Marquage CE $\neq$ Autorisation Mise Marché

## Contrairement au médicament

2. La comparaison à un traitement de référence n'est pas obligatoire

DM	Médicament
<ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Performances</b> conformes à celles attendues</li><li>- éventuels <b>effets indésirables acceptables</b> / performances</li></ul> <p><b>Pas d'obligation de démonstration d'efficacité vs. traitement de référence</b></p> <p>→ essais non comparatifs sur de petits échantillons de patients</p>	<p><b>Phase I</b></p> <p><b>Inocuité</b> chez volontaires sains</p> <p><b>Phase II</b></p> <p>Recherche de la <b>dose optimale</b> chez de petits groupes de sujets sains (IIa) ou malades (IIb)</p> <p><b>Phase III</b></p> <p><b>Efficacité</b> chez sujets malades</p> <p>→ essai thérapeutique randomisé vs. placebo ou traitement de référence de grande taille, multicentrique</p>

# Marquage CE $\neq$ Autorisation Mise Marché

## Contrairement au médicament

3. Ce n'est pas un régime d'autorisation de mise sur le marché, cad il n'y a pas d'évaluation du bénéfice/risque par une commission *ad-hoc* (expertise nationale ou eur)

→ Compétence ?? des ON (le plus souvent, un auditeur seul)

- pour évaluer la pertinence de la revendication d'équivalence à un autre DM dans le cas d'une revue de littérature?
- pour évaluer le rapport performance/risque au vu des résultats de l'essai?
- Mais, 2 nouveaux règlements sont en cours de rédaction et il est question d'une procédure d'évaluation centralisée par un panel d'experts pour les DM de plus haut risque (lesquels??)

# Marquage CE

- Certification valable 5 ans + audits de l'ON en général annuels
- L'ON informe l'ANSM de tous les certificats CE délivrés, modifiés, suspendus
  - *la directive ne prévoit pas la transmission automatique des rapports d'audit par l'ON à l'ANSM*
  - *l'ON met à disposition sur demande de l'ANSM toute information liée au certificat CE*
- Pour les DM de classe IIb et III depuis 2006, IIa depuis 2010 : communication obligatoire à l'ANSM de la mise à disposition du DM
  - **1500 nouveaux DM de classes IIb et III / an**
  - **3 500 avec les classes IIa en 2010**

# Essais cliniques après mise sur le marché

## DM

- **Surveillance clinique post-marché**
  - Pas de définition explicite mais un guideline européen
  - Objectifs: confirmer
    - performance long terme
    - acceptabilité des risques résiduels  
identifiés au préalable
  - La décision de ne pas mener un suivi clinique après commercialisation doit être justifiée

## Médicament

- **Phase IV**
  - efficacité à long terme / tolérance et effets indésirables rares
  - critères durs

# Rôles des 3 acteurs après mise sur le marché

- **Fabricant** : doit mettre en place un suivi clinique pour répondre à des incertitudes sur des performances et des risques à long-terme du DM
- **Organisme notifié** : lors des audits annuels évalue si un suivi clinique est effectivement mis en place (*compétence des ON pour juger de la pertinence du protocole???*)
- **Autorité compétente (ANSM)**
  - **Surveillance du marché** (réactive et pro-active)
  - **Vigilance** (matérovigilance et réactovigilance)

# Interventions de l'ANSM après mise sur le marché

- **Surveillance du marché** (réactive et pro-active)
  - Inspection du fabricant
  - Contrôle documentaire et/ou en laboratoire en tant que de besoin
  - Contrôle des ON
- **Vigilance** (matérovigilance et réactovigilance)
  - Centralise les déclaration d'incidents graves
  - Notifications européennes: coopération administrative européenne également connectée avec Etats-Unis, Canada, Japon

**Signaux déclenchant une activité de contrôle:** dénonciations, signalements de vigilance, contrôle thématique avec un enjeu particulier, non conformité détectée lors d'inspections précédentes, ...

# Décisions de l'ANSM

- Mesures correctives prises par les fabricants en accord ou à la demande de l'agence
- Recommandations d'utilisation pour les professionnels de santé
- Décisions prises par le directeur général pouvant aller jusqu'à l'interdiction de mise sur le marché



# En résumé

- C'est l'**organisme notifié (ON)** qui délivre le **certificat CE** de conformité autorisant la commercialisation du DM dans tous les pays de l'UE, et non son autorité compétente (ANSM, en France)
- Les **autorités compétentes nationales** ont un pouvoir d'intervention **en aval** de la mise sur le marché en fonction d'information susceptibles de remettre en cause la conformité du DM (issue de la vigilance et du contrôle du marché)
- Essai clinique uniquement obligatoire depuis 2010 pour les DM de plus haut risque (sauf dérogation...)
- **Pas d'expertise du rapport bénéfice/risque** des DM, même pour les DM de plus haut risque

# Les changements à venir

- **Début 2014**, sont attendus 2 nouveaux **règlements** \* plus précis et plus lisibles sur les DM et DM DIV
- **Enjeux**
  - Organismes notifiés: désignation (critères renforcés, expertise européenne), harmonisation de leurs pratiques, surveillance par des experts européens, ...
  - Transparence et traçabilité des DM: base de données eur d'accès public, identifiant unique, information du patient sur l'implant dont il est porteur
  - Surveillance par les autorités compétentes renforcée
  - **Mise sur le marché des DM de classe III: vers un certificat de conformité équivalent à une AMM**

*\* Contrairement à une directive, un règlement ne nécessite pas de transposition en droit national, son application est donc immédiate*

# Une exemple : les prothèses mammaires PIP

- Prothèse mammaire pré-remplie de gel de silicone
- commercialisée depuis 1991 par une sté française
- Suspicion ancienne sur les risques des prothèses pré-remplies de gel de silicone
  - Interdiction aux Etat-Unis en 1992 : ruptures et fuites observés + suspicion de risque de maladie auto-immune
    - ⇒ en France : moratoire en 1992 en attente d'un rapport d'experts
  - 1994: ré-introduction sur le marché en France avec parution d'une norme sur les prothèses mammaires
- Dès le début de la commercialisation des prothèses PIP, signalements de rupture → contrôles et surveillance spécifique de la sté jusqu'en 1997

# Une exemple : les prothèses mammaires PIP

- en 2003 : les prothèses mammaires en gel de silicone sont reclassées en classe III (directive 2003/12/CE)  
→ **Conséquences?**
- 2009: l'Afssaps note une augmentation du nombre d'incidents de matériovigilance + alerte d'un chirurgien + délation ⇒ convocation de la sté fin 2009 puis inspection en mars 2010 → découverte de la fraude (utilisation d'un gel de silicone autre que celui annoncé) ⇒ interdiction du dispositif
- Suite à la décision de police sanitaire, augmentation significative du nombre de signalements de ruptures pourtant survenues en 2008 et 2009
- Risque de rupture avéré, risque cancérigène non mis en évidence

# Une exemple : les prothèses mammaires PIP

Ce que cela a mis en évidence:

- Les incidents de matériovigilance sont sous-déclarés (en l'occurrence, nombre insuffisant pour faire apparaître sur-risque / autres fournisseurs)
- Le système actuel de certification de conformité aux exigences essentielles n'est pas suffisant pour garantir la sécurité des produits.
  - En particulier le rôle et le contrôle des ON et leur relations avec les autorités compétentes

# Evaluation pour le remboursement

---

# Acteurs

- **Fabricant** : fournit les données cliniques et techniques en sa possession
- **Haute Autorité de Santé**
  - Répond à la question : **Qu'est-ce que la collectivité doit prendre en charge pour améliorer la santé de la population ?**
  - évalue les données disponibles (données du fabricant + littérature + experts) et donne un signal positif, ou non, pour le remboursement ↔ **Service rendu suffisant ou non**
  - Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et Technologies de Santé (CNEDiMTS)
- **Ministre des affaires sociales et de la santé** : décide du remboursement
  - Comité économique des produits de santé (CEPS): comité inter-ministériel qui fixe le prix

# Une procédure relativement récente

- L'évaluation des DM par une commission ad-hoc en vue de leur remboursement ne date que de 2001
- Commission (CEPP puis CNEDiMTS) sur le modèle de la Commission de la Transparence pour le médicament



# Le remboursement des DM en France

Il existe 2 types de prise en charge :

- **DM intégrés dans les Groupes Homogènes de Séjour (GHS)**
  - Depuis 2004, financement des établissements de santé par une tarification à l'activité (T2A) → dépenses des DM intégrées dans des Groupe homogène de séjour (GHS)
  - Ex : GHS n°222 « Appendicectomies compliquées »
  - Ex de DM inclus dans les GHS : implants d'ophtalmologie, matériels d'ostéosynthèse, sutures agrafes digestives, ...
  - **La HAS ne les évalue pas a priori, sauf auto-saisine** (ex : *hémostatiques à usage chirurgical, dispositifs de cicatrisation par pression négative*)
- **DM hors GHS** : doivent être inscrits sur la Liste des Produits et Prestations Remboursables (LPPR) pour être pris en charge par l'Assurance Maladie
  - **La HAS est en charge de leur évaluation**

# La Liste des Produits et Prestations Remboursables

- **doivent être inscrits sur la LPPR, les produits considérés comme potentiellement importants dans la prise en charge thérapeutique globale**
  - les dispositifs médicaux à usage individuel
  - les tissus et cellules issus du corps humain quel qu'en soit le degré de transformation et de leurs dérivés
  - produits de santé autres que les médicaments visés à l'article L. 162-17
  - les prestations de services et d'adaptation associées  
**(article L 165-1 du code de la sécurité sociale)**
- **Consultable sur le site de l'assurance maladie (ameli.fr)**  
[http://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/lpp.pdf](http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/lpp.pdf)

# Organisation de la LPPR

- Titre I : dispositifs médicaux pour traitements et matériels d'aide à la vie, les aliments diététiques et les articles pour pansements
- Titre II : orthèses et prothèses externes (lunettes, montures, appareils correcteurs de surdité, prothèses oculaires et faciales, chaussures orthopédiques, corsets, prothèses pour amputation...)
- Titre III : dispositifs médicaux implantables, Implants et greffons tissulaires d'origine humaine
- Titre IV : véhicules pour handicapés physiques

# 2 modes d'inscription sur la LPPR

## 1. Lignes génériques

= Classe homogène de produits remboursés par l'assurance maladie sur la base d'un tarif unique

- Principe général de la LPPR
- Même indication + même fonction + caractéristiques techniques commun
- ex: prothèses de hanche, prothèses de genou, implants de réfection de paroi,...
- **Auto-inscription par les fabricants** : pas de contrôle a priori du respect des spécifications techniques → la HAS ne dispose d'aucune information sur les produits inscrits sous une même description (quantité, particularités etc...)
- Il n'y a pas mention de marque ou de société
- **Evaluation uniquement dans le cadre de la révision des lignes génériques sur saisine du ministère**
- **Il existe + de 3 100 lignes génériques sur la LPPR!**

# Exemple : ligne générique

## Paragraphe 4 : Endoprothèses coronaires dites "stents"

### Génériques

Codes	Nomenclatures	Tarif de responsabilité en euros	Prix limite de vente au public TTC en euros	Date de fin de prise en charge
3142930	<p>Endoprothèse coronaire dite stent métallique nu non résorbable.</p> <p>La prise en charge est assurée, dans la limite d'une unité par lésion et d'un maximum de deux unités par artère, système de pose compris. La prise en charge est assurée dans les indications suivantes:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- sténoses courtes (&lt; 20 mm) des vaisseaux coronaires, quel qu'en soit le diamètre;</li><li>- sténoses longues (de 20 à 40 mm) sur des vaisseaux de diamètre supérieur ou égal à 3 mm;</li><li>- sténoses de greffons veineux;</li><li>- occlusions coronaires totales;</li><li>- accidents aigus de l'angioplastie: dissections, occlusions.</li></ul> <p>Dans le cas de dissection occlusive aiguë d'une artère, trois unités au maximum, par artère, peuvent être prises en charge.</p>	550,00	550,00	01-05-2011
3177696	<p>Endoprothèse coronaire dite stent couvert de PTFE.</p> <p>Endoprothèse coronaire dite stent couvert d'une membrane de polytétrafluoréthylène (PTFE).</p> <p>La prise en charge est assurée dans les indications suivantes:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- perforation et rupture d'une artère coronaire native;</li><li>- rupture de pontage coronaire.</li></ul> <p>La prise en charge est assurée dans la limite d'une unité par lésion et d'un maximum de deux unités par artère, système de pose compris.</p>	550,00	550,00	01-05-2011

# Ligne générique

- Sous 1 ligne générique peuvent être inscrits un grand nombre de DM : leur nombre et les noms commerciaux ne sont a priori pas connus de la HAS
  - Ex: lors de l'évaluation des descriptions génériques liées aux prothèses de hanche, la HAS a interrogé les fabricants. Il s'est avéré que sous les lignes :
    - « **tige droite cimentée** » : **93 tiges fémorales inscrites**
    - « **cotyles metal-back non cimentés** » : **119 cotyles**
    - « **tête métallique** » : **95 têtes inscrites**



- Pas de contrôle de l'adéquation du DM à la description de la ligne générique

# 2 modes d'inscription sur la LPPR

## 2. Noms de marque (ou nom commercial)

- Si Caractère innovant + lorsque l'impact sur les dépenses d'assurance maladie, les impératifs de santé publique ou le contrôle des spécifications techniques minimales, nécessite un suivi particulier du produit

**ou**

- Si demande à l'initiative du fabricant d'un remboursement supérieur / autres produits de la même classe

Ex : stents intracrâniens, prothèses discales, implants digestifs annulaires

# Exemple : nom de marque

## A. - Endoprothèse coronaire dite «stent» enrobé d'un produit sans action pharmacologique

La prise en charge est assurée dans la limite d'une unité par lésion et d'un maximum de deux unités par artère, système de pose compris. La prise en charge de ce stent est indiquée en cas de:

- sténoses courtes (< 20 mm) des vaisseaux coronaires, quel qu'en soit le diamètre;
- sténoses longues (de 20 à 40 mm) sur des vaisseaux de diamètre supérieur ou égal à 3 mm;
- sténoses de greffons veineux;
- occlusions coronaires totales;
- accidents aigus de l'angioplastie : dissections, occlusions.

Dans le cas de dissection occlusive aiguë d'une artère, trois unités au maximum par artère peuvent être prises en charge.

La prise en charge est assurée pour les produits suivants :

### Société Abbott France SA (Abbott)

Code	Nomenclature	TARIF (en euros TTC)	PLV (en euros TTC)	Date de fin de prise en charge
3166422	Endoprothèse coronaire dite stent, inactif, Abbott, TRIMAXX.	550,00	550,00	01-07-2012

### Société Hexacath France (Hexacath)

Code	Nomenclature	Tarif en euros TTC	Prix limite de vente au public TTC	Date de fin de prise en charge
3180468	Endoprothèse coronaire dite " stent ", Hexacath, HELISTENT TITAN 2. Endoprothèse coronaire dite " stent ", enrobée d'oxynitride de titane sans action pharmacologique, HELISTENT TITAN 2, de la société Hexacath France. La prise en charge est assurée en cas de : - sténoses courtes (< 20 mm) des vaisseaux coronaires, quel qu'en soit le diamètre ; - sténoses longues (de 20 à 40 mm) sur des vaisseaux de diamètre supérieur ou égal à 3 mm ; - sténoses de greffons veineux ; - occlusions coronaires totales ; - accidents aigus de l'angioplastie : dissections, occlusions. La prise en charge est assurée : - dans la limite d'une unité par lésion et d'un maximum de deux unités par artère, système de pose compris. - dans le cas de dissection occlusive aiguë d'une artère, trois unités au maximum par artère peuvent être prises en charge. La prise en charge est assurée pour les modèles suivants : LICM 2.0-7 STI2, LICM 2.0-10 STI2, LICM 2.0-13 STI2, LICM 2.25-7 STI2, LICM 2.25-10 STI2, LICM 2.25-13 STI2, LICM 2.5-7 STI2, LICM 2.5-10 STI2, LICM 2.5-13 STI2, LICM	850,00	850,00	31-03-2015



# Critères d'évaluation de la HAS

- **Service Attendu (SA) /Rendu** : suffisant ou insuffisant
  - Intérêt du produit
  - Intérêt de santé publique

**SA insuffisant si absence de données cliniques**
- **Amélioration de Service Attendu / Rendu** : 5 niveaux par rapport à un traitement de référence (DM, médicament, acte) selon les données actuelles de la science, admis ou non au remboursement
  - ⇒ *Nécessité de fournir des données comparatives (a priori)*
- **Population Cible**

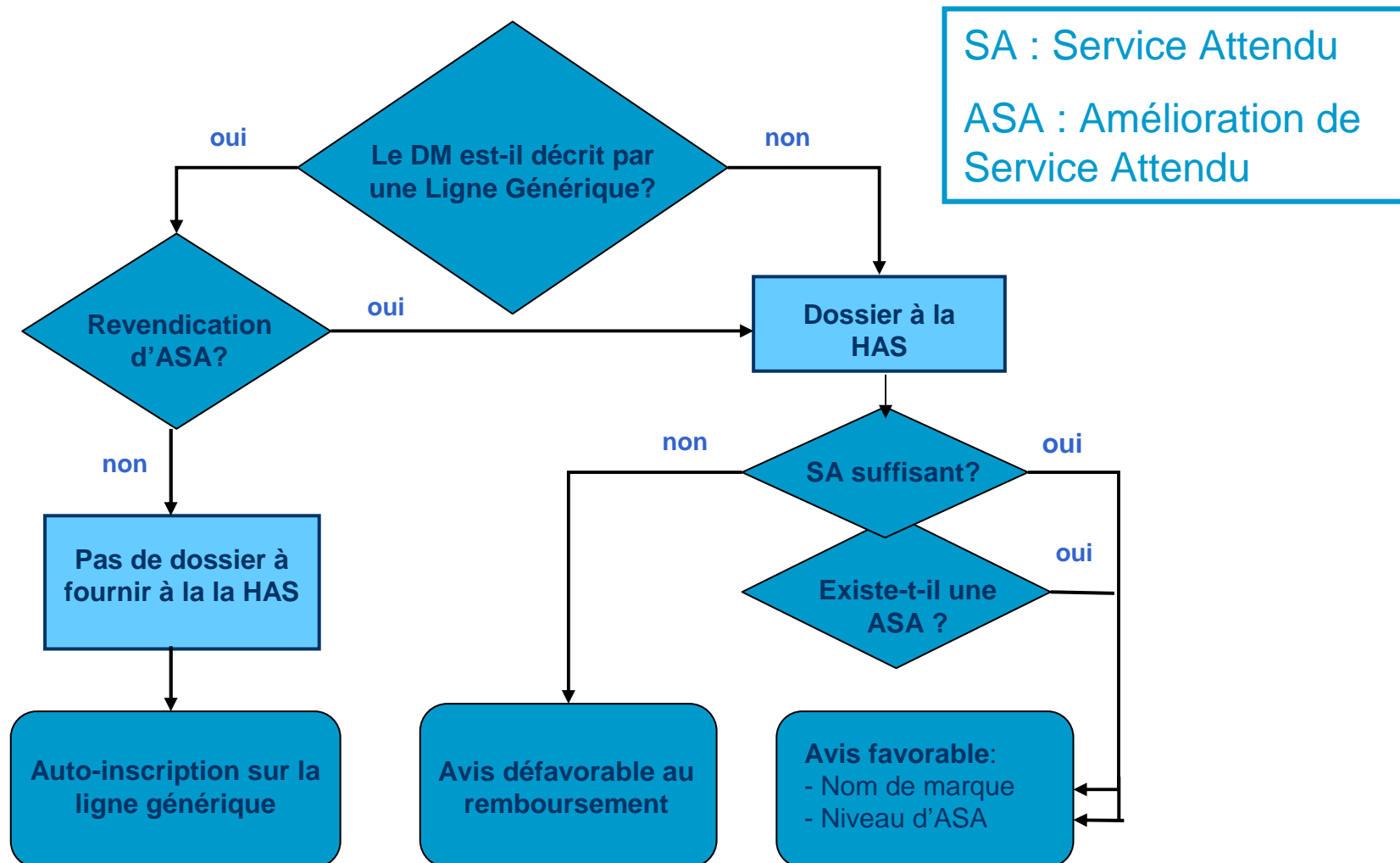
# Au total...

Seuls les DMs inscrits sur la LPPR (donc à usage individuel) et sous nom de marque nécessitent d'avoir fait l'objet d'un essai clinique, de préférence comparatif, pour l'obtention du remboursement

La majorité des DM, cad :

- Les DM intra Groupe Homogène de Séjour
  - Les DM inscrits sur la LPPR sous lignes génériques
- ne sont pas évalués individuellement mais lors de l'évaluation de la classe de produits à laquelle ils appartiennent

# Etapes d'évaluation clinique des DM



Au total, quelle évaluation  
clinique pour les DM?

---

# La recherche clinique sur les DM : quand ?

- **Mise sur le marché**

obligatoire uniquement pour les DM de classe III et les DM implantables depuis 2010\* (sauf dérogation...)

- **Remboursement**

nécessaire uniquement pour les DM hors GHS, à usage individuel, et ne correspondant pas à une ligne générique

- **Suivi post commercialisation / post-remboursement**

- exigée par la directive 2007/47/CE

- peut être demandée par la HAS en vue du renouvellement d'inscription : confirmation des données des essais en pratique réelle

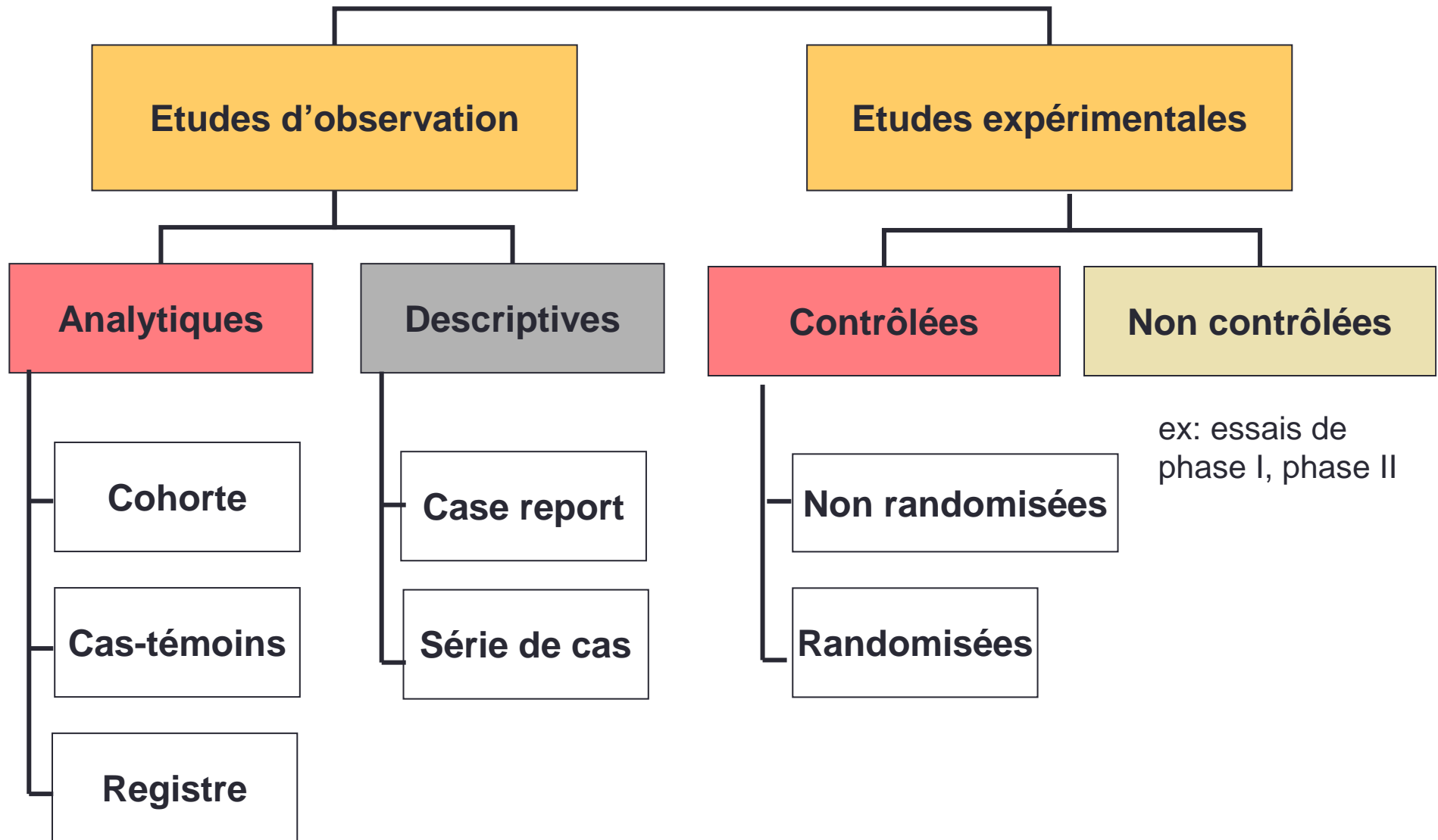
*\* tous les DM à haut risque mis sur le marché avant 2010 n'ont donc pas nécessairement fait l'objet d'un essai → évalués uniquement par un suivi post-commercialisation*

# La recherche clinique sur les DM : quels objectifs ?

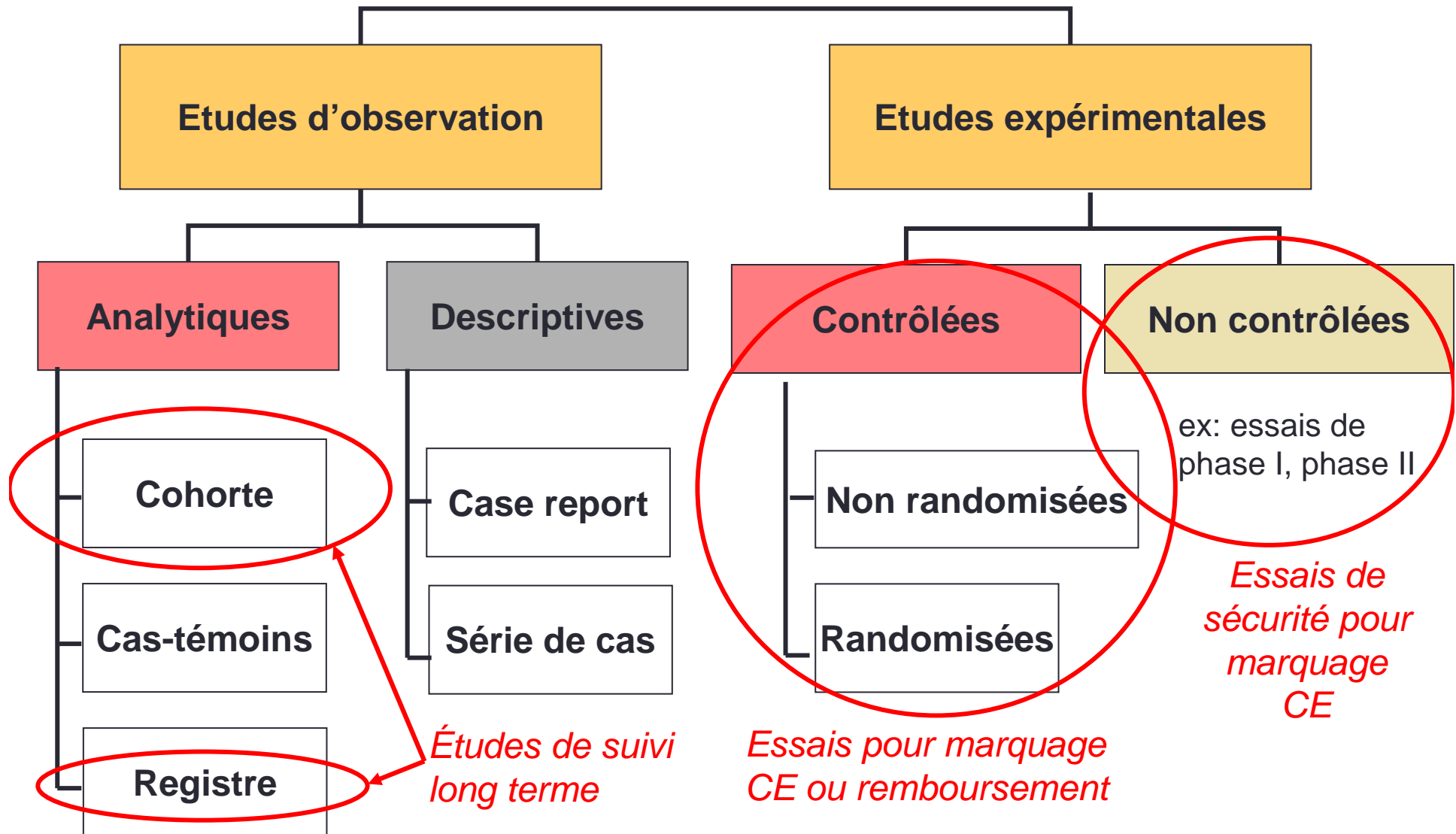
**Objectifs et méthodologies variables en fonction du stade développement**

- **Objectif : mise sur le marché (= obtention du marquage CE)**  
Études de faisabilité : preuve de concept, mise au point technique, confirmation d'une efficacité clinique et évaluation des risques  
→ *Essais prospectifs non comparatifs sur un faible échantillon*
- **Objectif : demande de remboursement (HAS), positionnement dans l'arsenal thérapeutique, définition des indications**  
Etudes visant la démonstration du bénéfice clinique et l'évaluation du rapport bénéfice/risque  
→ *Essais contrôlés randomisés.*
- **Objectif : suivi post commercialisation**  
→ *Registres prospectifs destinés au recueil d'information de sécurité*  
→ *Cohortes long terme*

# Rappel : les différents types d'études



# Rappel : les différents types d'études





# Spécificités de l'évaluation des DM

---

# Constat

- Peu d'essais cliniques de bonne qualité méthodologique sur les DM
  - En France, le nombre d'essais sur les DM est faible comparé à celui sur les médicaments mais en augmentation
    - 1999 : 11% des essais sur les produits de santé <sup>(1)</sup>
    - 2007 : 18% <sup>(2)</sup>
    - 2010 : 27% <sup>(3)</sup>
- Causes possibles
  - La faiblesse des contraintes réglementaires / médicament
  - **Caractéristiques propres des DM, en particulier des DM implantables**

*(1) Rapport du sénat de 2001 sur le fonctionnement des CCPPRB*

*(2) (3) Rapport annuel de l'Afssaps respectivement de 2008 et 2011*

# Spécificités de l'évaluation des DM

1. Difficulté du choix du comparateur
2. Problème d'acceptabilité de la randomisation
3. Difficulté à réaliser l'aveugle
4. Intervention complexe
5. Intervention opérateur dépendant
  1. Courbe d'apprentissage en chirurgie
6. Petite population cible
7. Critère de jugement à long terme
8. Mode de développement incrémental par versions successives
9. Difficultés de l'évaluation en chirurgie

# 1. Choix du comparateur

- **Comparateurs possibles**

- Attention: pas nécessairement un autre DM !
- placebo, autre DM, médicament, intervention non pharmacologique (ex: kinésithérapie, acupuncture, ...)

## Rappel: placebo

- Définition : « substance ou intervention qui n'a pas d'effet thérapeutique spécifique dans la pathologie étudiée » Shapiro 1983
- Effet placebo : tous les effets thérapeutiques associés à l'administration d'un placebo

# Choix du comparateur

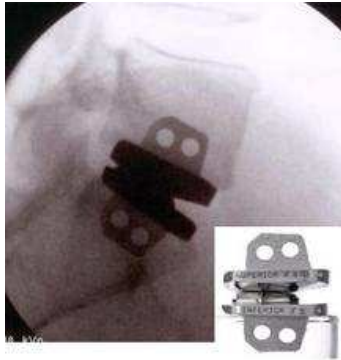
- **Difficultés**

- En ce qui concerne le placebo
  - non éthique dans certains cas, notamment en chirurgie (anesthésie ou fausse cicatrice)
  - Peut être une simulation de l'intervention (exemple: stimulateur médullaire en mode on/off)
- Traitements à fortes préférences
- Traitement de référence non évalué / absence de traitement de référence
  - Ex : arthroplastie discale lombaire vs. arthrodèse



# Choix du comparateur

arthroplastie discale vs. arthrodèse



Cage postérieure en polymère



Cage antérieure en polymère



Cage postérieure en métal

dans les lombalgies chroniques invalidantes

Technique apparue dans les années 2000

Objectif : conservation de la mobilité du segment vertébral pathologique en remplaçant le disque

Bénéfice attendu : préservation des segments adjacents

- Un grand nombre de techniques d'arthrodèse existent
  - Arthrodèse par voie postérieure / antérieure / à 360°
  - Matériel d'arthrodèse : cage intervertébrale (en métal, en polymère)
  - Greffon utilisé: os autologue, xenogreffe, substitut osseux +/- BMP
  - Matériel d'ostéosynthèse ou pas : type de vis, plaques, tiges, ...
- Aucune n'a été véritablement « validée »

## 2. Réticence à la randomisation

- **Rappel**

**Randomisation** = tirage au sort du traitement administré au patient (traitement expérimental ou traitement contrôle) → garantit (si échantillon suffisant) que tous les facteurs déterminants de l'évolution (connus ou inconnus) sont également répartis entre groupes traité et témoin

- Si une différence est constatée à l'issue de l'essai alors cette différence pourra être attribuée au traitement seul (jugement de causalité possible) .
- L'essai thérapeutique randomisé (ETR) est la règle en évaluation clinique

# Réticence à la randomisation

- Randomiser, cad attribuer au hasard l'un ou l'autre des traitements, est éthiquement acceptable s'il y a initialement une incertitude sur l'efficacité relative des deux traitements = clause d'ambivalence



# Réticence à la randomisation

- **Problème rencontré en particulier en chirurgie**

= problème liée à la clause d'ambivalence

- Préférence forte des chirurgiens <sup>(1)</sup> et des patients <sup>(2)</sup> pour un traitement, notamment quand le comparateur est un traitement médical
- Problème éthique: les opérations étant définitives, le patient ne peut pas bénéficier du traitement le plus efficace à la fin de l'étude
- si l'essai n'est pas réalisé rapidement (courbe d'apprentissage), diffusion et préférence pour une technique sans que celle-ci soit évaluée : ambivalence collective mais non individuelle

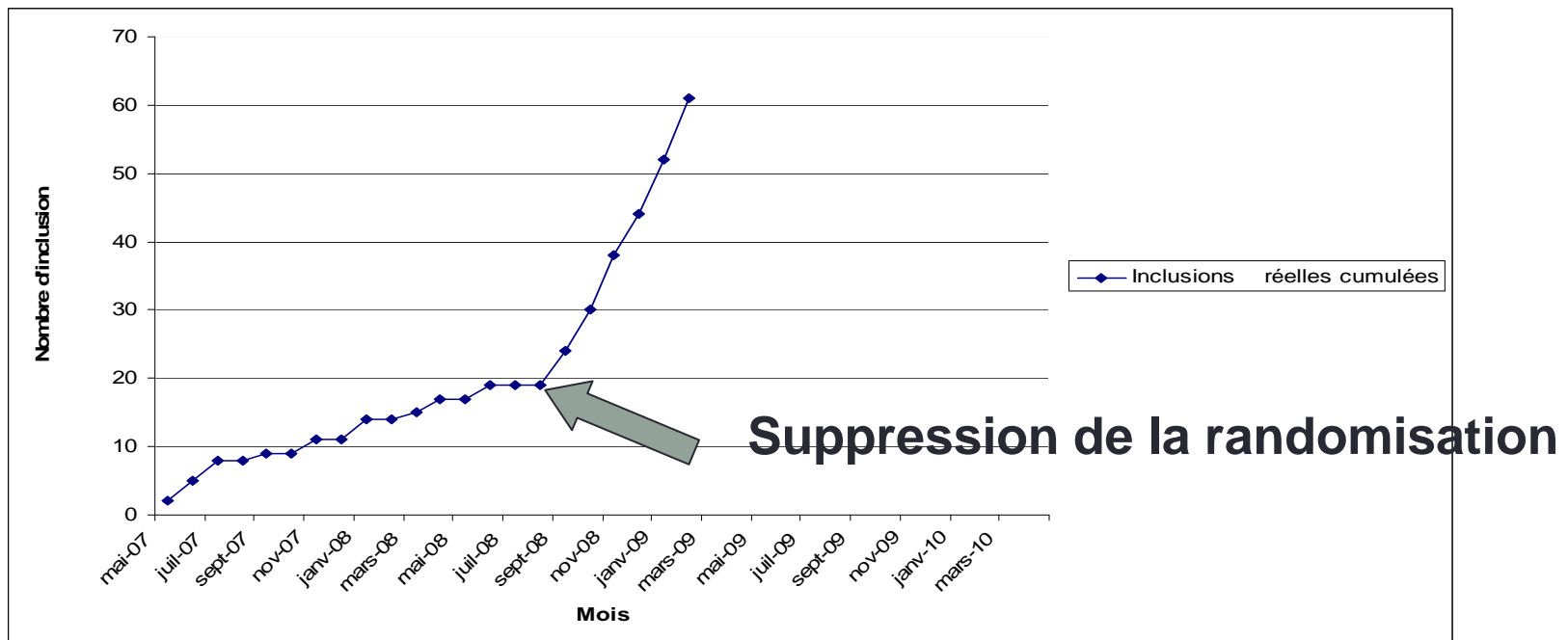
(1) McCulloch P. *Randomised trials in surgery: problems and possible solutions. BMJ 2002*

(2) Lilford RJ. *Equipose and the ethics of randomization. J R Soc Med 1995*

# Exemple 1 : difficulté d'inclusions liée à la randomisation

- Difficulté pour certains investigateurs de proposer aux patients une étude randomisée

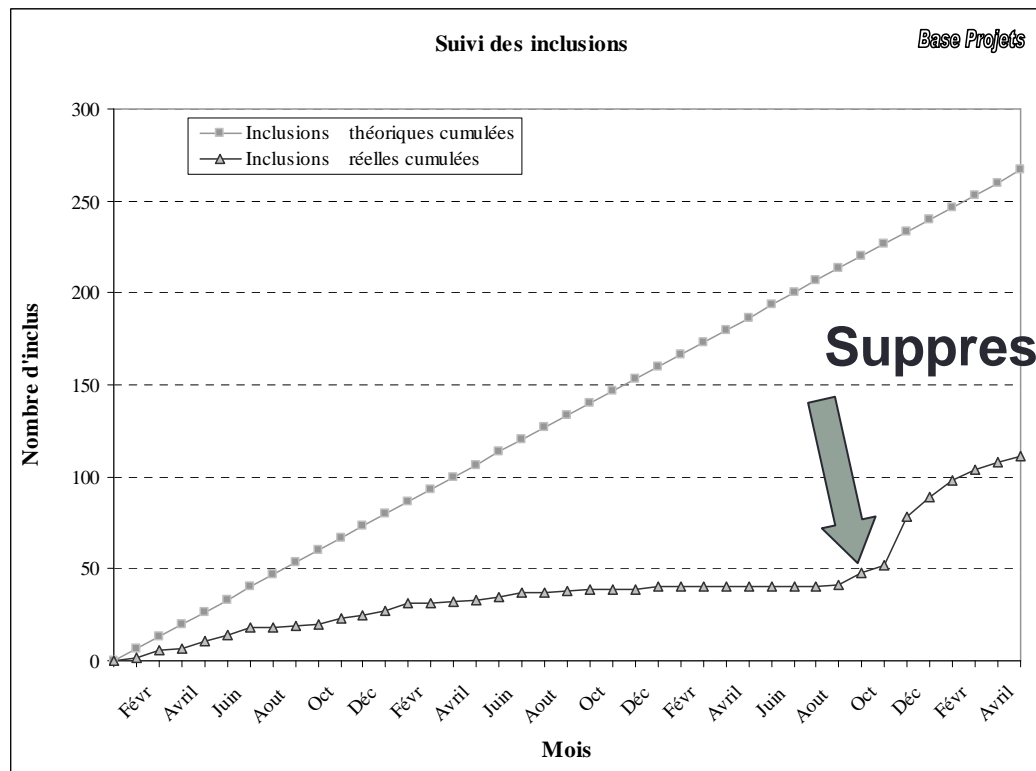
ETR: conservation aortique valvulaire (via DM à tester, non dispo hors essai) vs. prothèse mécanique. Refus de pose de la prothèse mécanique...



# Exemple 2 : difficulté d'inclusions liée à la randomisation

- Soins courants

Ex: ETR de 2 traitements chirurgicaux de l'obésité utilisés en pratique courante



**Suppression de la randomisation**

Les patients s'attendent à ce que le médecin choisisse pour eux le meilleur ttt ⇒  
modification de la relation médecin-malade

# Réticence à la randomisation

- **Des alternatives à la randomisation « classique » existent :**
  - Pré-randomisation : schéma de Zelen
    - Ex : méthode « play the winner »
  - Randomisation en cluster

# Essais avec pré-randomisation

- « Randomized consent design » ( schéma de Zelen)
  - Zelen, NEJM 1979 <sup>(1)</sup>
  - lorsque la préférence des patients pour un bras peut nuire à leur participation à l'étude
  - Principe : consentement demandé après randomisation
    - soit uniquement aux malades du bras ttt expérimental ("single-consent-design")  
*(les patients du groupe contrôle n'ont pas être randomisés vu qu'ils reçoivent le meilleur ttt disponible)*
    - soit aux malades du bras ttt expérimental d'une part et aux malades du bras contrôle d'autre part ("double-consent-design")

(1) Zelen M. A new design for randomized clinical trials. N. Engl. J. Med 1979

# Essais avec pré-randomisation

- « Randomized consent design » ( schéma de Zelen)
  - Avantages
    - diminue les problèmes de recrutement
    - relation médecin malade non altérée
    - validité externe augmentée
  - Inconvénients
    - problèmes éthiques (pas de consentement pour la randomisation)
    - pas d'aveugle
    - critères de jugements recueillis en pratique courante
    - difficulté d'analyse et d'interprétations des résultats

# Essais avec pré-randomisation

Illustration : méthode « play the winner »

## Modèle de l'urne

- Principe
    - Initialement urne remplie de 2 boules de couleurs différentes: 1 pour chaque ttt
    - TAS d'une boule → 1 ttt
      - si réponse positive au ttt alors on remet une boule de cette couleur dans l'urne
      - si échec alors on met dans l'urne 1 boule de l'autre couleur
- ⇒ *le ratio d'allocation des traitements pour les patients suivants est modifié en fonction de la réponse de chaque patient inclus*
- Contrainte : nécessite une réponse rapide au ttt

# Essais avec pré-randomisation

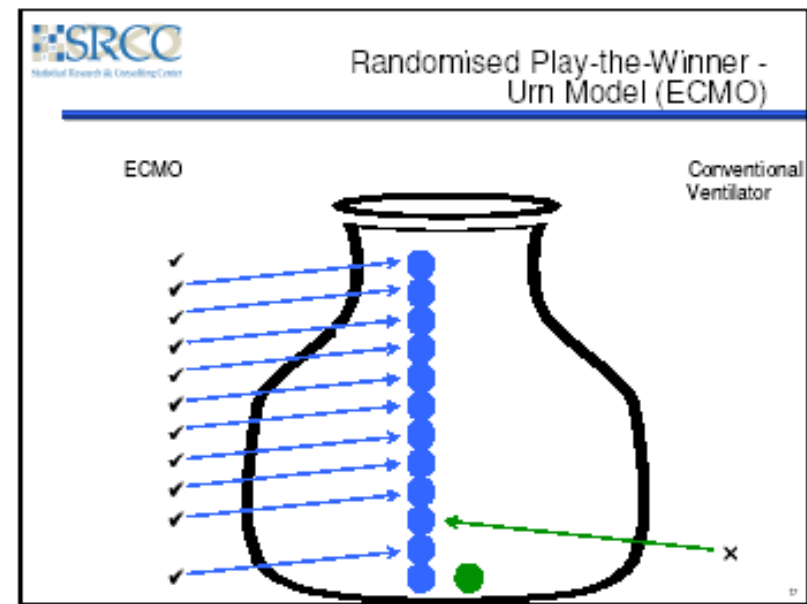
- Méthode « play the winner »

## Ex : Essai ECMO (1)

Nouveaux-nés atteints de détresse respiratoire aiguë

Randomisation ECMO (extra-corporel membrane oxygenation) ou traitement de référence

- 11 ECMO : vivants
- 1 conventionnel : DC



(1) Bartlett R et al. Extracorporeal circulation in neonatal respiratory failure : a prospective randomized study. *Pediatrics*, 1985



# Essais à unité de randomisation collective, dits essais « en cluster »

- **Principe** : l'unité de randomisation n'est pas le malade mais une collectivité de malades (département, région, structure hospitalière, médecin, ...)
- **Motivations**
  - l'intervention ne s'applique pas à 1 individu (ex : formation des médecins, amélioration d'un hôpital, campagne d'information, ...)
  - risque de contamination (ex: intervention visant à ce qu'un médecin applique 1 reco → peut oublier de le faire pour 1 malade)
  - motivations logistiques (campagne de vaccination)
- **Problèmes**
  - **Nombre de sujets majoré par le coefficient d'inflation**
  - Randomisation avant inclusion (risque de biais)
  - Problème de consentement (responsable du cluster toujours, patient...)

### 3. Difficulté pour réaliser l'aveugle

**Objectif de l'aveugle** : maintenir l'effet de la randomisation, cad la comparabilité des groupes tout au long de l'essai, en évitant notamment les biais de suivi et d'évaluation

- Aveugle du chirurgien / médecin qui pose le DM : impossible! → **aveugle de l'évaluateur**
- Aveugle du patient : possible si on compare 2 chirurgies, quasi impossible si le comparateur est un traitement médical ou une intervention endovasculaire (supposerait fausse cicatrice...)
- Aveugle de l'évaluateur : important +++
- Aveugle du statisticien

## 4. Complexité de l'intervention

- Un DM fait le plus souvent intervenir un acte médical ou chirurgical ⇒ **Intervention complexe** ⇒ multiples facteurs à prendre en compte dans l'analyse des résultats:
    - Prise en charge pré-opératoire
    - Protocole d'anesthésie
    - Protocole d'antibioprophylaxie
    - Voie d'abord
    - DM
    - Programme de rééducation
    - ...
- ⇒ *problème = grande variabilité de l'intervention*
- *possibilité de standardiser l'intervention dans le cadre de l'essai*
- ⇒ *essai explicatif vs. pragmatique*

# Complexité de l'intervention

- **Essai explicatif**

- Avantage : diminue variabilité
- Inconvénient : limite extrapolation des résultats à la pratique clinique courante (validité externe)
- Suppose la standardisation de l'intervention
  - compliance des thérapeutes et des patients parfois difficile

- **Essai pragmatique**

- Avantage: meilleure validité externe
- Inconvénient: variabilité

## 5. Caractère opérateur dépendant

- Un DM fait le plus souvent intervenir un acte médical ou chirurgical.  
⇒ dépendance des résultats au geste, à l'expertise et au niveau d'activité tant du chirurgien que du centre
- Notion de courbe d'apprentissage
  - Randomiser dès le 1<sup>er</sup> patient (Chalmers)
  - « it's always too early [for rigorous evaluation] until it's unfortunately too late »
  - problèmes liés à la courbe d'apprentissage : biais contre la nouvelle intervention
  - définir et reporter l'expérience des chirurgiens et la courbe d'apprentissage
  - prendre en compte dans l'analyse de l'essai l'effet centre, l'effet opérateur, ...

## 6. Petite population cible

- Petites populations de patients susceptibles de bénéficier du traitement
  - Notion de spécialité pharmaceutique orpheline en Europe : 5/10 000
  - Pour la France : < 30 000 personnes pour une maladie donnée
    - ↔ majorité des DM: cf avis HAS

[http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_657485/avis-rapports?cid=c\\_657485](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_657485/avis-rapports?cid=c_657485)

# Petite population cible : exemples

(estimations des avis HAS)

Dispositif	Population cible	Indications
Stents coronaires	117 000/an	Insuffisance coronaire symptomatique
Stents aortiques abdominales	1 000/an	Anévrisme de l'aorte abdominale sous-rénale chez les patients à haut risque chirurgical
Stents intracrâniens	230/an	Anévrismes intracrâniens
Défibrillateurs cardiaques	14 000/an	Insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection ventriculaire gauche basse, dans certaines situations cliniques
Stimulateurs cardiaques	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 10 000/an pour les simple chambre</li> <li>- 20 000/an pour les double chambre</li> <li>- 6 000/an pour les triple chambre</li> </ul>	Resynchronisation cardiaque par stimulation atrio-biventriculaire dans le cas d'insuffisance cardiaque sévère
Valves aortiques	11 000/an	Pathologie valvulaire aortique
Valves mitrales	2 300 /an	Sténose ou obstruction de la valve mitrale, insuffisance valvulaire mitrale, prolapsus de la valve mitrale

# Petite population cible : exemples

(estimations des avis HAS)

Dispositif	Population cible	Indications
Dispositif de neurostimulation médullaire	1 000/an	Douleurs chroniques neuropathiques ou douleurs ischémiques périphériques
Implant cochléaire	2 000/an	Surdité de transmission et surdité neurosensorielle
Endoprothèses oesophagiennes	1 600/an	Sténoses oesophagiennes et fistules oesophagiennes postopératoires
Implants de réfection de paroi	80 000/an	Eventration ou hernie de la paroi abdominale
Prothèses de hanche	140 000/an	Coxopathies symptomatiques et fractures du col fémoral
Prothèses de genou	50 000/an	Gonarthrose symptomatique
Ligaments artificiels	400/an	Reconstruction des ligaments croisés du genou
Dispositifs de réparation méniscale	7 000/an	Lésions méniscales traumatiques et désinsertion des ménisques
Prothèses discales lombaires	6 000/an	Discopathies dégénératives du rachis lombaire



# Petite population cible : problématiques

## = *Problématiques des essais avec de petits effectifs*

- **Manque de puissance** (probabilité de mettre en évidence une différence entre les traitements si celle-ci existe)
- **Pas d'ajustement possible sur les facteurs de confusion potentiels** : quasi-impossibilité de prise en compte de covariables dans l'analyse de la réponse au traitement
- **Source de biais:**
  - Contexte particulier du fait de l'absence d'autre alternative
  - Relation privilégiée patient - médecin/chirurgien (effet Hawthorne)

# Petite population cible : solutions

**= solutions méthodologiques proposées pour les essais sur petits effectifs**

- **Augmenter les inclusions**
  - Essais cliniques multicentriques internationaux,
  - Registre exhaustif des patients implantés
- **Réduire la variabilité de la réponse** : plans expérimentaux permettant de réduire ou d'optimiser le nombre de sujets inclus
  - Essai en « cross-over »
  - Plan de retrait aléatoire
  - Essais adaptatifs
  - Essais séquentiels
    - Fréquentistes
    - Bayésiens

# Petite population cible : plans expérimentaux (1)

- Essai croisé (« cross-over »)

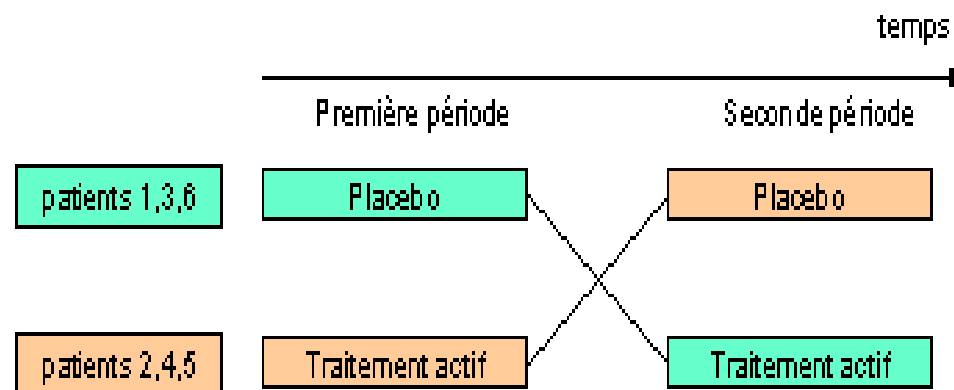


Figure 1 - Représentation schématique d'un essai croisé. A mi-parcours les patients d'un groupe de traitement croisent pour rejoindre l'autre groupe de traitement. À la fin tous les patients seront passés par chaque groupe de traitement. L'ordre d'administration des traitements crée deux groupes dont l'effectif est égal à la moitié du nombre de patients inclus dans l'essai.

→ **Possible dans le cas d'un DM non implantable ou implantable actif avec une procédure ON/OFF**

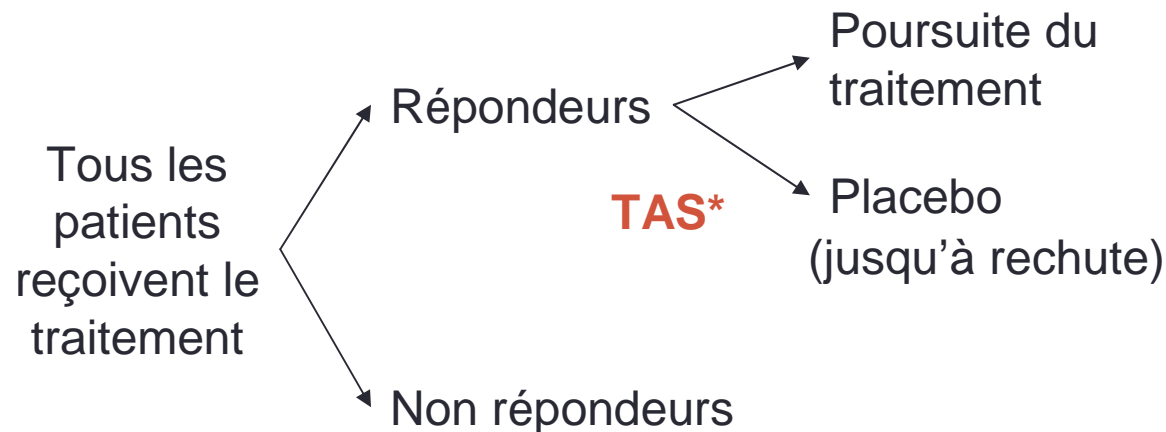
# Petite population cible : plans expérimentaux (2)

- Essai croisé (« cross-over »)
  - Avec les mêmes hypothèses mais en cross-over, le nombre de sujets à inclure pour la même puissance est plus faible que dans le cas d'un essai classique à 2 bras parallèles
  - Conditions d'application :
    - maladie chronique,
    - critère de jugement à court terme ou intermédiaire,
    - Les effets du traitements disparaissent rapidement après son arrêt
    - Efficacité d'apparition rapide

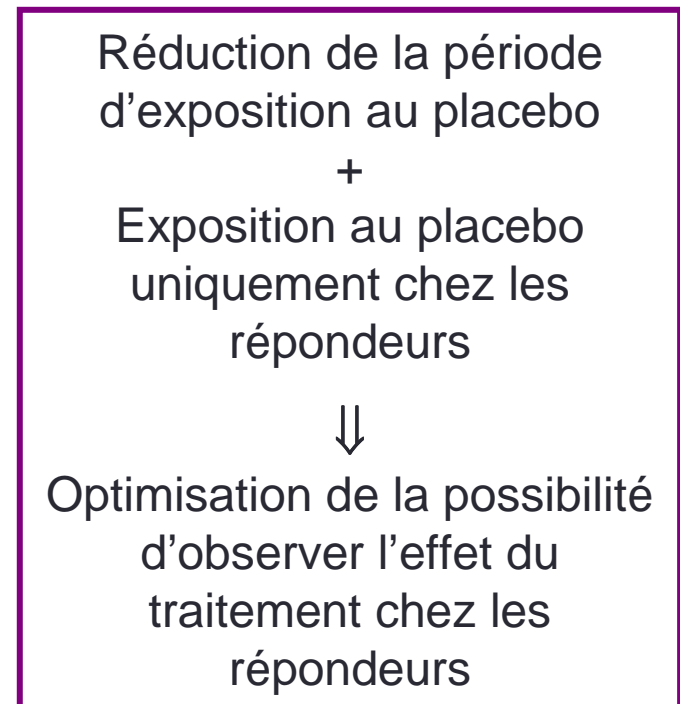
# Petite population cible : plans expérimentaux (3)

- Plan de retrait aléatoire (« randomized withdrawal design »)

*Possible dans le cas d'un DM non implantable ou implantable actif avec une procédure ON/OFF*



\* TAS: Tirage au sort



## Petite population cible : plans expérimentaux (4)

- **Les essais adaptatifs : cf méthodes de randomisation adaptatives**
  - Méthode de minimisation
    - Objectif: assurer 1 équilibre entre les bras pour un certain nombre de facteurs pronostiques sans risque de sur-stratification
    - Principe: allocation du ttt en fonction des caractéristiques des patients déjà inclus dans l'essai
  - Schéma de Zelen (cf précédemment)
    - permet d'attribuer le traitement le plus efficace à une majorité de patients inclus

# Petite population cible : plans expérimentaux (5)

- Essais séquentiels

- Principe: conduite et analyse séquentielle des données
- Permet un arrêt précoce de l'essai
  - pour futilité
  - pour efficacité
- Nombre et fréquence des analyses à planifier a priori
- Mise en place des règles d'arrêt
  - statistiques
  - non statistiques (toxicité, rythme d'inclusion trop faible, ...)

# Petite population cible : plans expérimentaux (6)

- Essais séquentiels
  - Approche fréquentiste
    - garantir les risques d'erreur d'erreur  $\alpha$  et  $\beta$  (sur l'ensemble des analyses)
  - Approche bayésienne
    - Se prête particulièrement bien à l'acquisition et à l'analyse séquentielle des données (pas de risque  $\alpha$  à contrôler)
    - Permet la formulation de probabilités sur les paramètres à estimer (taux de succès, ...) et de calculer des probabilités prédictives
    - utilisée par la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis, dans des essais sur de nouveaux DM



# Formule de Bayes

soit  $\theta$  , le paramètre d'intérêt

$$P(\theta \mid \text{data}) \propto P(\text{data} \mid \theta) \times P(\theta)$$

Distribution *a posteriori* de  $\theta$

Vraisemblance

Distribution *a priori* de  $\theta$



Calculée seulement avec  
les données de l'essai



- **informative:**  
construite à partir  
des informations  
extérieures à l'essai  
(essai antérieur, avis  
d'experts, ...)  
- **non informative**

## Ex d'essai séquentiel avec une approche bayésienne : essai de non-infériorité mené par la FDA sur une prothèse discale vs. arthrodeuse

- Critère de jugement : succès de l'intervention à 24 mois
- Marge de non-infériorité de 10%
- Plusieurs analyses intermédiaires prévues
- Calcul de  $PP = P(\text{succès à 24 mois} \mid \text{résultat à 12 mois})$  à partir des résultats à 24 mois sur min 100 patients
- Décision d'arrêter l'essai pour efficacité si  $PP > 80\%$  et pour futilité si  $PP < 1\%$
- Comparaison avec la méthode fréquentiste:
  - si les hypothèses sur les taux de succès (70% pour les 2 bras), sont conformes à ce qui est observé, pas de différence notable
  - Si le taux de succès du groupe traitement est de 75% alors le design bayésien permet d'éviter l'inclusion de 146 patients et d'écourter l'essai de 7 mois

## 7. Critère de jugement à long terme

- Événements cliniques d'intérêt survenant à long terme, notamment pour les DM implantables
  - Ex : descellement aseptique des prothèses de hanche ou de genoux survenant 10 à 15 ans après implantation

→ Utilisation de critères de jugement de substitution (« surrogate criteria ») dans les essais

- Ex de critères de substitution communément utilisés en orthopédie comme indicateurs de la longévité de la prothèse :
  - Prothèses de genou : positionnement des implants en postopératoire immédiat
  - Prothèses de hanche : migration à 2 ans du cotyle

# Critère de substitution : définition

- Définition d'un critère de substitution: « Un critère de substitution est un critère intermédiaire mesurable de façon fiable et reproductible (imagerie, biologie, etc.), et qui permet de prédire l'effet du traitement sur le critère clinique » [1].
  - *on cherche à substituer un critère principal dont l'événement est trop long à observer ou pas assez spécifique, tel que le décès, par un événement survenant plus précocement dans la chaîne causale responsable de l'évolution de la maladie*
  - *Remarque: il peut s'agir du même critère mais évalué à un temps plus court, ex: taux de succès à 12 mois pour un système d'ostéosynthèse intervertébral prédictif du taux de succès à 24 mois (= critère final)*

# Critère de substitution : validation

- Pour être utilisé, un critère de substitution **doit avoir été validé statistiquement**, à partir des données d'essais cliniques dans lesquels le critère final et le critère principal ont, tous deux, été mesurés
  - La corrélation entre le critère intermédiaire et le critère principal ne suffit pas : l'effet du traitement sur le critère intermédiaire doit permettre de conclure quant à son effet sur le critère final
  - Différentes méthodes de validation existent
    - Critères de Prentice (1)
    - Evaluation de la proportion de l'effet traitement expliqué par le critère de substitution (2)
    - Approche méta-analytique (3)

(1) *Prentice RL. Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. Stat Med 1989*

(2) *Freedman LS, Graubard BI, Schatzkin A. Statistical validation of intermediate endpoints for chronic diseases. Stat Med 1992*

(3) *Pignon JP, Auperin A, Hill C. Meta-analyses on individual patient data and treatment evaluation in oncology. Bull Cancer 2007*

# Critère de substitution : problématique

- Nécessite d'être validé pour être utilisé, ce qui est rarement le cas...
- Difficulté à déterminer des critères intermédiaires robustes, prédictifs de l'évolution à long terme
- Résultats sur critère final (ex : survie globale, taux de succès à long terme) uniquement issus d'études observationnelles (force de la preuve faible)

# Exemple 1 : stent coronaire actif

- Indications: traitement de l'insuffisance coronaire
- Stents actifs = stents recouverts d'une substance médicamenteuse antiproliférative destinée à prévenir la resténose
- Comparateur: stents nus
- Supériorité clinique établie en considérant 1 critère de substitution = taux de resténose clinique
- 2 méta-analyses <sup>(1)</sup> <sup>(2)</sup> ont montré que la mortalité tant globale que cardiovasculaire n'est pas significativement différente / stents nus
- Rapport HAS 2009: les stents actifs ne procurent pas de gain en termes de survie par rapport aux stents nus.

(1) *Kastrati A. Analysis of 14 Trials Comparing Sirolimus-Eluting Stents with Bare-Metal Stents. N Engl J Med 2007*

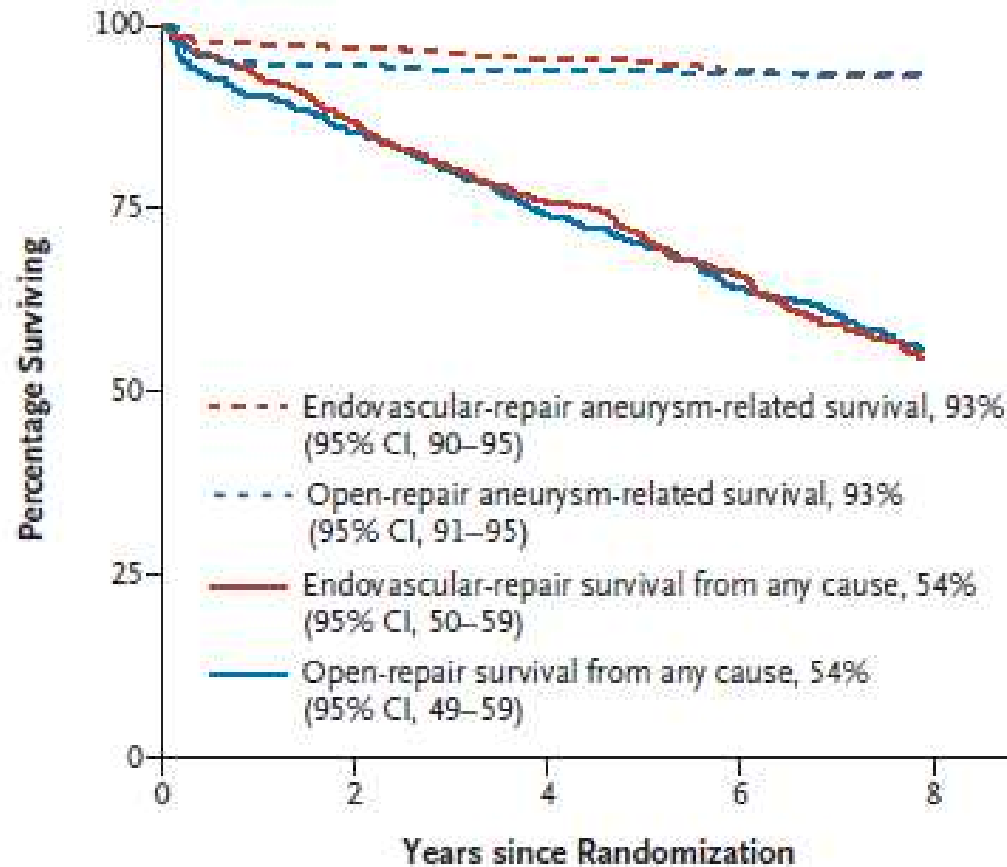
(2) *Stettler C. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis Lancet 2007*

## Exemple 2 : stent aortique abdominal

- Indications: anévrismes non rompus de diamètre > 5 cm de l'aorte abdominale sous rénale
- Traitement de référence : chirurgie
- Essai contrôlé randomisé : critères de jugement = mortalité toute cause et mortalité cardio-vasculaire à 30 jours
  - **Mortalité toute cause** : réduction de la mortalité périopératoire mais disparition de ce bénéfice à partir de 2 ans
  - **Mortalité liée à l'anévrisme** : plus faible avec les stents mais disparition de ce bénéfice après 6 ans
  - **Taux de complications** liées à l'intervention et taux de ré-interventions plus élevés pour les patients traités par voie endovasculaire



# Exemple 2 : stent aortique abdominal



No. at Risk	0	2	4	6	8
Endovascular repair	626	543	472	312	101
Open repair	626	534	461	301	109

Résultats de l'essai  
EVAR 1

# Critère de jugement à long terme : conclusions

- ETR non adapté pour des études avec un suivi à long terme (10 ans, 15 ans, ...)
- ETR à conduire en utilisant un critère de substitution / intermédiaire + poursuite du suivi des patients **à long terme** pour analyse sur le critère final (et validation du critères de substitution)
  - Ex : essai de la Food and Drug Administration (FDA) sur les prothèses discales lombaires
- Intérêt des registres (ex des registres d'arthroplasties exhaustifs en Europe du Nord, Australie, ...)

## 8. Mode de développement incrémental







- Contrairement aux molécules, la « découverte » d'un nouveau dispositif est rare. Il s'agit plutôt de l'évolution d'un dispositif existant par ajouts successifs de modifications techniques visant l'améliorer
  - répondre aux problèmes constatés lors de l'utilisation du dispositif
  - intégrer de nouvelles technologies (matériau ou autre)

# Mode de développement incrémental

- Modifications techniques fréquentes (en moyenne : 2 ans / version)
  - ⇒ évolution du DM entre le début et la fin de l'essai
    - soit plusieurs versions du dispositif sont utilisées dans l'essai
    - soit le dispositif mis à disposition par le fabricant à la fin de l'essai est différent de celui ayant été évalué
      - Ex : prothèse cervicale PRESTIGE



# Exemple : prothèse discale cervicale

Device design	Patient selection criteria	Clinical data
Bristol/Cummins (1991) 	Cervical disc disease at one or two levels in patients with degeneration at adjacent level	Noncomparative study N=20 patients
Prestige I/Frenchay (1998) 	Cervical disc disease at one or two levels in patients with adjacent level degeneration	Noncomparative study N=15 patients
Prestige II (1999) 	Single-level cervical degenerative disc disease without sign of degeneration at adjacent level	Randomised controlled trial N= 55 patients (27 in Prestige group) Comparator: anterior arthrodesis with iliac crest autograft
<b>Essai fait sur la version ST</b> → Prestige ST (2002) 	Single-level cervical degenerative disc disease without sign of degeneration at adjacent level	Randomised controlled trial N= 541 patients (276 in Prestige group) Randomised controlled trial N=19 patients Comparator: anterior arthrodesis with allograft and osteosynthesis plate
Prestige STLP (2003) 	No available data	No available data
<b>Demande de remboursement sur la version LP</b> → Prestige LP (2004) 	Single-level cervical degenerative disc disease without sign of degeneration at adjacent level	Nonrandomised comparative study with historical control group N= 280 patients (Prestige group) Comparator: anterior arthrodesis with allograft and osteosynthesis plate

# Exemple : prothèse discale cervicale

Prestige ST (2002)



- Matériau: Acier
- Mode de fixation: vis dans les corps vertébraux

Prestige LP (2004)



- Modifications importantes/ Prestige ST :**
- Matériau = Titane
  - Mode de fixation: rails crantés impactés dans les plateaux vertébraux
  - Dessin différent de celui de la Prestige ST  
⇒ **Pas d'équivalence**

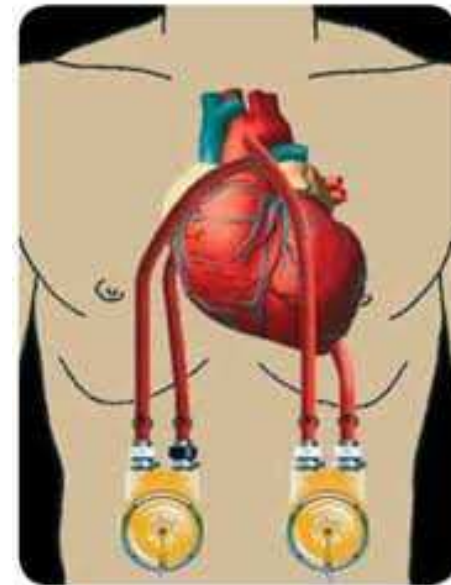
# Mode de développement incrémental

- **Difficulté à justifier, d'un point de vue éthique, la réalisation d'un essai vs. traitement de référence sur les nouvelles générations de DM**
  - Exemple: dispositifs d'assistance ventriculaire implantables: 1 seul essai de bonne qualité méthodologique (REMATCH) existe sur ces dispositifs
    - 1<sup>ère</sup> génération de dispositif évalué par un essai REMATCH → bénéfique en terme de survie par rapport au traitement médical chez les patients au stade terminal de l'insuffisance cardiaque et inéligibles à la greffe cardiaque
    - Pour les nouvelles générations de dispositifs, les essais randomisés *versus* traitement médical de référence sont considérés non éthiques

# Exemple : assistance ventriculaire gauche (Heartmate, Thoratec)

- Traitement de l'insuffisance cardiaque dans des situations aiguës de décompensation ou au stade terminal de cette maladie.
- Essai thérapeutique randomisé REMATCH (2001) mené dans 21 centres comparant le dispositif THORATEC (n=68) au traitement médical (n=61) chez des patients avec une défaillance cardiaque aiguë inéligibles pour la transplantation cardiaque (implantation définitive) ⇒ survie à 1 an significativement supérieur dans le groupe implanté : 52% vs 25%

Le dispositif Thoratec





# Mode de développement incrémental

- Comment évaluer l'impact potentiel de la modification technique ?
  - Équivalence / version précédente ?
  - Innovation incrémentale / de rupture
  - Une modification faite pour améliorer le DM peut avoir des effets indésirables non observés sur la version précédente
    - Ex : prothèse totale de hanche à couple de frottement métal-métal

# Mode de développement incrémental

- Seule une étude clinique peut permettre de connaître le bénéfice/risque d'une nouvelle version
- Anticiper dans le schéma initial de l'étude le changement potentiel de versions en cours d'essai si changement incrémental mineur (comité scientifique indépendant jugeant le degré de modification)
  - Essais suiveurs ou « tracker trials » proposés par Lilford et coll. <sup>(1)</sup>
  - Intérêt des méthodes bayésiennes
    - pour mettre à jour les données en prenant en compte la variabilité liée à la version
    - pour intégrer les données historiques dans l'analyse du nouvel essai

Ex: essais de la FDA 

(1) Lilford RJ. et al. *Trials and fast changing technologies: the case for tracker studies. BMJ* 2000

# Mode de développement incrémental

- Méthodologies bayésiennes utilisées par la FDA
- Prise en compte des données disponibles sur l'ancienne version du dispositif : le groupe contrôle de l'étude sur la nouvelle version est composé des sujets de l'essai, randomisés dans ce groupe + des sujets du groupe expérimental de l'étude sur la version précédente

## 9. Difficulté des essais en chirurgie

- Difficultés de l'évaluation des DM implantables = difficultés décrites dans la littérature pour réaliser des ETR en chirurgie <sup>(1)</sup>
- L'évaluation des DM implantables regroupe l'ensemble des problématiques décrites précédemment
  - Implantable → évaluation long terme
  - Évolution incrémentale des produits
  - Placebo
  - Aveugle
  - Courbe d'apprentissage
  - Intervention complexe

(1) McCulloch P. *Randomised trials in surgery: problems and possible solutions. BMJ* 2002

# Difficulté des essais en chirurgie

- Très peu d' ETR sont menés en chirurgie : les ETR représentaient seulement 5% des articles de recherche dans le British Journal of Surgery in 1992 <sup>(1)</sup>
- La validité interne (cad le contrôle des biais) des ETR publiés en chirurgie est décrite comme étant faible <sup>(2)</sup>
- La validité externe (cad l'applicabilité des résultats à la pratique clinique) des ETR est mise en question par certains auteurs <sup>(3)</sup>
- Au total, la preuve clinique apportée par les ETR est dans la plupart des cas insuffisante pour estimer l'efficacité des interventions chirurgicales

*(1) Pollock AV. Surgical evaluation at the crossroads. Br J Surg 1993*

*(2) McCulloch P. Randomised trials in surgery: problems and possible solutions. BMJ 2002*

*(3) Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: "to whom do the results of this trial apply?" Lancet 2005*

# Remarques

- Ces difficultés existent et sont à prendre en compte pour améliorer l'évaluation des DM **MAIS** elles se retrouvent aussi pour le médicament (même si plus rarement) et ne sont pas insurmontables
  - Pas d'aveugle possible
  - Critère de substitution
  - Maladies orphelines
  - Pas de randomisation possible
  - ...
- Des solutions méthodologiques existent !

# Remarques

- Difficulté surtout liée à un manque de culture de la médecine factuelle (industriels, chirurgiens)
  - Des innovations techniques fréquentes dont le bénéfice et l'innocuité doivent être démontrés cliniquement (*d'une culture d'ingénieur vers une culture médicale*)
- ... qui n'est pas contrebalancée par un système réglementaire fort comme celui du médicament
- Mais système d'évaluation récent (1998 pour le marquage CE, 2001 pour le remboursement) et en évolution → convergence des systèmes médicament / DM

## Ce qui est fait ailleurs : la Food & Drug Administration

- Système réglementaire ~ similaire pour la mise sur le marché mais plus contraignant pour les nouveaux DM
  - Procédure dite 510 K : pour les DM jugés équivalents à des DM ayant déjà 1 autorisation : concerne la majorité (~ 90%) des DM
  - Procédure dite PMA (PreMarket Approval) nécessaire dans les autres cas avec un essai : plus contraignante / marquage CE
- Préconise l'utilisation de méthodes bayésiennes
  - La FDA s'est engagée depuis 2006 dans la promotion des méthodes bayésiennes pour le design d'essai et l'analyse statistique

Guidance for the Use of Bayesian Statistics in Medical Device Clinical Trials : Draft Guidance for Industry and FDA Staff. 2006

<http://www.fda.gov/cdrh/osb/guidance/1601.pdf>



# Conclusions générales (1)

- Les dispositifs médicaux constituent un ensemble de produits de santé très vaste et hétérogène
- dont le système d'évaluation est récent (1998 pour marquage CE, 2001 pour le remboursement) et en évolution avec un nouveau règlement attendu pour 2014 qui devrait apporter des renforcements significatifs en terme d'évaluation clinique

## Conclusions générales (2)

- Des particularités sont à prendre en compte pour leur évaluation... (petites populations cibles, développement par versions successives, intervention complexe, courbe d'apprentissage, réticence à la randomisation, ...)
- ... mais qui ne constituent pas des obstacles insurmontables pour conduire des essais de bonne qualité méthodologique et améliorer le niveau de preuve clinique sur les DM
- En bref : beaucoup à faire!