

Le développement clinique des nouveaux dispositifs médicaux

The clinical development of new medical devices

Alain Bernard

Service de chirurgie thoracique, CHU, Dijon

Mots clés

- ◆ Dispositifs médicaux
- ◆ Essai clinique
- ◆ Bénéfice clinique
- ◆ Plans expérimentaux

Résumé

Les exigences actuelles en matière d'études cliniques pour la démonstration de l'efficacité d'un nouveau dispositif médical (DM) demeurent encore insuffisantes. Il n'est plus acceptable de faire rentrer dans nos hôpitaux des DM sans aucune étude clinique où le seul sésame exigé est le marquage CE.

Le développement clinique d'un nouveau DM, comprend deux étapes : les études de faisabilité et les études pour la démonstration du bénéfice clinique. Les études de faisabilité sont proposées immédiatement à la suite de la phase pré-clinique. Elles permettent la mise au point de la technique et de déterminer le critère d'efficacité. La démonstration du bénéfice clinique repose sur la réalisation d'un essai contrôlé randomisé en s'appuyant sur les résultats des études de faisabilité. Les patients éligibles devront correspondre à ceux pour lesquels ce nouveau DM sera destiné dans la pratique courante. Le choix du groupe contrôle correspond au traitement de référence établi à partir des données de la littérature. Un seul critère de jugement principal sera proposé en conformité avec l'objectif principal qui devra être clinique (à chaque fois que cela est possible), pertinent et validé. La mesure du critère de jugement devra être la plus objective possible. Les essais seront préférentiellement multicentriques pour faciliter le recrutement des patients et rendre plus facile l'extrapolation des résultats de l'étude.

Un développement clinique bien conduit valorise tout DM innovant dans l'intérêt du patient. Cela suppose d'améliorer l'accompagnement des porteurs de projet en favorisant le rapprochement entre les industriels, les cliniciens et les structures de recherche universitaire.

Keywords

- ◆ Medical device
- ◆ Clinical trial
- ◆ Clinical benefit
- ◆ Experimental design

Abstract

The current requirements for clinical studies to demonstrate the effectiveness of a new medical device (MD) are still insufficient. It is no longer acceptable to go in our hospitals MD without clinical study where the only requirement is CE making.

The clinical development of a new MD includes two stages: feasibility studies and studies to demonstrate clinical benefit. Feasibility studies are offered immediately following the pre-clinical phase. They allow the development of the technique and to determine the judgment criteria. The demonstration of clinical benefit based on the achievement of a randomized controlled trial with the help of the results of feasibility studies. Eligible patients must correspond to those for whom this is new for MD in practice. The choice of control group is the best treatment the literature. One primary endpoint will be provided in accordance with the main objective must be clinically relevant and validated. Measurement endpoint should be as objective as possible. The multicenter trial will be preferred to facilitate the recruitment of patients and make it easier to extrapolate the results of the study.

A well-conducted clinical development enhances all new MD in the interest of the patient. This involves improving the support of project promoting reconciliation between industry, clinicians and academic research structures.

Points essentiels

- L'évaluation de l'efficacité des DM est encore actuellement insuffisante.
- Les difficultés pour obtenir des essais de qualité sont liées à la pratique médicale et au manque d'implication des structures de recherche.
- Le développement clinique devra être anticipé après la mise au point des prototypes.

- Les études de faisabilité sont indispensables pour la mise au point la technique d'implantation et la définition des critères d'efficacité.
- La démonstration du bénéfice clinique repose sur un essai contrôlé randomisé en groupes parallèles.
- Certaines limites méthodologiques font qu'il n'est pas toujours possible d'utiliser un essai contrôlé randomisé : la taille de la population, l'acceptabilité des patients et des médecins.

Correspondance :

*Alain Bernard, Service de chirurgie thoracique
CHU. Bocage central, 14, rue Gaffarel, 21079 Dijon Cedex.
Téléphone : 03 80 29 33 52. - Email : alain.bernard@chu-dijon.fr*

- D'autres plans expérimentaux existent adaptés à la problématique de certains DM

Key points

- The assessment of efficacy of Medical Device is still currently insufficient
- Difficulties to obtain quality clinical trial are related to medical practice and the lack of the academic structure
- Clinical development to be expected immediately after the industrial development
- Feasibility studies are essential for the development of the new technology and the definition of criteria of efficacy.
- The demonstration of clinical benefit based on a randomized controlled trial in parallel groups.
- Some methodological limitations mean that it is not always possible to use a randomized controlled trial: the size of the population, the acceptability of patients and physicians
- Other experimental designs are adapted to the problem of some Medical devices

Le monde du dispositif médical (DM) est très hétérogène et très différent de celui du médicament. Les dispositifs médicaux vont du robot aux pansements en passant par les implants de paroi. Ce type de produits de santé est en plein essor, les industriels en collaboration avec les cliniciens font preuve d'une imagination redoutable en mettant au point des nouvelles technologies. Ces prouesses techniques sont de véritables innovations au sens industriel du terme. Malheureusement, ces nouveaux dispositifs médicaux font rarement l'objet d'une démonstration scientifique de l'intérêt clinique pour les patients. En Europe, pour pouvoir utiliser ces nouveaux dispositifs, il suffit d'obtenir le marquage CE délivré par un organisme notifié. Pour obtenir ce sésame, les exigences en matière d'études cliniques ne sont pas très élevées. Ce laxisme a été montré en comparant la mise sur le marché des dispositifs médicaux en Europe à celle des Etats-Unis (1).

Ce constat inquiétant vis-à-vis des patients, n'est pas uniquement le fruit de la réglementation européenne. Elle est le prolongement d'une pratique qui date depuis plusieurs années. Les cliniciens ont le plus souvent une méconnaissance de l'évaluation clinique d'un produit de santé que cela soit un dispositif médical ou une nouvelle technologie. Et il faut bien admettre que nos structures universitaires de recherche n'ont pas prêtées beaucoup d'attention au monde du dispositif médical. Cependant le développement clinique d'un nouveau dispositif médical ne peut pas être calqué sur celui du médicament (2). Il possède une méthodologie spécifique et adaptée à la problématique du dispositif médical (3).

Il ne faut pas perdre de vue que les dispositifs médicaux sont destinés à traiter des patients porteurs d'une pathologie. La moindre des choses est d'apporter la preuve que tout nouveau dispositif médical permet d'améliorer la santé des patients. Seules des études valables méthodologiquement pourront répondre à cette question. Tout nouveau DM après la mise au point des prototypes, devrait faire l'objet d'un développement clinique le plus précocement possible. Cette anticipation devrait permettre de mettre en place des études cliniques pour démontrer l'intérêt clinique de ce nouveau DM. Le développement clinique comprend deux phases essentielles avec des objectifs différents.

Les études de faisabilité

Ces études vont devenir indispensable pour obtenir le marquage CE. Selon le contexte, une ou plusieurs études seront nécessaires pour répondre à différentes questions. Le plus souvent, le type d'étude adapté méthodologiquement est

l'essai prospectif non comparatif. Ces études devront suivre plusieurs étapes.

La sélection des patients bénéficiant du nouveau dispositif médical

Cette étape consiste à préciser les formes cliniques de la pathologie et les caractéristiques des patients où le nouveau Dispositif Médical est censé apporter l'efficacité thérapeutique escomptée aux patients. Les premières études doivent vérifier que ces patients sélectionnés correspondent aux formes cliniques qui ont le plus de chance d'être traitées avec la plus grande efficacité par le nouveau Dispositif Médical.

La mise au point de la technique d'implantation

Un nouveau Dispositif Médical implantable nécessite la mise au point de la technique d'implantation en décrivant les différents temps opératoires, le plateau technique nécessaire et également le personnel nécessaire aux succès de la procédure. La mise au point de la technique ne peut se faire que dans le cadre d'une étude clinique. A l'issue de cette étape un véritable cahier des charges sera établi afin de standardiser au mieux la technique, comprenant la description de la procédure et les moyens nécessaires. Il facilitera la mise en place de l'étape suivante pour la démonstration du bénéfice clinique. A ce stade du développement, la technique d'implantation va continuer de s'améliorer, notamment grâce aux évolutions technologiques inéluctables du DM. Cet état de fait ne doit pas être un prétexte pour retarder la mise en place d'une étude clinique pour la démonstration du bénéfice clinique de tout nouveau DM.

L'efficacité clinique

A ce stade du développement, la détermination du critère de jugement permettra de mesurer l'efficacité clinique du DM. Le critère doit être clinique et pertinent comme, par exemple, la réduction de la mortalité ou la diminution de la survenue d'un accident vasculaire. Bien souvent l'utilisation d'un critère de jugement intermédiaire est une solution de facilité pour inclure moins de patients et obtenir des résultats plus rapidement. Il existe des situations où l'utilisation d'un critère intermédiaire est absolument justifiée par le délai que nécessiterait l'obtention de critères cliniques plus pertinents. Enfin, seuls les critères intermédiaires validés par des preuves scientifiques seront utilisés.

Les complications et les risques

A la différence du médicament, deux types d'événements indésirables peuvent être rapportés : ceux liés directement au DM et ceux qui sont en rapport avec la technique d'implantation ou opératoire. A ce stade, l'objectif des études est d'estimer les principales complications pour établir le futur rapport bénéfice/risque.

Le choix du seuil d'efficacité

Avant d'envisager des études incluant beaucoup de patients, un porteur de projet ou un industriel devrait vérifier que son nouveau DM est prometteur en termes d'efficacité. Pour cela, des études utilisées dans le cadre du développement d'un nouveau médicament (4), peuvent être appliquées à un nouveau DM pour savoir si ce nouveau traitement a des chances d'être efficace. La première étape consiste à choisir un critère d'efficacité à partir des données de la littérature ou en s'appuyant sur un avis d'experts. Des probabilités d'efficacité et d'inefficacité seront établies a priori avec l'aide d'experts.

Cela permet de construire des règles d'arrêt ou de poursuite en incluant le moins possible de patients. Avec ce type de méthode, une trentaine de patients au maximum permet de savoir si ce nouveau DM est prometteur ou non et d'éviter à l'industriel de se lancer dans une aventure pouvant se solder par un échec (4).

Les études pour la démonstration du bénéfice clinique

L'essai contrôlé randomisé doit être considéré comme la norme et la méthode la plus fiable pour démontrer le bénéfice clinique d'un nouveau DM (5). Les futurs essais devront s'appuyer sur les différentes études de faisabilité et de mise au point. L'essai contrôlé randomisé devra respecter un certain nombre de critères méthodologiques et plus particulièrement les points suivants au moment de l'élaboration du protocole.

L'objectif principal

Un seul objectif principal doit être formulé. La difficulté est de choisir le bon objectif pour la démonstration du bénéfice clinique du nouveau Dispositif médical. En effet toute la construction de l'essai se fera à partir de la formulation de cet objectif principal qui devra être clair, précis et reposant sur des critères cliniques pertinents et valides.

Les critères d'inclusion et d'exclusion

Leur description devra correspondre aux patients pour lesquels ce nouveau Dispositif Médical sera destiné en pratique courante si la démonstration est probante. Les critères d'éligibilité reposent non seulement sur la précision des formes cliniques de la pathologie mais également sur les caractéristiques des patients : âge, sexe et comorbidités. Les patients inclus dans l'essai devront être suffisamment homogènes pour ne pas augmenter la variabilité et avoir une trop grande influence sur le résultat de l'essai. Les études précédentes doivent aider à la description des critères d'inclusion et d'exclusion de l'essai. Les critères d'éligibilité doivent correspondre aux mêmes indications que la stratégie de référence et les patients susceptibles de participer à l'essai doivent être justiciables de l'un et l'autre des traitements à comparer. Enfin les formes cliniques de la pathologie doivent être suffisamment fréquentes pour permettre un recrutement des patients dans un délai réaliste.

Le choix du traitement contrôlé

Théoriquement, il s'agit de la stratégie ou du traitement de référence pouvant être soit un autre Dispositif Médical soit un médicament soit une intervention chirurgicale. La stratégie de référence repose sur des données de la littérature. En l'absence de preuves scientifiques valables, la stratégie de référence est définie comme celle qui est utilisée en routine après avis d'experts. Cette stratégie de référence devrait être celle qui est censée, en l'absence du nouveau Dispositif Médical, donner les meilleurs résultats chez les patients éligibles dans l'essai. La tentation est forte de choisir un groupe contrôlé qui ne correspond pas au traitement optimal (6).

Le critère de jugement principal

Un seul critère de jugement principal sera proposé en conformité avec l'objectif principal de l'essai. Il doit permettre de répondre à la question posée et de quantifier l'effet théra-

peutique du nouveau Dispositif Médical par rapport au traitement contrôlé. Le choix du critère de jugement dépend évidemment de la pathologie traitée et de l'action clinique du nouveau Dispositif Médical et du traitement contrôlé. Pour obtenir une démonstration valable du bénéfice clinique du nouveau Dispositif Médical, le critère de jugement principal doit être clinique (à chaque fois que cela est possible), pertinent et validé. Les mêmes remarques que précédemment peuvent être formulées pour les critères intermédiaires (7, 8). Les caractéristiques du critère de jugement pouvant être utilisés dans les différents essais, se résument de la façon suivante :

- la réduction de la mortalité à court terme, à moyen terme ou à long terme ;
- la réduction ou l'amélioration de la morbidité : infarctus, accident vasculaire cérébral, la douleur, la cicatrisation... ;
- la réduction des complications ou des événements indésirables de la technique ou de l'acte opératoire : infection, hémorragie, réintervention... ;
- l'impact sur l'organisation des soins (réduction de la durée de séjour, diminution de la consommation de produits de santé, diminution du nombre d'actes...).

La mesure du critère de jugement devra être la plus objective possible. Au cours des essais impliquant des techniques chirurgicales ou l'implantation d'un Dispositif Médical, il est rare de pouvoir obtenir un double aveugle où ni le patient et ni le médecin ne sont au courant du traitement administré. Plusieurs méthodes peuvent être proposées pour palier cette difficulté : la double lecture indépendante pour les examens radiologiques ou la mesure par une personne n'ayant pas connaissance de la thérapeutique réalisée et totalement indépendante de l'équipe qui a implanté le DM ou réalisée l'acte. Si le critère de jugement est par exemple la réduction de la douleur postopératoire, la mesure de celle-ci devra être réalisée par une personne indépendante de l'équipe ayant pratiqué l'acte chirurgical. L'évaluation du critère de jugement peut se faire également par un comité d'expert indépendant. Enfin, la période de recueil sera adaptée à la survenue de l'événement de la pathologie. En effet, pour les décès qui surviennent à long terme, un recueil trop précoce risque de les sous-estimer.

Le choix des centres investigateurs

Les essais seront préférentiellement multicentriques pour faciliter le recrutement des patients afin d'obtenir une période d'inclusion la plus brève possible. Enfin, l'autre intérêt d'un essai multicentrique est de rendre plus facilement extrapolable les résultats de l'étude. En effet, les différentes équipes participant à l'essai peuvent être plus représentatives d'une certaine hétérogénéité des pratiques médicales.

Cependant, les équipes susceptibles de participer à un essai multicentrique doivent maîtriser la technique d'implantation ou l'intervention chirurgicale. Au moment de l'élaboration du protocole, un véritable cahier des charges sera proposé pour l'éligibilité des équipes pouvant participer à l'essai. Le cahier des charges comprend la standardisation de la technique d'implantation établie à partir des études de faisabilité, l'expérience de l'équipe médicale, le plateau technique nécessaire et le contrôle de qualité des données médicales.

L'effet apprentissage d'une nouvelle technique peut compliquer l'évaluation (9). Si une équipe possède une courte expérience de la nouvelle technique, les résultats risquent d'être moins bons que le traitement contrôlé qui est mieux maîtrisé. La prise en compte du niveau d'apprentissage des équipes susceptibles de participer à cet essai devra être envisagée au moment de l'élaboration du protocole. Par exemple les études de faisabilité pourraient permettre l'estimation du

nombre d'actes minimum à partir duquel les complications peri-opératoires se stabilisent. Ce nombre d'actes minimum pourrait être utilisé comme un critère d'éligibilité des futurs centres investigateurs.

Le plan expérimental

L'essai contrôlé randomisé en groupes parallèles est le plan expérimental le plus adapté (10)

L'inconvénient de ce plan est l'importance de la variabilité entre les sujets qui réduit la chance de mettre en évidence une différence entre les deux groupes de traitement. Pour accroître les chances de mettre en évidence une différence il faut augmenter le nombre de patients à inclure dans l'essai.

Certains principes méthodologiques inhérents aux essais randomisés en groupes parallèles peuvent être difficilement applicables à certains types de DM :

- La faible taille de la population éligible peut rendre difficile la réalisation d'un essai contrôlé randomisé en groupes parallèles.
- L'acceptabilité de l'étude par les différents acteurs (patients et médecins) jouent un rôle important dans la réussite de l'essai. Les refus des patients de participer à une étude, risquent de remettre en cause l'évaluation du nouveau DM. Le patient peut préférer une méthode à une autre par exemple lorsque l'on compare une méthode invasive à une technique non invasive. Une autre circonstance malheureusement fréquente, concernant la médiatisation d'une nouvelle technologique ou d'un nouveau DM au près du grand public, ce qui occasionne des refus de la part des patients de participer à l'essai. Le chirurgien ne possède pas l'expertise des deux techniques qui sont comparées. Cette préférence du chirurgien à l'une des techniques peut être responsable de l'échec de l'essai.
- Le choix du moment de la mise en route de l'essai est un point crucial. Une évaluation trop précoce peut ne pas refléter les réelles performances du DM ou l'apprentissage de la technique peut ne pas être optimal. A contrario, une évaluation trop tardive pose le problème de la large diffusion de la technique pouvant occasionner des refus de participer à l'essai de la part non seulement des patients mais également des médecins.

Afin de pallier les difficultés rapportées précédemment, il existe d'autres plans expérimentaux.

Le plan expérimental de « Zelen » (11)

Il consiste à randomiser les patients sans avoir recueilli au préalable leur consentement. Seuls les patients randomisés dans le groupe du nouveau DM seront informés de leur participation à un essai clinique et leur consentement sera demandé. Ce type d'étude a l'avantage de limiter les refus des patients en n'altérant pas la relation patient-médecin. Ce type d'étude soulève des problèmes éthiques spécifiques. D'autre part, il y a un risque d'obtenir une sous-représentation des patients à mauvais pronostic dans le groupe expérimental. En effet au cours de tout essai, le taux de refus de consentement étant proportionnel à la sévérité de l'atteinte, en conséquence il y aura moins de refus dans le groupe témoin puisque le consentement ne sera pas demandé dans ce groupe.

Les essais basés sur l'expertise (12)

Ils consistent à randomiser les patients auprès du médecin ou l'équipe qui maîtrise l'intervention dédiée. Le médecin ou l'équipe ne réalise qu'une seule procédure qu'ils maîtrisent parfaitement. L'avantage de ce plan expérimental est de favoriser l'acceptabilité de la part des médecins d'inclure des patients dans un essai. Avec ce type d'étude, il peut être difficile de savoir si la différence observée est due à l'effet du DM ou à l'expertise du médecin qui réalise l'acte.

Les essais contrôlés randomisés en groupes parallèles intitulés « Tracker trial design » (13)

Ils permettent de prendre en compte dans l'analyse statistique les modifications et les évolutions du DM. Cependant l'organisation pratique est difficile et l'analyse est complexe. Actuellement peu d'essais de ce type ont été publiés.

Les essais en « cross-over » (14)

Ils consistent à randomiser la séquence de laquelle chaque traitement est administré. Chaque patient reçoit ainsi les deux traitements. Ce type d'étude a l'avantage de réduire le nombre de patients à inclure. Les essais en « cross-over » sont inadaptés lorsque le critère de jugement étudié est la guérison ou le décès ou lorsqu'il y a une courbe d'apprentissage.

Les essais séquentiels (15)

Ce sont des essais contrôlés randomisés dans lesquels les résultats concernant les patients inclus sont examinés avant la randomisation de nouveaux patients. Ils possèdent l'avantage de pouvoir faire une analyse intermédiaire et d'arrêter précocement l'étude. Ce type d'essai n'est possible que lorsque le temps entre l'inclusion et la mesure du critère de jugement est rapide.

Les études observationnelles

Bien menées, elles peuvent avoir un bon niveau de preuve (16) ; mais les essais randomisés bien réalisés méthodologiquement offrent le meilleur niveau de preuve possible. Les études observationnelles doivent être réservées uniquement aux cas où un essai contrôlé randomisé n'est pas possible. Une étude observationnelle peut se concevoir dans deux circonstances : une population cible avec un faible effectif et lorsque les patients sont en échec thérapeutique par absence de traitement efficace.

Conclusion

La recherche clinique en matière de dispositif médical a besoin de se structurer afin d'aider les porteurs de projet pour réaliser des études cliniques pour la démonstration de l'efficacité d'un nouveau DM. La mise en place d'études cliniques est une contrainte, mais cet investissement valorisera toute innovation dans l'intérêt des patients. L'objectif est de favoriser l'innovation tout en évitant l'utilisation de façon sauvage des dispositifs médicaux dans nos hôpitaux. Comme nous l'avons montré, les outils méthodologiques existent pour mener à bien un développement clinique de qualité quelque soit le type de DM.

Références

1. Kramer DB, Xu S, Kesselheim AS. Regulation of medical devices in the United States and European Union. *N Engl J Med* 2012;366:848-55.
2. Konstam MA, Pina I, Lindenfeld J, Packer M. A device is not drug. *J Cardiac Failure* 2003;9:155-7.
3. Draft guidance for industry, clinical investigators, and Food and Drug Administration Staff- Design considerations for pivotal clinical investigations for medical devices 2011. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances>
4. Berry SM, Carlin BP, Lee JJ, Muller P. Bayesian adaptive methods for clinical trials. Ed Chapman & Hall/CRC Biostatistics series 2011.
5. Boutron I, Tubach F, Giraudeau B, Ravaud P. Methodological differences in clinical trials evaluating nonpharmacological and pharmacological treatments of hip and knee osteoarthritis. *JAMA* 2003;290:1062-70.
6. Sweeney MO, Bank AJ, Koullick NE, et al. Minimizing ventricular pacing to reduce atrial fibrillation in sinus-node disease. *N Engl J Med* 2007;357:1000-8.

7. Deiss D, Bolinder J, Riveline P, et al. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes care* 2006;29:2730-2.
8. Mauri L, Orav J, Candia SC, Cutlip DE, Kuntz RE. Robustness of late lumen loss in discriminating drug-eluting stents across variable observational and randomized trial. *Circulation* 2005;112:2833-9.
9. Ramsay CR, Grant AM, Wallace SA, Garthwaite PH, Monk AF, Russell IT. Statistical assessment of the learning curves of health technologies. *Health Technology Assessment* 2001;5:1-83.
10. Schwartz D, Flamant R, Lellouch J. L'essai thérapeutique chez l'homme. Ed Flammarion 1981.
11. Zelen M. A new design for randomized clinical trials. *N Engl J Med* 1979;300:1242-5.
12. Bednarska E, Bryant D, Devereaux PJ, Expertise-Based Working Group. Orthopaedic surgeons prefer to participate in expertise-based randomized trials. *Clin Orthop Relat Res* 2008;466:1734-44.
13. Lilford RJ, Braunholtz DA, Greenhalgh R, Edwards SJ. Trials and fast changing technologies: the case for tracker studies. *BMJ* 2000;320:43-6.
14. J Byron. Design and analysis of cross-over trials. London Chapman and Hall 2003.
15. Pocock SJ. Group sequential methods in the design and analysis of clinical trials. *Biometrika* 1977;64:191-9.
16. Rosenbaum PR. Discussing hidden bias in observational studies. *Ann Intern Med* 1991; 115:901-5.