

## Investigations cliniques des DM : analyse des changements de la nouvelle ISO 14155:2020

par le Docteur Anne-Laure Bailly

Juillet 2020

La troisième édition de la norme ISO 14155 portant sur « Investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains — Bonne pratique clinique » vient d'être publiée - pour l'instant uniquement dans sa version ISO (en anglais et en français).

Pour rappel, les fabricants doivent réaliser une évaluation clinique de tous leurs dispositifs médicaux avant de les mettre sur le marché européen et tout le long du cycle de vie des dispositifs. Pour cela, des preuves cliniques suffisantes doivent être présentées et régulièrement mises à jour, afin de démontrer les performances et la sécurité du dispositif, l'acceptabilité du rapport bénéfice / risque (B/R) du dispositif, ainsi que celle de ses effets secondaires éventuels. Afin de réunir suffisamment de preuves cliniques, il est de plus en plus souvent nécessaire d'organiser des études cliniques avant et après la mise sur le marché. Ces études sont appelées "investigations cliniques" lorsqu'elles concernent les dispositifs médicaux. Cette exigence est renforcée dans le cadre du nouveau règlement (UE) 2017/745, avec une obligation de réalisation d'investigations cliniques avant la mise sur le marché pour certains dispositifs « à risque ».

Ces investigations cliniques doivent respecter des règles éthiques, méthodologiques, et d'assurance qualité afin d'être crédibles et de garantir les niveaux de preuve souhaités. Ces règles sont regroupées sous le terme de « Bonnes pratiques cliniques » (BPC ou GCP - Good Clinical Practice en anglais)

Ces BPC sont en partie couvertes par les diverses réglementations locales sur la recherche clinique, mais le document de référence international pour les bonnes pratiques cliniques des investigations cliniques sur les dispositifs médicaux est la norme ISO 14155 depuis sa version 2012.

Globalement, les objectifs de la nouvelle version de l'ISO 14155:2020 sont inchangés :

- Protéger les droits, la sécurité et le bien-être des sujets humains ;
- Assurer la conduite scientifique de l'investigation clinique et la crédibilité des résultats de l'investigation ;
- Définir les responsabilités du promoteur et de l'investigateur principal ; et
- Aider les promoteurs, les investigateurs, les comités d'éthique, les autorités réglementaires et les autres organismes impliqués dans l'évaluation de la conformité des dispositifs médicaux.

Les principaux changements de cette troisième édition sont les suivants :

- Certaines annexes auparavant informatives, notamment le plan du rapport de l'investigation clinique, deviennent normatives ;
- Inclusion (§ 4) d'une rubrique résumant les principes des bonnes pratiques cliniques, comme ceci est le cas dans les BPC pour les essais cliniques des médicaments (ICH E6) ;
- Renforcement de la gestion des risques à tous les niveaux de l'investigation clinique (de la planification à l'étude des résultats) et référence à la norme ISO 14971 (Annexe H informative),
- Ajout de la surveillance basée sur les risques (§ 6.7). Ce dernier point a l'avantage de permettre d'envisager plus simplement des monitorings non exhaustifs pour les recherches à risque faible ;
- Référence à l'inscription de l'investigation clinique dans une base de données accessible au public (§ 5.4) ;
- Ajout du management de la qualité clinique (§ 9.1)
- Ajout de considérations statistiques en Annexe A (normative)

De plus, la norme inclut des conseils - non normatifs – concernant :

- Une clarification de l'applicabilité des exigences de la norme aux différentes étapes du développement clinique (Annexe I) notamment :
  - étapes de faisabilité en cours de développement,
  - études réalisées après commercialisation, telles les études dites "article 73" du nouveau règlement (UE) 2017/745 (investigations pour le suivi clinique après commercialisation).
- Les audits de l'investigation clinique (Annexe J) ;
- Les comités d'éthique (Annexe G) : ceci est surtout utile pour la réalisation d'investigations cliniques dans des pays ne disposant pas de lois contraignantes, afin de pouvoir indiquer des attendus homogènes aux comités d'éthique existants.

Concernant le lien avec la norme ISO 14971, il est à noter que même si la dernière version de cette norme exclut les investigations cliniques de son domaine d'application (afin de ne pas obliger les fabricants à considérer la situation « investigations cliniques » dans leur système de gestion des risques), ceci n'interdit pas son utilisation pour les investigations cliniques dans le cadre prévu par l'ISO 14155.

Deux situations se présentent pour le fabricant :

- les investigations cliniques avant marquage CE, où l'investigation clinique constitue une dérogation à la mise sur le marché (en situation expérimentale). Pour ces investigations cliniques pré-marquage CE, la gestion des risques, ainsi que le suivi des incidents et des défauts constituent une activité "à part", mais qui doit être planifiée ;
- les investigations cliniques post marché, pour lesquelles le dispositif dispose déjà d'une gestion des risques dans le cadre du système qualité du fabricant, ainsi que d'activités de surveillance après commercialisation (Post Market Surveillance, ou PMS), pour lesquelles il faudra tenir compte de la situation d'investigation, notamment en terme de nombre d'incidents déclarés.

Il est à noter que ces deux situations peuvent coexister. Par exemple, dans le cas d'études comparatives entre un produit en développement (non marqué CE) et un produit prédécesseur déjà commercialisé, il ne faudra pas omettre la réintégration des données d'incidents et de réclamations du produit déjà commercialisé dans le suivi PMS existant pour le produit.

Si les procédures « investigations cliniques » font référence à la norme ISO 14155, une attention particulière sera apportée :

- à la description de l'intégration des investigations cliniques :
  - avec la gestion des risques
  - avec les activités de surveillance après commercialisation, le cas échéant
- à la validation des sous-traitants, notamment prestataires en délégation de tâche, qui devront démontrer leur compétence dans le domaine de la norme ISO 14155, notamment :
  - maîtrise de la gestion des risques des investigations cliniques
  - maîtrise de la notion de "défauts", qui n'existe pas dans les bonnes pratiques cliniques des essais cliniques des médicaments (référentiels ICH)
  - capacité à intégrer les exigences liées au système qualité du fabricant.