

# Evaluation clinique des dispositifs médicaux innovants à haut risque avant leur mise sur le marché

*KCE reports 158B*

## **Le Centre fédéral d'expertise des soins de santé**

Présentation : Le Centre fédéral d'expertise des soins de santé est un parastatal, créé le 24 décembre 2002 par la loi-programme (articles 262 à 266), sous tutelle du Ministre de la Santé publique et des Affaires sociales, qui est chargé de réaliser des études éclairant la décision politique dans le domaine des soins de santé et de l'assurance maladie.

### **Conseil d'administration**

Membres effectifs : Pierre Gillet (Président), Dirk Cuypers (Vice président), Jo De Cock (Vice président), Frank Van Massenhove (Vice président), Maggie De Block, Jean-Pierre Baeyens, Ri de Ridder, Olivier De Stexhe, Johan Pauwels, Daniel Devos, Jean-Noël Godin, Xavier De Cuyper, Palstermans Paul, Xavier Brenez, Rita Thys, Marc Moens, Marco Schetgen, Patrick Verertbruggen, Michel Foulon, Myriam Hubinon, Michael Callens, Bernard Lange, Jean-Claude Praet.

Membres suppléants : Rita Cuypers, Christiaan De Coster, Benoît Collin, Lambert Stamatakis, Karel Vermeyen, Katrien Kesteloot, Bart Ooghe, Frederic Lernoux, Anne Vanderstappen, Greet Musch, Geert Messiaen, Anne Remacle, Roland Lemeye, Annick Poncé, Pierre Smiets, Jan Bertels, Celien Van Moerkerke, Yolande Husden, Ludo Meyers, Olivier Thonon, François Perl.

Commissaire du gouvernement: Yves Roger

### **Direction**

Directeur général Raf Mertens

Directeur général adjoint: Jean-Pierre Closon

### **Contact**

Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE).  
Cité Administrative Botanique, Doorbuilding (10<sup>ème</sup>)  
Boulevard du Jardin Botanique, 55  
B-1000 Bruxelles  
Belgium

Tel: +32 [0]2 287 33 88

Fax: +32 [0]2 287 33 85

Email : [info@kce.fgov.be](mailto:info@kce.fgov.be)

Web : <http://www.kce.fgov.be>

---

Evaluation clinique des  
dispositifs médicaux innovants  
à haut risque avant leur mise  
sur le marché

---

*KCE Reports 158B*

FRANK HULSTAERT, MATTIAS NEYT, IMGARD VINCK, SABINE STORDEUR,  
MIRJANA HUIĆ, STEFAN SAUERLAND, MARJA R. KUIJPERS, PAYAM ABRISHAMI,  
HINDRIK VONDELING, HANS VAN BRABANDT

## Rapport KCE I58B

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Titre:                | Evaluation clinique des dispositifs médicaux innovants à haut risque avant leur mise sur le marché.   |
| Auteurs:              | Frank Hulstaert (Centre fédéral d'expertise des soins de santé, KCE, Bruxelles, Belgique), Mattias Neyt (KCE), Imgard Vinck (KCE), Sabine Stordeur (KCE), Mirjana Huić (Agency for Quality and Accreditation in Health, Zagreb, Croatie), Stefan Sauerland (Institute for Quality and Efficiency in Healthcare, IQWiG, Cologne, Allemagne), Marja R. Kuijpers (Dutch Health Care Insurance Board, CVZ, Pays-Bas), Payam Abrishami (CVZ), Hindrik Vondeling (Centre for Applied Health Services Research and Technology Assessment, CAST, Odense, Danemark), Hans Van Brabandt (KCE).  |
| Relecture:            | Jean-Pierre Closon (KCE), Raf Mertens (KCE), Stefaan Van de Sande (KCE), Chris De Laet (KCE), Irina Cleemput (KCE)  |
| Experts externes:     | Xavier De Cuyper (Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, AFMPS), Vanessa Biname (AFMPS), Marc Bogaert (Commission Ethique Médicale, UZ Gent), Pete Wall (Isca Healthcare Research and Research Ethics Committee for Wales, UK), Jean-Marie Maloteaux (Commission Ethique Médicale, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles), Kris Dierickx (Centre for biomedical ethics and law, University of Leuven), Dario Pirovano (Pirovano Management SPRL), Richard Van den Broeck (Unamec) et Pascale Brasseur (Medtronic).   |
| Remerciements:        | Nous avons reçu des commentaires judicieux de la part des représentants des Autorités Compétentes et plus particulièrement de Suzanne Ludgate (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, UK) et Niall MacAleenan (Irish Medicines Board), de même que de William Sutton (Food and Drug Administration, Center for Devices and Radiological Health, Division for International Assistance). Nous tenons aussi à remercier Gert Bos (BSI Notified Body) et Trevor Lewis (Medical Device Consultancy) pour le partage de leurs opinions.  |
| Validateurs externes: | Bruno Flamion (Commission belge de Remboursement des Médicaments et Facultés universitaires NDP Namur), Silvio Garattini (Mario Negri Research Institute, Milano, Italy), Mira Pavlovic (Haute Autorité de Santé, Paris, France).   |
| Conflits d'intérêt:   | Dario Pirovano (Pirovano Management SPRL), Richard Van den Broeck (Unamec) et Pascale Brasseur (Medtronic), représentants de l'industrie des dispositifs médicaux et de ses intérêts.   |
| Disclaimer :          | <p><b>Les experts externes ont été consultés sur une version (préliminaire) du rapport scientifique. Leurs remarques ont été discutées au cours des réunions. Ils ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et n'étaient pas nécessairement d'accord avec son contenu.</b></p> <p><b>Une version (finale) a ensuite été soumise aux <u>validateurs</u>. La validation du rapport résulte d'un consensus ou d'un vote majoritaire entre les validateurs. Les validateurs ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et ils n'étaient pas nécessairement tous les trois d'accord avec son contenu.</b></p> <p><b>Enfin, ce rapport a été approuvé à l'unanimité par le <u>Conseil d'administration</u>.</b></p> <p><b>Le <u>KCE</u> reste seul responsable des erreurs ou omissions qui pourraient subsister de même que des recommandations faites aux autorités publiques.</b></p> |

Mise en Page: Ine Verhulst

Bruxelles, 30 juin 2011

Etude n°: 2010-16

Domaine: Health Services Research (HSR)

MeSH: Device Approval ; Equipment and Supplies ; European Union ; United States Food And Drug Administration

Classification NLM: W82

Langage: français, anglais

Format: Adobe® PDF™ (A4)

Dépôt légal: D/2011/10.273/30

Ce document est disponible en téléchargement sur le site Web du Centre fédéral d'expertise des soins de santé.

Les rapports KCE sont publiés sous Licence Creative Commons « by/nc/nd » (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/be/deed.fr>).

Comment citer ce rapport?

Hulstaert F, Neyt M, Vinck I, Stordeur S, Huić M, Sauerland S, Kuijpers MR, Abrishami P, Vondeling H, Van Brabandt H. Evaluation clinique des dispositifs médicaux innovants à haut risque avant leur mise sur le marché. Health Services Research (HSR). Bruxelles: Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE). 2011. KCE Report 158B. D/2011/10.273/30.





## AVANT-PROPOS

Le KCE a été créé pour apporter un éclairage scientifique et objectif aux décideurs belges. En se penchant de manière critique sur la façon dont les autorités européennes accordent les autorisations de mise sur le marché de matériels médicaux, le KCE reste-t-il bien dans son rôle ?

Nous le croyons et cela pour deux raisons. Tout d'abord, les autorités politiques belges ont un rôle à jouer auprès des instances européennes et puis les acteurs belges, qu'ils soient décideurs politiques, prestataires de soins ou gestionnaires hospitaliers, doivent prendre des décisions locales dans le cadre d'une réglementation européenne qui reste mal connue et dont il est utile de préciser les limites.

Le problème abordé est chaud et suscite des questions dans plusieurs pays européens. L'innovation est indispensable et doit être stimulée mais à quel prix. La Commission réfléchit à une évolution de sa réglementation. Le prestigieux *British Medical Journal* s'inquiète de la pauvreté de celle-ci dans un éditorial paru tout récemment. Le KCE espère apporter une contribution utile à un débat qui en est encore à ses balbutiements.

Cette contribution est en fait le fruit d'une réflexion menée et partagée avec des experts de différentes institutions d'autres pays européens. En Belgique, nous avons pu compter sur la participation active de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé ainsi que sur l'initiative de Monsieur Dirk Cuyper, Président du SPF Santé publique qui a mis le sujet à l'ordre du jour d'une réunion organisée avec ses collègues européens dans le cadre de la Présidence belge. Il est heureux et souhaitable que les efforts et les idées en vue de construire des systèmes de santé de meilleure qualité et plus performants, soient mis en commun le plus souvent possible dans l'espace européen. Le KCE s'inscrit résolument dans une telle démarche et remercie tous ceux qui à travers l'Europe ont bien voulu s'associer à ce projet.

Jean Pierre CLOSON  
Directeur général adjoint

Raf MERTENS  
Directeur général

## Résumé

### OBJECTIFS ET METHODES

#### Objectifs, définitions et portée du rapport

L'éventail des dispositifs médicaux est large. Il s'étend d'équipements de base tels que des seringues et aiguilles à des appareils complexes comme les stimulateurs cardiaques et les stents coronaires à élution médicamenteuse (drug eluting stents). Tant en Europe qu'aux États-Unis, les dispositifs médicaux sont classés en plusieurs catégories en fonction du risque qu'ils présentent pour le patient, les dispositifs présentant le plus haut niveau de risque étant référencés dans la Classe III.

Les agences d'évaluation des technologies de la santé (Health Technology Assessment – HTA) sont régulièrement confrontées à un manque d'information clinique lorsqu'elles doivent évaluer, au moment de leur entrée sur le marché européen, la valeur des dispositifs médicaux innovants à haut risque. C'est ce qui nous a motivé à étudier l'évaluation clinique de tels dispositifs avant leur mise sur le marché.

Nous analysons l'évaluation clinique avant mise sur le marché des dispositifs médicaux innovants à haut risque en Europe, et comparons la situation européenne à celle qui prévaut aux États-Unis. Lorsque cela s'avère judicieux, nous comparons aussi la situation européenne des dispositifs médicaux avec celle des médicaments. Les problématiques de la sécurité des patients et de la transparence des informations sont aussi abordées.

Ce rapport intervient au moment où les directives européennes relatives aux dispositifs médicaux sont en cours de révision. Il pourra donc être pris en compte à temps. Cette révision devrait permettre d'optimiser la réglementation qui encadre et gère l'introduction de dispositifs médicaux innovants à haut risque, sûrs et efficaces dans le système des soins de santé des États Membres de l'Union Européenne.

En Europe, les dispositifs médicaux innovants à haut risque sont définis comme étant des dispositifs innovants de Classe III et des dispositifs implantables innovants. Aux États-Unis, les dispositifs médicaux innovants à haut risque (Classe III) sont généralement soumis à un processus d'approbation avant mise sur le marché (Pre-market approval – PMA).

En Europe, l'évaluation clinique avant mise sur le marché est définie comme étant l'analyse et l'évaluation des données cliniques relatives à un dispositif médical, afin d'en vérifier la sécurité d'utilisation et la performance clinique (*clinical performance*) lorsqu'il est utilisé comme son fabricant le prescrit. On entend par sécurité clinique l'absence de risque clinique inacceptable lorsque le dispositif est utilisé conformément aux instructions d'emploi du fabricant. La performance clinique est la capacité d'un dispositif médical à remplir sa finalité telle que définie par le fabricant.

Aux États-Unis, en vertu de la procédure PMA, chaque fabricant doit apporter, de façon indépendante, 'la preuve raisonnable de la sécurité et de l'efficacité réelle' du dispositif dans son usage nominal. Les termes 'efficacité théorique' (efficacy) et 'efficacité réelle' (effectiveness) ne sont pas synonymes, mais ils ne sont pas toujours utilisés avec constance et cohérence dans les diverses réglementations. En bref, l'efficacité théorique fait l'objet d'une évaluation par le biais d'essais cliniques, tandis que l'efficacité réelle est l'efficacité mesurée dans des conditions d'utilisation en routine.



## Méthodes de l'étude

Les sources d'information suivantes ont été consultées dans le cadre de cette étude :

- Les experts des organisations membres d'EUnetHTA (European Network of HTA Agencies/Réseau Européen des Agences HTA) ont été consultés via un forum online.
- Nous avons consulté la littérature revue par les pairs. Notre recherche de littérature a produit de maigres résultats, tout au moins en termes de descriptions et d'études critiques comparatives entre les systèmes européen et américain.
- Diverses références dans la littérature grise ont été identifiées.
- Des réglementations européennes et américaines ont été examinées.
- Des représentants des Autorités Compétentes, de la Food and Drug Administration (FDA), des commissions d'éthique et de l'industrie des dispositifs médicaux, ont été consultés.

Une version préliminaire de ce rapport a été présentée et discutée lors de la réunion 'EU Member State Chief Medical Officers' tenue à Liège (Belgique) en novembre 2010 et lors de la réunion du groupe de travail de l'UE sur l'investigation clinique et l'évaluation des dispositifs médicaux (EU Working Group on Clinical Investigation and Evaluation for Medical Devices - CIE WG) qui s'est tenue à Bruxelles en mai 2011.

## DÉVELOPPEMENT CLINIQUE

Le développement clinique des médicaments, dispositifs médicaux, techniques chirurgicales,... pour une indication donnée se caractérise par différentes phases. Aussi, des études exploratoires, qui génèrent souvent une hypothèse, sont suivies par des études de confirmation, qui vérifient cette hypothèse. Cet enchaînement est illustré dans le Tableau I. La surveillance post-mise sur le marché, active et de haute qualité, revêt également une importance critique. Cette surveillance ne peut toutefois pas remplacer l'évaluation avant mise sur le marché.

Tant la phase exploratoire que la phase de confirmation prennent du temps, et leur enchaînement est crucial. Les tests de confirmation ne peuvent être valablement conçus que sur la base des enseignements tirés de l'utilisation du dispositif lors des tests exploratoires dans des centres sélectionnés. L'étude ne porte pas uniquement sur le dispositif en lui-même, mais aussi sur l'ensemble du système, et notamment sur les procédures optimales de manipulation du dispositif et sur la manière de réduire le délai d'apprentissage. Une attention particulière doit être portée à la validation externe des tests de confirmation. Au-delà de l'essai clinique, les compétences et la formation de l'opérateur humain chargé de mener les tests sont également essentielles, car ce facteur humain co-déterminera la sécurité et l'efficacité clinique du dispositif dans son utilisation en routine.

Ces considérations ne doivent toutefois pas nous faire oublier que les essais cliniques contrôlés randomisés (Randomized Controlled Trials – RCT) restent la norme la plus élevée d'attestation de la sécurité clinique d'un dispositif et de son éventuelle efficacité incrémentielle. Des RCT utilisant une chirurgie placebo comme comparateur pour prouver l'efficacité théorique d'un dispositif peuvent parfois être perçus comme contraires à l'éthique. Il peut s'avérer plus indiqué de documenter l'efficacité par rapport au traitement de référence (attente vigilante, autre dispositif, médication, chirurgie...). Dans un récent rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé, les instances de réglementation ont été invitées à s'assurer que, chaque fois que c'est possible, des essais randomisés de haute qualité sont menés à bien avant d'accorder l'autorisation de mise sur le marché. Les dossiers traités jusqu'à présent par la Food and Drug Administration (FDA) prouvent qu'il est possible de mettre au point un concept d'étude valide et réaliste pour l'évaluation contrôlée de l'efficacité théorique et de la sécurité des dispositifs médicaux. La FDA considère les RCT comme une des pierres angulaires de la validité statistique; elle les considère également comme éthiques, pour autant qu'ils satisfassent aux bonnes pratiques cliniques américaines en vigueur (US Good Clinical Practices).

# ÉVALUATION CLINIQUE AVANT MISE SUR LE MARCHÉ

## Évaluation clinique avant mise sur le marché en Europe

Le système de label CE (Conformité Européenne) appliqué aux dispositifs médicaux se fonde principalement sur la Directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux, modifiée par la Directive 2007/47/CE. Les dispositifs médicaux innovants à haut risque ne subissent pas d'évaluation par les États Membres ou les Autorités Européennes avant leur mise sur le marché. Le label CE figurant sur les dispositifs médicaux innovants à haut risque est appliqué par leur fabricant. La conformité aux exigences essentielles des directives applicables est vérifiée par un Organisme Certifié (Notified Body), à savoir une entité commerciale certifiée par l'Autorité Compétente (Competent Authority) d'un État Membre. Ces Autorités Compétentes varient d'un État Membre à l'autre. Parfois ce sont les Agences nationales des Médicaments qui supervisent les dispositifs médicaux. Dans d'autres cas des agences spécifiques sont créées. Finalement, certains États membres ne disposent pas de procédure établie pour l'évaluation des dispositifs médicaux et ils dépendent donc exclusivement des Organismes Certifiés.

L'évaluation par un Organisme Certifié d'un dispositif avant mise sur le marché est effectuée une seule fois pour l'ensemble du marché européen. Elle comprend l'analyse et la vérification de l'évaluation clinique. En Europe, l'évaluation clinique est définie comme étant l'analyse et l'évaluation des données médicales relatives à un dispositif, afin d'en vérifier la performance et la sécurité cliniques lorsqu'il est utilisé comme le fabricant le prescrit.

Les entreprises sont libres de choisir l'Organisme Certifié auquel elles font appel. On en dénombre environ 80 dans 31 pays de l'Espace Economique Européen. Les entreprises peuvent faire appel à des Organismes Certifiés différents pour des dispositifs différents, et les Autorités Compétentes ont conscience que les entreprises peuvent être tentées de faire appel à un Organisme Certifié moins strict dans l'évaluation d'un dispositif en particulier.

Si l'on en croit la littérature grise et nos contacts informels avec les Autorités Compétentes, les études sur les dispositifs médicaux avant mise sur le marché sont rarement randomisées. La plupart sont des études de faisabilité ou de performance, la «performance» étant définie exclusivement par la mesure dans laquelle les objectifs cliniques fixés par le fabricant, sont atteints. Les études incluent rarement une hypothèse de recherche ou un calcul de taille d'échantillon, tandis que le nombre de patients évalués varie en fonction de l'indication, tout en restant généralement inférieur à 100 (environ 300 patients pour les stents à élution médicamenteuse). Il est important de souligner que le nombre de patients enrôlés dans les essais et le design des études avant mise sur le marché ne sont pas rendus publics, de sorte qu'il n'est pas possible de générer des statistiques fiables, malgré l'aide de l'Autorité Compétente belge. Les manuels publiés ne contiennent pas la moindre exigence spécifique quant à l'ampleur et à la profondeur des évaluations cliniques avant mise sur le marché.

Sur la base d'un grand nombre de protocoles analysés en 2010, les représentants de la commission d'éthique ont indiqué que, en Belgique, la presque totalité des essais de dispositifs à haut risque ont été réalisés après l'obtention du label CE, et aucun des essais pré-attribution CE étudiés n'a été randomisé. Les membres des commissions d'éthique médicale et des Autorités Compétentes sont souvent confrontés au manque d'expertise en recherche clinique des petits fabricants de dispositifs médicaux. De même, une expertise clinique insuffisante est aussi rapportée au sujet des Organismes Certifiés. Une étude publiée en 2010 par l'Autorité Compétente néerlandaise a révélé des lacunes majeures dans la documentation technique de 9 stents coronaires, 7 prothèses totales de hanche et de 9 pansements contenant de l'argent, en particulier concernant l'évaluation clinique des dispositifs. Les Autorités Compétentes ont même dû recourir à une recherche sur Internet (Google) pour inventorier les dispositifs de Classe III en cours de commercialisation, car la vaste base de données Eudamed n'était pas encore pleinement opérationnelle. La consultation de la base de données Eudamed est obligatoire depuis le 1<sup>er</sup> mai 2011.

La Directive 2007/47/CE stipule que, pour ce qui concerne les dispositifs implantables et les dispositifs de Classe III, des investigations cliniques doivent être réalisées, sauf si le recours aux données cliniques existantes peut être dûment justifié. Après l'entrée en vigueur de la Directive 2007/47/CE, en mars 2010, une nette augmentation du nombre d'essais cliniques de dispositifs à haut risque a été observée, certains de ces essais étant randomisés. Pour ce qui concerne les dispositifs à haut risque, une autorisation d'essai délivrée par l'Autorité Compétente est nécessaire dans tous les pays où l'essai est réalisé, mais la procédure diffère notablement selon les États Membres. Certains États Membres analysent de manière approfondie la documentation fournie, y compris le design de l'étude. D'autres ont opté pour la voie de l'autorisation passive (sans analyse). En combinant le recours à un Organisme Certifié moins rigoureux et l'option de l'autorisation passive, on peut donc continuer à commercialiser des dispositifs à haut risque sur la base de données cliniques réduites à leur plus simple expression, après exposition d'un nombre très restreint (voire nul) de patients au dispositif durant la phase précédant la mise sur le marché.

### Évaluation clinique avant mise sur le marché aux États-Unis

Les procédures d'évaluation des dispositifs avant leur mise sur le marché ont été instaurées aux États-Unis en 1976. Ces évaluations sont menées à bien par la FDA, principalement par son 'Center for Devices and Radiological Health' (CDRH). En principe, les dispositifs médicaux innovants à haut risque doivent être soumis à une procédure baptisée PMA (Pre-Market Approval), qui comprend généralement un essai contrôlé randomisé. La plupart des autres dispositifs sont commercialisés aux États-Unis via la procédure 510(k), encore appelée 'notification avant mise sur le marché'. Le processus 510(k) est plus rapide, moins rigoureux et moins onéreux.

Dans le cadre du processus PMA, le fabricant est tenu indépendamment de démontrer 'la preuve raisonnable de la sécurité et de l'efficacité réelle' de son dispositif dans l'utilisation nominale. La plupart des dossiers PMA ne contiennent qu'une seule étude. En outre, la plupart des études effectuées dans le cadre du processus PMA pour les dispositifs cardiovasculaires pèchent par manque de consistance et de couverture de populations spécifiques, et sont sujettes à des biais. En 2009, la FDA a lancé une analyse interne et a par ailleurs chargé l'Institut de Médecine (Institute of Medicine - IOM) d'examiner le système réglementant les dispositifs médicaux et de formuler des recommandations à ce sujet. Le rapport de l'IOM devrait être publié durant l'été 2011. Une autre initiative récente aux États-Unis a trait aux études d'efficacité comparée. Dans ce contexte, la comparaison de l'efficacité réelle des médicaments et dispositifs pour une même indication sera, entre autres, également étudiée.

À cet égard, un élément important à souligner est que les centres US de 'Medicare & Medicaid Services' remboursent le coût des dispositifs médicaux utilisés dans le cadre des essais cliniques avant mise sur le marché – à certaines conditions – jusqu'à concurrence du coût d'un dispositif similaire déjà commercialisé.

## ÉVALUATION D'UNE TECHNOLOGIE DE LA SANTÉ

Les payeurs cherchent de plus en plus souvent à fonder leurs décisions de remboursement sur des preuves tangibles d'efficacité. Cette évolution entraîne un accroissement de la demande en essais cliniques de dispositifs, ce qui va bien au-delà des critères à remplir pour obtenir le label CE.

En Europe, la sécurité et la performance doivent encore être démontrées alors qu'aux États-Unis, la preuve de la sécurité et de l'efficacité théorique/réelle est requise avant la mise sur le marché. En conséquence, les essais cliniques sont totalement différents de part et d'autre de l'Atlantique. Un essai clinique randomisé n'est ni nécessaire ni approprié pour apporter la preuve de la performance d'un dispositif, alors qu'il est essentiel pour démontrer, de manière contrôlée, la sécurité et l'efficacité clinique. En Europe, les entreprises du secteur des dispositifs médicaux ne publient généralement pas les (maigres) données cliniques récoltées durant la phase avant mise sur le marché.

Comme le révèle le Tableau 1, un fossé de plus en plus grand se crée entre les données disponibles lors de la commercialisation anticipée et les exigences de remboursement du produit. La commercialisation anticipée se situe, en Europe, dans la phase de développement clinique exploratoire, tandis que les parties payantes tiennent de plus en plus souvent à recevoir des preuves tangibles de l'efficacité (un RCT de confirmation finalisé pour une indication spécifique) avant de rembourser le dispositif pour cette indication. Ceci diffère de la situation qui prévaut aux États-Unis, où tant la mise sur le marché que le remboursement n'interviennent qu'à l'issue des essais de confirmation.

**Tableau 1. Les phases du développement clinique et de la mise sur le marché de dispositifs médicaux invasifs innovants à haut risque en Europe et aux États-Unis.**

|   | Phases théoriques dans le temps   |  |  |
|---|---|--|--|
|   | Essais cliniques exploratoires  | Essais cliniques de confirmation (RCT)   | Évaluation de la technologie de santé (HTA)  |
| <b>Systeme de label CE en Europe</b>          | Mise sur le marché basée sur des essais à un bras démontrant la sécurité et la <i>performance</i> |  | Nécessité de disposer des données de sécurité et d'efficacité théorique / réelle afin d'évaluer la technologie |
| <b>Procédure PMA de la FDA aux Etats-Unis</b> |   | Mise sur le marché basée sur des essais cliniques randomisés (RCT) démontrant la sécurité et l' <i>efficacité</i> théorique / réelle |  |

En Europe, dès la mise sur le marché d'un dispositif médical, le fabricant peut introduire une demande de remboursement. À ce moment, un essai randomisé avant mise sur le marché, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité du même dispositif pour la FDA est souvent initié, et parfois réalisé partiellement en Europe au moyen de produits portant le label CE. À ce stade, les agences HTA peuvent déjà être chargées d'en évaluer l'efficacité réelle et le rapport coût-efficacité.

Parmi les exemples récents d'évaluation HTA, on peut citer les valves aortiques percutanées, les valves endobronchiques et les implants inter-épineux. À chaque fois, les preuves cliniques disponibles n'ont pas été jugées suffisantes et il a été décidé d'attendre les résultats d'un RCT avant de prendre des décisions. Les résultats d'un RCT mené à bien dans le cadre d'une PMA ne sont toutefois souvent disponibles que plusieurs années après l'obtention du label CE. Le report de la décision de remboursement est souvent accueilli avec des sentiments mitigés par les fabricants et les cliniciens. Plus important est qu'entretemps, les données disponibles sont insuffisantes pour estimer la valeur clinique ajoutée de ces innovations et en informer adéquatement les prestataires de soins et les patients européens.

## DISCUSSION

Rares sont les médecins, et moins encore les patients, qui sont conscients du processus selon lequel les dispositifs médicaux sont évalués. Les médecins européens, y compris certains présidents de commissions d'éthique, pensent généralement – à tort – que l'évaluation clinique avant la mise sur le marché de dispositifs innovants à haut risque est totalement comparable à l'évaluation de médicaments. Pour les médicaments, une succession assez complète d'étapes de développement clinique sont intégrées dans la phase avant mise sur le marché, tant en Europe qu'aux États-Unis. En revanche, pour les dispositifs médicaux, les règles applicables à l'évaluation clinique avant mise sur le marché diffèrent considérablement de part et d'autre de l'Atlantique. Les réglementations européennes (contrairement à leurs équivalents américains) ne contiennent pas l'obligation d'intégrer plusieurs étapes de développement clinique dans la phase avant la mise sur le marché. Le niveau de preuve requis en Europe est aussi sensiblement inférieur aux exigences de la FDA. En outre, la récente refonte du système réglementant les dispositifs médicaux aux États-Unis a eu pour effet d'élargir ce fossé.

La différence entre les deux systèmes se révèle aussi par le fait que seuls 20% des 8 500 fabricants européens de dispositifs médicaux ont tenté d'investir le marché américain (et moins encore si l'on exclut les filiales de groupes américains). De surcroît, pour un type déterminé de dispositifs, un nombre plus élevé de marques différentes sont commercialisées en Europe par rapport aux États-Unis. À titre d'exemple, 28 stents à élution médicamenteuse ont obtenu le label CE, alors que 5 dispositifs seulement ont reçu l'approbation de la FDA. Il arrive même qu'un dispositif reste commercialisé en Europe, alors qu'il n'a pas réussi à faire la preuve de son efficacité aux États-Unis lors du RCT requis dans le cadre d'une PMA.

En ce qui concerne la sécurité des dispositifs médicaux pour les patients, le principal système de contrôle est assuré par la surveillance après la mise sur le marché, et non par une évaluation avant la mise sur le marché, comme c'est le cas pour les médicaments. Cette surveillance post-mise sur le marché est toutefois compliquée par un manque chronique de données, lié tant au sous-rapportage du nombre d'événements indésirables qu'à la méconnaissance du nombre total de patients exposés. Sans surveillance active, cet important point de contrôle n'est qu'une coquille vide et constitue une garantie fallacieuse de la sécurité des patients.

Les essais contrôlés randomisés doivent être considérés comme la norme la plus élevée pour documenter l'efficacité et la sécurité, et ce également pour les dispositifs médicaux innovants à haut risque. Comment pourrait-on par exemple apprécier une mortalité à 30 jours de 10% après l'implantation d'une valve aortique percutanée en se fondant sur un registre de patients ? Une telle mortalité doit-elle être considérée comme faible ou élevée en comparaison avec les soins standards ? En l'absence de RCT, il est souvent impossible de se prononcer.

Les dispositifs médicaux innovants à haut risque ne représentent qu'un pourcentage minime de l'ensemble des nouveaux dispositifs. Il convient aussi de souligner que les nouveaux dispositifs n'apportant que des améliorations mineures à un dispositif existant, peuvent bénéficier d'un cycle de développement abrégé, cette situation devant être évaluée au cas par cas.

On ne peut pas s'attendre à ce que l'utilisation clinique journalière d'un dispositif soit connue dès sa mise sur le marché, durant la phase de développement clinique exploratoire. Cette utilisation doit-elle être qualifiée d'expérimentale ? Le patient bénéficierait ainsi d'un accès plus précoce à un dispositif potentiellement salvateur, mais en s'exposant à des risques non connus en termes d'efficacité théorique et de sécurité. Dans la mesure où l'évaluation clinique du dispositif n'est pas très avancée à ce stade, même une surmortalité ne peut être exclue. Malgré l'augmentation du nombre d'essais cliniques induite par la Directive européenne 2007/47/CE, il persiste de grandes différences dans la rigueur du contrôle clinique, tant au niveau des Autorités Compétentes que des Organismes Certifiés. Ceci ne permet pas de garantir de manière uniformisée la sécurité des patients pour tous les citoyens européens.

L'élaboration d'un guide de recommandations spécifique à chaque type de dispositif médical, et décrivant le design des essais et les résultats cliniques pertinents à mesurer dans le cadre d'évaluations avant mise sur le marché faciliterait leur standardisation.

Un moyen plus direct d'atteindre les buts cités plus haut serait de centraliser l'expertise plutôt que d'essayer de réorganiser le système très fragmenté d'Organismes Certifiés et d'Autorités Compétentes. Ceci pourrait être réalisé par une évaluation centralisée des dispositifs médicaux à haut risque au niveau européen, par exemple sous le patronage de l'EMA, tout comme ce fut le cas pour les médicaments de thérapie innovante (advanced therapy products).

Un manque de transparence subsiste en outre en termes d'évaluation clinique avant mise sur le marché des dispositifs médicaux innovants à haut risque en Europe. Nous supposons, comme exigé par la Directive sur les dispositifs médicaux, que tous les protocoles d'essais cliniques avant mise sur le marché affirment que la Déclaration d'Helsinki est respectée. Si tel est le cas, l'essai doit être inscrit dans un registre public avant l'enrôlement du premier patient. Ce respect de la Déclaration d'Helsinki implique également que les résultats de l'étude soient publiés, pour permettre aux médecins d'informer pleinement leurs patients. Cependant, dans la pratique, ces essais cliniques ne sont souvent pas rendus publics par le fabricant.

En Europe, la responsabilité de la preuve de l'efficacité clinique et de la sécurité du patient (après mise sur le marché) incombe aux Autorités Compétentes, au fabricant du dispositif, aux professionnels de santé et aux hôpitaux. Les hôpitaux peuvent être tentés de se targuer, via leur site Internet, d'être les premiers à disposer de tel ou tel dispositif innovant, incitant ainsi d'autres établissements hospitaliers à faire de même. Tant que le dispositif en question ne figure pas sur la liste des dispositifs remboursés, la contribution personnelle payée par les patients peut être élevée alors que ce nouveau dispositif n'est pas nécessairement le meilleur choix en termes d'efficacité et de sécurité. L'introduction d'un système de remboursement conditionnel dans quelques centres bien déterminés qui collectent des données cliniques complémentaires n'arrêtera que partiellement ces pratiques.

Il n'est pas réaliste d'espérer que les fabricants vont générer un niveau de preuve clinique supérieur aux exigences définies par les instances de régulation. En fonction de la politique spécifique du fabricant et de celle de l'État Membre, les dispositifs médicaux innovants à haut risque sont ou non d'abord introduits dans des centres expérimentés rigoureusement sélectionnés. Si le fabricant ne contrôle pas strictement cette première phase de mise sur le marché, la compétence des médecins qui utilisent des dispositifs à haut risque peut varier considérablement d'un État Membre à l'autre, en faisant potentiellement courir des risques à des patients non informés.

En cas de lésion, les responsabilités ne sont pas simples à établir. Échoient-elles au fabricant ? L'Organisme Certifié se trouve-t-il en défaut pour ne pas avoir procédé à une évaluation adéquate ? La responsabilité revient-elle plutôt au médecin qui implante le dispositif, qui n'a pas évalué correctement le risque (comment faire lorsque les données cliniques existantes ne sont pas publiques ?) ou qui n'en a pas informé le patient ?

Quelles seraient les conséquences, pour les entreprises du secteur des dispositifs médicaux, si l'Europe n'exigeait pas uniquement des données relatives à la performance mais exigeait également des données avant mise sur le marché qui attestent de l'efficacité clinique de ces dispositifs ? Les entreprises auraient à pâtir d'un retard de mise sur le marché de ces dispositifs en Europe et d'une baisse potentielle de leur chiffre d'affaires. Dans la mesure où les parties payantes sont de plus en plus réticentes à intervenir en l'absence de données sur l'efficacité, ce chiffre d'affaires pourrait toutefois être inférieur à ce qui est attendu.

Les fabricants qui envisagent de commercialiser leur dispositif à haut risque également aux États-Unis sont d'office tenus d'investir dans un RCT. Pour faciliter le franchissement de cet écueil financier, les parties payantes européennes pourraient envisager – comme c'est déjà le cas aux États-Unis – de cofinancer les dispositifs médicaux innovants à haut risque utilisés dans les essais cliniques avant leur mise sur le marché, pour autant que ces essais soient correctement contrôlés et mesurent des résultats cliniques pertinents.

Les patients devraient être informés de la possibilité de participer à des essais cliniques de dispositifs médicaux innovants à haut risque, avant leur mise sur le marché. Dans un tel contexte la règle serait de fournir une information complète au patient et d'obtenir son consentement par écrit. Une évaluation clinique plus poussée durant la période avant mise sur le marché permettra de réduire le risque pour le patient, mais pas de l'éliminer totalement. Il convient donc de maintenir le système de surveillance après mise sur le marché, afin d'identifier des complications peu fréquentes dans le long-terme.

## RECOMMANDATIONS<sup>a</sup>

Perspectives à long-terme au niveau européen

- Pour les dispositifs médicaux innovants à haut risque, la future directive européenne devrait exiger, en plus des données de sécurité et de performance de tout dispositif, que son efficacité clinique soit démontrée.
- Les Autorités Compétentes et les Organismes Certifiés devraient s'assurer que, chaque fois que c'est possible, des essais randomisés de haute qualité et mesurant des résultats cliniquement pertinents ont été menés à bien avant d'autoriser la mise sur le marché des dispositifs médicaux innovants à haut risque.
- L'évaluation centralisée des dispositifs médicaux à haut risque au niveau européen constitue une alternative possible qui mérite d'être prise en considération.
- La nouvelle procédure avant mise sur le marché devrait aboutir à une indication approuvée pour le dispositif et à la publication d'une documentation du dispositif comprenant les résultats complets de tous les essais. Cette transparence est indispensable pour permettre aux médecins et aux patients de prendre une décision éclairée, et aux agences HTA de procéder à une évaluation fiable.
- Les agences HTA européennes devraient se concerter et mettre au point une formule décrivant clairement les preuves cliniques nécessaires pour procéder à une évaluation fiable.
- Les fabricants de dispositifs devraient être sensibilisés à l'importance croissante de fournir des preuves cliniques et aux compétences spécifiques que cela requiert.
- Il faudrait élaborer un guide de recommandations spécifique à chaque type de dispositif à haut risque pour la réalisation d'essais cliniques avant mise sur le marché. Les agences HTA devraient aussi être impliquées dans la réalisation de ce guide.
- Les parties payantes européennes pourraient envisager – comme c'est déjà le cas aux États-Unis – de cofinancer les dispositifs médicaux innovants à haut risque utilisés dans les essais cliniques avant mise sur le marché.
- Les patients devraient être conscients du fait qu'une évaluation clinique plus poussée durant la période avant mise sur le marché, permettra de réduire le risque mais pas de l'éliminer.

Solutions de transition au niveau des Etats Membres

- Dans l'attente d'une refonte de la Directive relative aux dispositifs médicaux, les risques encourus par les patients devraient être réduits en accroissant la transparence en matière de données cliniques disponibles et en restreignant aux centres ayant une expertise suffisante la mise à disposition de dispositifs médicaux innovants à haut risque qui ne sont étayés que par des données cliniques minimales. Cette démarche ne devrait être entreprise que dans le cadre d'un protocole d'étude approprié (RCT si possible). Elle requiert l'implication des Autorités Compétentes, du fabricant, des professionnels de santé et des hôpitaux.
- Les problèmes éthiques liés à la mise sur le marché anticipée des dispositifs médicaux innovants à haut risque doivent être examinés par les comités et les organismes qui conseillent les médecins et les hôpitaux en matière d'éthique médicale.

a Le KCE est le seul responsable pour les recommandations formulées à l'adresse des pouvoirs publics.



## Scientific Summary

Table of contents

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| <b>1</b> | <b>WHY THIS REPORT?</b> .....                          | <b>2</b>  |
| <b>2</b> | <b>DEFINITION, SCOPE AND METHODS</b> .....             | <b>4</b>  |
| 2.1      | MEDICAL DEVICE DEFINITION.....                         | 4         |
| 2.2      | STUDY SCOPE .....                                      | 4         |
| 2.3      | STUDY METHODS.....                                     | 5         |
| <b>3</b> | <b>CLINICAL DEVELOPMENT OF DRUGS AND DEVICES</b> ..... | <b>6</b>  |
| 3.1      | CLINICAL DEVELOPMENT PHASES .....                      | 6         |
| 3.2      | HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT .....                     | 7         |
| <b>4</b> | <b>PRE-MARKET DEVICE REVIEW IN THE US</b> .....        | <b>10</b> |
| <b>5</b> | <b>PRE-MARKET EVALUATION IN EUROPE</b> .....           | <b>12</b> |
| 5.1      | THE SYSTEM OF CE MARKING .....                         | 12        |
| 5.2      | PRE-MARKET CLINICAL TRIALS .....                       | 13        |
| 5.3      | REGULATIONS .....                                      | 14        |
| <b>6</b> | <b>ETHICAL AND MEDICO-LEGAL ASPECTS</b> .....          | <b>16</b> |
| 6.1      | PATIENT INFORMED CONSENT .....                         | 16        |
| 6.2      | THE ROLE OF AN ETHICS COMMITTEE.....                   | 17        |
| 6.3      | LIABILITY .....  | 18        |
| <b>7</b> | <b>CONCLUSIONS AND RECOMMENDATIONS</b> .....           | <b>19</b> |
| 7.1      | THE LONG-TERM PERSPECTIVE AT THE EUROPEAN LEVEL.....   | 19        |
| 7.2      | TRANSIENT SOLUTIONS AT MEMBER STATE LEVEL .....        | 22        |
| <b>8</b> | <b>REFERENCES</b> .....                                | <b>23</b> |

## I WHY THIS REPORT?

At first glance, a report on the pre-market aspects of medical devices might be considered an unusual activity for agencies involved in Health Technology Assessment (HTA). Indeed, this development phase is controlled by the Competent Authorities of the Member States in Europe, and HTA typically takes place after market introduction. So why this report?

The goal of HTA agencies is to perform evaluations of clinical safety, effectiveness and cost-effectiveness of novel interventions and technologies such as innovative high-risk medical devices, thus informing the payers (for reimbursement decisions), healthcare providers and patients on the added value of such innovations.

The main reason for starting this project was the fact that HTA agencies are repeatedly confronted with a relative lack of clinical data when assessing the value of innovative high-risk devices when they enter the market in Europe. At the same time, a randomised controlled trial (RCT) is often initiated as a requirement for obtaining market access in the US. However, the results of such RCTs performed in conformity with US legislation often become available years after the device has obtained a CE mark. Postponing the reimbursement decision accordingly is often met with mixed feelings by industry and clinicians. This illustrates a growing tension between market introduction and the reimbursement of such products in Europe. This has led us to take a closer look at the pre-market clinical evaluation of such devices.

During this project, we discovered that EU Medical Device Directives are currently being reworked in order to further improve the regulatory framework that supports the managed entry of new, safe and effective high-risk medical devices in the healthcare systems of EU Member States. We hope that this report provides some timely input into this process.

In particular, we studied the following topics :

- The pre-market evaluation of innovative high-risk devices in Europe. This includes a comparison with the US system.
- Patient safety considerations in the case of early market introduction
- The lack of information and transparency
- Aspects of medicines regulations of relevance for devices

The findings are summarised in this brief report and form the basis for a number of policy recommendations.

### **Evidence of clinical efficacy is required before market entry in the US but not in Europe**

Despite a recent increase of clinical data collected in the pre-market phase of the development of medical devices, the European system for approving medical devices is still based on a CE (Conformité Européenne) mark. This system is overseen by national Competent Authorities and a large number of Notified Bodies, for profit organisations certified by a Competent Authority. The latter vary between Member States; in some cases the national medicines agencies are endowed with the overview of medical devices; in other cases, specific agencies have been set up; and finally some Member States do not have any specific pathway for the approval of medical devices, relying purely on Notified Bodies. Overall, this system grants an early market introduction based on safety and device performance data only without any requirement to demonstrate clinical efficacy or effectiveness. This lack of clinical data often prevents HTA agencies from performing evaluations of clinical safety, effectiveness and cost-effectiveness when such innovative devices enter the market. Hence the payers, healthcare providers and patients are informed neither about the added clinical value nor about the risks of such innovations before using them.

In this regard, the European situation should be contrasted with the situation in the United States (US). In the US, innovative high-risk medical devices follow a Pre-market Approval (PMA) procedure, in which case the conduct of at least one randomised controlled trial (RCT) is typically required to prove clinical efficacy.

#### **Patient safety may be put at risk in Europe**

Second, patient safety may be put at risk, especially when high-risk (class III) medical devices, as defined later in this document, are granted early market access. The broad consequences of following the CE system for high-risk medical devices introduced to the European market should be examined more closely.

#### **The lack of information and transparency**

A third issue is the level of information about the clinical review of high-risk medical devices.<sup>1</sup> Few patients and even physicians are aware of the process by which medical devices are evaluated. Physicians in Europe, even including some chairs of Ethics Committees, generally but wrongfully assume that the pre-market clinical review of novel high-risk devices is comparable to the evaluation of medicinal products.

Transparency is also required in case the inventor of the device is the principal investigator in a clinical trial of the device, a situation that is not unusual.<sup>2</sup> More transparency is also needed when companies pay for their device to be demonstrated by opinion leaders.<sup>2</sup>

#### **Aspects of medicines regulations of relevance for devices**

The regulation of medicines commenced in the early 20<sup>th</sup> century in the US (e.g., the 1938 Food, Drug and Cosmetic Act) and intensified in the 1960s (e.g., the 1962 amendment requiring substantial evidence of effectiveness for all medicinal products). The formal regulation of medical devices started much later, i.e. in 1976 in the US and only in the early 1990s in the European Union (EU).<sup>3</sup> Today, harmonisation of regulations between the regions of the world is more advanced for medicines than for devices.<sup>3</sup> For medicines, for instance, the International Conference on Harmonisation (ICH) has harmonised parts of the assessment process between the European Medicines Agency (EMA), the US Food and Drug Administration (FDA) and the Japanese authorities; exchange of confidential data is now frequent before and after marketing authorisations. In this respect, ICH has also provided guidance on study design and endpoints of pre-market clinical trials by clinical indication.

## 2 DEFINITION, SCOPE AND METHODS

### 2.1 MEDICAL DEVICE DEFINITION

In Europe, the major Medical Devices Directive (93/42/EEC)<sup>4</sup>, as amended in 2007 (2007/47/EC)<sup>5</sup>, defines a medical device as any instrument, apparatus, appliance, material or other article, whether used alone or in combination, including the software necessary for its proper application intended by the manufacturer to be used for human beings for the purpose of:

- diagnosis, prevention, monitoring, treatment or alleviation of disease,
- diagnosis, monitoring, treatment, alleviation of or compensation for an injury or handicap,
- investigation, replacement or modification of the anatomy or of a physiological process,
- control of conception

and which does not achieve its principal intended action in or on the human body by pharmacological, immunological or metabolic means, but which may be assisted in its function by such means.

Medical devices include basic equipment such as syringes and needles but also heart pacemakers, hip prostheses, coronary stents and ultrasound or X-ray equipment for diagnostic or therapeutic use.<sup>3</sup> Both in Europe and in the US, devices are categorised into different classes based on the risk they pose to patients, with class III devices representing the highest risk category.

### 2.2 STUDY SCOPE

We discuss the pre-market clinical evaluation of innovative high-risk medical devices in Europe and compare it with the US. We define innovative high-risk devices in Europe as innovative class III devices and innovative implantable devices. In the US, innovative high-risk devices (class III) typically undergo a pre-market approval (PMA) process.

Innovative high-risk medical devices account for only a minor proportion of all new devices. As the risk related to their clinical use is considered high, an appropriate and proportionate pre-market clinical evaluation is expected. It should also be noted that for devices where only slight modifications were made to an existing device, an abbreviated development cycle may be perfectly appropriate, but this needs to be evaluated case by case. The pre-market evaluation is broader than clinical testing. However, in this report we do not cover the pre-clinical evaluation nor the manufacturing practices for the devices. For example, before devices are implanted in patients, it may be necessary that such devices are first tested in appropriate animal models. In this report, we focus on the clinical review only.

Our conclusions should not be extrapolated to the vast number of lower risk devices outside the study scope. Advanced therapy medicinal products (including gene therapy and tissue engineering) may in part overlap with medical devices and have specific challenges,<sup>6</sup> but these are not covered here.

We also do not question the importance of active, high quality post-marketing surveillance in addition to the pre-market evaluation. Post-market surveillance, however, cannot replace a pre-market evaluation. Post-marketing activities are not within the scope of this study.

In Europe, the pre-market clinical evaluation is defined as the assessment and analysis of clinical data pertaining to a medical device to verify the clinical safety and performance of the device when used as intended by the manufacturer. Clinical safety is the absence of unacceptable clinical risks, when using the device according to the manufacturer's instructions for use. Clinical performance is the ability of a medical device to achieve its intended purpose as claimed by the manufacturer.

In the US, under the PMA process, each manufacturer must independently demonstrate “reasonable assurance of the safety and effectiveness” of the device for its intended use. The terms efficacy and effectiveness are not identical, but not always used consistently in the various regulations. Briefly, efficacy is assessed in a clinical trial setting while effectiveness refers to the efficacy seen under routine use conditions.

## 2.3 STUDY METHODS

This project was initiated based on the experience of the Belgian HTA centre, known as the Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), after having conducted several HTAs for high-risk innovative devices.<sup>7-9</sup>

We consulted the peer reviewed literature using a Medline search. The yield of this search was very poor, at least for descriptions and critical reviews of the European system when compared to the US. During the finalisation of this report, a series of articles on European medical device regulations were published in the British Medical Journal<sup>1, 2, 10-12</sup>. Also, a policy report by the European Society of Cardiology was then published.<sup>13</sup>

The poor yield is illustrated by a search (rerun June 11, 2011) based on (“Medical Device” or “Medical Devices”). We found only 30 hits when combined with (“Notified Body” or “Notified Bodies”), 29 hits when combined with (“Competent Authority” or “Competent Authorities”), 546 hits when combined with (“EU” or “Europe” or “European”) and 1193 hits when combined with (“FDA” or “Food and Drug Administration”).

We tried a search of the web using Google, and found some grey literature references. The European Directives and regulations and FDA documents were consulted using the web. In addition, the following information sources were consulted in the conduct of this study.

- Experts of member organisations of the European network of HTA agencies (EUnetHTA) were consulted using an online forum; some became co-authors of this report.
- Representatives from the Competent Authorities of Belgium, UK, Ireland, The Netherlands and France were contacted.
- Meetings were held at KCE with representatives of Ethics Committees and the Medical Device Industry.
- Comments on a draft document were obtained from the FDA Center for Devices and Radiological Health, Division for International Assistance.

A draft of this report was presented and discussed at the EU Member State Chief Medical Officers Meeting, Liège, Belgium, November 2010, and at the EU Working Group on Clinical Investigation and Evaluation for Medical Devices (CIE WG), Brussels, May 2011.

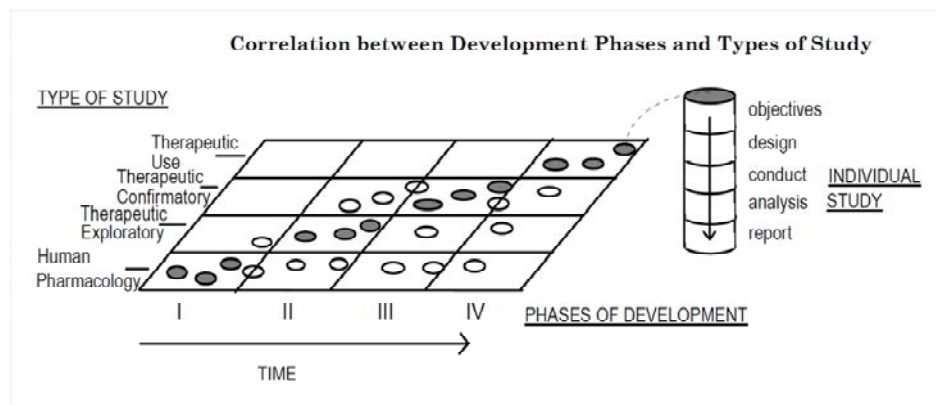
### 3 CLINICAL DEVELOPMENT OF DRUGS AND DEVICES

#### 3.1 CLINICAL DEVELOPMENT PHASES

##### Exploration followed by confirmation

The clinical development of medicinal products is characterised by different phases (Figure 1).<sup>14</sup> In terms of study types, this is reflected by the sequence of exploratory studies, often generating a hypothesis, followed by confirmatory studies testing the hypothesis.

**Figure 1. Clinical development phases and types of studies for a medicinal product**



This matrix graph illustrates the relationship between the phases of development and types of study by objective that may be conducted during each clinical development of a new medicinal product. The shaded circles show the types of study most usually conducted in a certain phase of development, the open circles show certain types of study that may be conducted in that phase of development but are less usual. Each circle represents an individual study. To illustrate the development of a single study, one circle is joined by a dotted line to an inset column that depicts the elements and sequence of an individual study. Source: ICH Guideline, General Considerations for Clinical Trials, 1997<sup>14</sup>

Ideally, the clinical development of novel high-risk medical devices for a specific indication should be characterised by an exploratory phase followed by a confirmatory phase, typically an RCT, even though both phases take time. One important aspect of clinical development is that RCTs can only be designed properly based on the experience of using the device in exploratory trials in selected centres, where not only the device itself but the complete system, including the most optimal procedures for handling and use of the device and shortening the learning curve, is studied. In contrast to most medicines, high-risk devices are typically not tested in healthy volunteers.

##### Introducing safe and effective devices often requires more than conducting trials

Specific attention should be given to ensure the external validity of the trial and in particular the necessary qualifications and training of the human operator beyond the trial setting. This human factor will often co-determine the later safety and effectiveness of the device in routine use. This consideration should not cast any doubt on the importance of RCTs as the highest standard to document clinical safety under controlled conditions and to demonstrate any incremental efficacy, also for devices. For example, in the absence of well-controlled trials, it may be impossible to judge if a 30-day mortality of 10% after the implantation of a percutaneous aortic valve should be considered high or low.<sup>7</sup>

### Comparative trials are essential

The choice of the comparator should in most cases be the standard of care for the target patient population. The standard of care can be watchful waiting, optimal pharmacological treatment, surgical intervention or the use of another device.

Sometimes, the standard RCT study design will need to be adapted to take into account the specificities of devices and the expertise of the centre, e.g. randomised patient referral to a nearby study centre specialising in one of the studied interventions. High quality RCTs can also be conducted with devices.<sup>11</sup> Experience at the FDA has shown that valid and realistic study designs are possible for the controlled evaluation of efficacy and safety of medical devices.

### The gap with the US may widen

In contrast to medicines where a rather complete sequence of clinical development is standard in the pre-marketing stage, the regulation of devices in Europe (in contrast to the US) do not enforce the completion of this sequence in the pre-market setting. Despite the creation of a Global Harmonisation Task Force (GHTF) for device regulations in 1992 ([www.ghtf.org](http://www.ghtf.org)),<sup>3</sup> the pre-market regulations of the FDA and Europe remain very different. In addition to an internal review by the FDA, the Institute of Medicine (IOM) is in the process of assessing whether the FDA's clearance process protects patients as well as it can without limiting improvements in medical devices. (<http://iom.edu/Activities/PublicHealth/510KProcess.aspx>) This review of the medical device regulatory system in the US might widen the gap. The European system is based on the demonstration of safety and performance, whereas the US system requires the pre-market demonstration of safety and efficacy/effectiveness. This leads to entirely different clinical trials. For the demonstration of device performance, an RCT is neither necessary nor appropriate, whereas it is essential for the demonstration of clinical safety and efficacy in a controlled way. The level of study evidence required in Europe is also much less specified compared with the FDA requirements for a PMA application.

## 3.2 HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

### A growing tension between early market introduction and product reimbursement

HTA agencies perform evaluations of clinical safety, effectiveness and cost-effectiveness of novel interventions and technologies. Evidence of effectiveness is increasingly requested by the payers to support coverage decisions,<sup>15</sup> increasing the demand for clinical trials on devices. This goes far beyond what is needed to obtain a CE label. In addition, HTA agencies also have a role in informing healthcare providers and the patients about the added value of a new medical technology or intervention.

**Table 1. The sequence of clinical development and timing of market introduction of novel high-risk devices in Europe and the US.**

|                                  | Theoretical sequence over time  |  |  |
|----------------------------------|---|--|--|
|                                  | Exploratory clinical trials   | Confirmatory clinical trials (RCTs)  | Health Technology Assessment                                       |
| <b>CE mark system in Europe</b>  | Market introduction based on single arm trials demonstrating safety and "performance" |  | Requires safety and efficacy/effectiveness data for the assessment |
| <b>FDA PMA process in the US</b> |   | Market introduction based on RCT demonstrating safety and "efficacy/effectiveness" |  |

This growing tension between early market introduction and product reimbursement is illustrated in Table 1. Early market introduction in Europe can be situated in the exploratory clinical development phase, whereas payers increasingly want to see high-level evidence of efficacy (a completed confirmatory RCT for a specific indication) before reimbursing the device for that indication. This contrasts with the US where both market introduction and coverage by payers take place after the completion of confirmatory trial(s).

Companies may introduce a request for device reimbursement in European countries while the pre-market randomised trial evaluating efficacy and safety of the same device for the FDA is being started, sometimes conducted in part in Europe with CE marked products.<sup>16, 17</sup> At that stage, HTA agencies such as the Belgian KCE may be asked to review the evidence, and will most often have to conclude that one should wait for the RCT results before drawing valid conclusions. This was the case in three rapid assessment HTA reports by the KCE covering percutaneous aortic valves, endobronchial valves and interspinous devices.<sup>7-9</sup>

The timing of market entry in Europe and the US and the supporting pre-market clinical studies that are in the public domain are listed in Table 2 for the devices evaluated in these three KCE reports. Note that it is not possible to find out how many patients were exposed nor the trial design used to obtain the CE mark. A system of regulatory approval for devices that lacks even a basic level of transparency for independent evaluation (such as HTA) seems unacceptable.<sup>1</sup>

**Table 2. Pre-market clinical data for innovative high risk devices covered in KCE reports, a comparison of market introduction and the supporting studies (including design and patient numbers).**

| Device   | Clinical data for CE mark   | Clinical data for FDA approval  |
|--|---|---|
| Medtronic CoreValve Percutaneous Aortic Valve (PAV)        | March 2007, patients exposed ?  | RCT: 1377 patients, start 2010.   |
| Edwards Sapien PAV transfemoral                            | September 2007, patients exposed ?  | RCT PARTNER-US: 1040 patients, start 2007.  |
| Edwards Sapien PAV transapical                             | December 2007, patients exposed ?   | RCT PARTNER-US: 1040 patients, start 2007.  |
| Spiration IBV system (intra bronchial valve)               | Before March 2007   | RCT: 300 patients, 2007 - 2009.   |
| Pulmonx/Emphasys Endobronchial Valve (EBV)                 | 2003?   | RCT VENT: 270 patients planned, started 2004, 321 enrolled, results published 2010. PMA submitted October 2007. No FDA approval ? |
| Medtronic X STOP Interspinous Process Distraction System   | July 2002, patients exposed?  | RCT: 191 patients, 2000-2003. FDA approval: November 2005.  |
| Paradigm Spine COFLEX - Interspinous implant               | December 2006, patients exposed?  | RCT : 460 planned, start 2006, enrollment complete 2010: 380 patients.  |
| Paradigm Spine COFLEX-F - minimally invasive lumbar fusion | December 2006, patients exposed?  | ?   |
| Medtronic (Sofamor Danek) DIAM Spinal Stabilization System | Before 2006, patients exposed? Note: post-marketing RCT (268 patients, 2006 – 2013) | RCT: 306 patients, 2006 - 2013. RCT: 26 patients, 2008 -2010.   |

? = information not publicly available



### **Other consequences of the different systems in Europe and the US**

It should be noted that additional CE marked devices exist that are not listed below because no clinical trial activity for an FDA submission or FDA approval could be detected. This illustrates a poorly documented effect of the difference in regulatory systems: only one in five of the 8 500 medical device companies in Europe (probably fewer if one excludes companies belonging to a US group) has approached the US market.<sup>18</sup> In addition, more devices of a particular type are often marketed in Europe compared with the US, e.g. 28 drug eluting stents are CE marked whereas only five have obtained FDA approval. Unfortunately, it is not uncommon that negative trials are not made public. Also, final negative decisions on PMA dossiers are not made public on the FDA website. Therefore, it cannot be excluded that devices continue to be marketed in Europe while having failed in the demonstration of efficacy in the RCT required in the context of a PMA in the US, as illustrated by a negative FDA panel vote for an endobronchial valve system in 2008.<sup>19</sup> Several similar examples are given in a recent paper by Cohen and Billingsley.<sup>10</sup>

## 4 PRE-MARKET DEVICE REVIEW IN THE US

### Two pre-market device review procedures

In the US, the FDA (mainly its Center for Devices and Radiological Health, CDRH) performs the pre-market evaluation of all devices. For device-drug combinations, another FDA centre may take the lead. In 1976, two pre-market device review procedures were introduced in the US: the “pre-market approval” (PMA) and the “pre-market notification,” often referred to as “510(k)”. Different classes of devices exist based on the risk they pose to patients. Class I devices are low risk and most are exempted from any pre-market review (subject to limitations). Class II devices present moderate risks to patients and class III devices are those that support or sustain human life, are of substantial importance in preventing impairment of human health or present a potential, unreasonable risk of illness or injury. In the period from 2002-2007, of the roughly 50 000 devices that entered the market, 71%, 26% and 2% were class I, II and III respectively.<sup>20</sup>

Compared with the PMA process, the 510(k) route is faster, less stringent and less expensive.<sup>20</sup> For devices which are claimed to be “substantially equivalent” to a device already cleared as a 510(k), known as the predicate device, a 510(k) submission is used, which includes performance characteristics that support equivalence. Overall, 85% to 90% of the 510(k)s contain no clinical data.<sup>20</sup> High-risk devices that were on the market before 1976 could be sold under the 510(k) provision. However, new devices that the manufacturer deems to be “substantially equivalent” to such a high-risk device could also win approval under the 510(k) process.<sup>21</sup> The assumption of equivalence may be stretched, as for example the 510(k) clearance of virtual colonoscopy image analysis software, for which no clinical benefit was demonstrated before marketing.<sup>22</sup> For certain class II devices cleared for marketing using a 510(k) procedure, e.g. dynamic stabilisation systems and components for spinal fusion,<sup>9</sup> the FDA is considering the need for additional preclinical and clinical testing requirements based on post-market surveillance information.<sup>19</sup>

### The pre-market approval process

For innovative and high-risk devices without a predicate device, representing 79% of the class III devices, a PMA application is needed, the most stringent type of device marketing application required by the FDA.<sup>20</sup> Under the PMA process, each manufacturer must independently demonstrate “reasonable assurance of the safety and effectiveness” of its device for its intended use. Note that the FDA wording for medicines is stronger, requiring “substantial evidence of effectiveness”. In order to start research trials in the US to be included in a PMA, the sponsor first needs to obtain an Investigation Device Exemption (IDE) approval from the FDA.<sup>23</sup> The US Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) will reimburse the cost of medical devices studied under IDE if they meet certain criteria. The level of reimbursement is up to the cost of a currently marketed, similar product. For diseases or conditions affecting small patient populations (under 4000 patients in the US), the FDA, since 1996, has allowed humanitarian device exemption (HDE) applications, which are similar in both form and content to a PMA application but are exempt from the effectiveness requirements of a PMA. In addition, an HDE differs from a PMA in many other ways such as fees and review timelines.

For a PMA, the FDA requires the study evidence on which device approval is based to be of high quality and ideally consisting of randomised, double-blind studies (pivotal trials). However, most PMA applications contain only a single study.<sup>20</sup> In addition, many studies included in the PMAs for cardiovascular devices have been shown to lack adequate strength, to lack coverage of specific study populations or to be prone to bias.<sup>20, 24, 25</sup> The FDA may call on an advisory panel, but is not bound by those recommendations.<sup>26</sup> Recent high-profile cases involving potentially dangerous defects in widely used cardiovascular devices have increased concerns about the adequacy of pre-market trials and post-market surveillance in establishing the safety of these devices<sup>27, 28</sup>. Problems with effectiveness are not as readily apparent once a device is on the market, in part because post-market efficacy/effectiveness trials of approved devices are rare.<sup>20</sup>

The consequence of this historical and legislative artifact in the US is that clinical data that would never be sufficient to support the approval of a drug can result in approval of a device and divert patients from an effective drug to a less effective device.<sup>22</sup> In 2009, the FDA started an internal review and additionally commissioned the Institute of Medicine (IOM) to examine the medical device regulatory system and to issue recommendations. The IOM report is expected mid-2011. Another recent initiative concerns comparative effectiveness reviews in the US.<sup>26</sup> The comparative effectiveness of drugs and devices used for the same indication will also be explored in this context.

## 5 PRE-MARKET EVALUATION IN EUROPE

### 5.1 THE SYSTEM OF CE MARKING

In contrast to the US, in Europe novel high-risk medical devices do not undergo a pre-market review by Member States or European Authorities. Instead, they have to go through a system of CE marking, the purpose of which is to indicate that the device performs as labelled and that no safety issues were identified. The CE marking for high-risk novel medical devices is applied for by the manufacturer and the conformity assessment is checked by a Notified Body. Notified Bodies are for-profit organisations certified by a Member State Competent Authority. It is important to note that the aim of pre-market clinical studies is to illustrate safety and performance, not to prove efficacy.

For most low risk devices (class I, e.g. wheelchairs, adhesive bandages, etc.), the manufacturer is allowed to affix a CE mark (self-certification) and to register the product with a national Competent Authority.<sup>3</sup> The national Competent Authorities will check through their audit and inspection programmes to ensure that the manufacturer has complied with all the requirements. It should be noted that the CE marking system is also applied to many non-medical products.

#### **Notified Bodies**

Notified Bodies perform conformity assessments or pre-market reviews (including clinical data review) of active implantable medical devices, class II and III devices, and class I devices with a measuring function or supplied under sterile conditions.<sup>3</sup> All Competent Authorities have a system of auditing Notified Bodies; in addition, a system is in place to ensure uniformity of auditing. For instance, the Competent Authority will audit the relevant Notified Body located in its country if safety issues with a marketed device are reported. For drug-device combination products where a scientific opinion from a national medicinal competent authority or from the EMA has been sought, the Notified Body is expected to consider the comments of these medicines agencies but remains free to make the final decision on the device. In the case of devices containing a human blood derivative, the Notified Body can only decide positively if the EMA's scientific opinion is favourable.<sup>3</sup>

A company is free to choose any of the designated Notified Bodies. There are about 80 Notified Bodies currently designated for a total of 31 countries in the European Economic Area (EEA). Companies not present in the EEA have to appoint an authorised representative within the EEA.<sup>26</sup> Notified Bodies are not on a level playing field in terms of their criteria for approval.<sup>29</sup> Some Notified Bodies have only two or three staff.<sup>10</sup> Companies may work with different Notified Bodies for different devices and Competent Authorities are aware that companies could select a Notified Body that is likely to be less stringent in the assessment of a particular device.<sup>10</sup> The Notified Body Operating Group (<http://www.nbog.eu/>) is working on this issue and a rewrite of the device directives is expected to provide a solution.<sup>30</sup> The pre-market evaluation/certification of a device by a Notified Body, resulting in a CE label, is performed only once for the entire European market. There is, however, a safeguard clause which Member States can invoke if evidence of a major public health concern is identified. Recertification of the device is performed by the Notified Body typically after 3 to 5 years.

## 5.2 PRE-MARKET CLINICAL TRIALS

### **Pre-market clinical trials in Europe are not made public**

In the absence of robust and public statistics, we have tried to conduct a survey among the Notified Bodies on the number of patients exposed and the type of trial design used before a CE mark is applied to a novel high-risk device. Three major Notified Bodies were requested by the Belgian Competent Authorities to complete a simple questionnaire on the number of patients exposed to the innovative device pre-CE mark and on the type of trial design (randomised or not). This information (without identification of the device) was requested for cardiovascular implantable devices with or without an active substance and for other implantable devices with an active substance. Unfortunately, no reply was obtained within the timeframe of the project. Collecting this type of data turns out to be very difficult, if not impossible.

This was also the case for 192 recalled devices when researchers from the UK tried to obtain pre-market clinical data from the manufacturers and six Notified Bodies.<sup>1,31</sup> Only four companies (2%) provided any clinical data. Confidentiality seems to overrule transparency in Europe much more than in the US.<sup>10</sup>

Similarly, Competent Authorities in the Netherlands (legally entitled to control the industry) encountered difficulties in obtaining technical documentation of class III devices from industry.<sup>32</sup> Devices studied included nine coronary stents, seven total hip implants and nine silver-containing wound dressings. It is of interest to note that even Competent Authorities have to rely on a Google internet search to identify class III devices being marketed in Europe (as there is no comprehensive list or database yet). The report states that major shortcomings were identified in the documentation received, in particular concerning the clinical evaluation of the device.<sup>32</sup>

The report does not provide specific information on trial design or subjects exposed. Based on the grey literature<sup>29</sup> and informal contacts with the Competent Authorities, it seems that studies rarely include a study hypothesis or sample size calculation<sup>29</sup> and that the number of patients evaluated varies by the indication but is typically less than 100 patients. These studies are often referred to as single arm “feasibility” trials or “performance” trials. Only for drug-eluting stents is the minimum number of patients exposed in the pre-market phase more or less in the public domain. Based on the potential safety issues that were identified, the number of patients studied increased over time from 50 to 300 (no RCT required). It is very important to note that an evaluation of clinical efficacy is not part of the pre-marketing evaluation in Europe.

Based on a large subset of protocols that were reviewed in 2010, representatives of Belgian Ethics Committees reported that nearly all trials with high-risk devices in Belgium are conducted after the CE mark has been obtained, and that the identified pre-CE mark trials were not randomised.

Members of Ethics Committees and Competent Authorities are often confronted with a lack of clinical research expertise at small device companies. Unfortunately, Notified Bodies may also lack the expertise to interpret clinical data and clinical safety signals.<sup>1</sup> In this regard, the European Society of Cardiology has recommended that independent expert physicians should be involved in reviewing decisions of new class III devices.<sup>13</sup>

### **Some positive news**

The positive news, however, is that, based on information informally obtained from the Competent Authorities of several Member States, the number of clinical trials with high-risk devices has clearly increased after March 2010 when Directive 2007/47/EC, became effective. Some of these trials are randomised. Before the start of a trial, the manufacturer must notify the Competent Authority of a proposed Clinical Investigation and must submit the required information. In the UK, 64 clinical investigations on medical devices were notified in 2009. It is recommended but not mandatory to discuss the design with the Notified Body or a Competent Authority.<sup>26</sup>

For high-risk devices, trial authorisation by the Competent Authorities is needed in each country where the trial is conducted, but the procedure differs significantly by

Member State. Some Member States actively review the documentation submitted, including the trial design. Other Member States have opted for the passive permission route (no review). The combination of a less stringent Notified Body and possible passive permission continues to allow market entry of high-risk devices based on a minimal clinical data set, without exposing any patient, or only a very low number of patients, to the device in the pre-market phase.

## 5.3 REGULATIONS

### The Directives

In the European Economic Area, the Active Implantable Medical Devices Directive (90/385/EEC), covering cardiac pacemakers and other active implantables was introduced in July 1993. The major Medical Devices Directive (93/42/EEC) covered all other devices (excluding in vitro diagnostics), and had a transitional period until July 1998. The In Vitro Diagnostics (IVD) Directive 98/79/EC was introduced in June 2000 with a three year transitional period.<sup>4</sup> In 2007, the previous directives were amended by Directive 2007/47/EC, which became effective in March 2010.<sup>5</sup> The Medical Devices Directives define four categories of device, graded accordingly to the risk assessment (I, IIa, IIb, III). The essential requirements are the standards which have to be met by the manufacturer. The directives require manufacturers to report all serious adverse incidents to the National Authorities under the so-called Mandatory Vigilance scheme. Only the Directives are legally binding documents; they are underpinned by standards and by guidance documents.<sup>3</sup> The standards are elaborated by the European Standards Group and many were subsequently adopted into international standards by the ISO (International Standards Organisation). There are also technical guidance documents (so-called MEDDEV documents), which are generated by the European Medical Device Expert Group convened by the European Commission.<sup>3</sup> In 2009, the Directorate General for Health and Consumer Affairs (DG Sanco) became responsible for medical devices within the European Commission (before 2009, DG Enterprise was responsible).

The use of the European database on medical devices (EUDAMED) is obligatory as of May 2011.<sup>33</sup> It will contain information on manufacturers and authorised representatives, on devices and certificates, and on vigilance and clinical investigations (protocol title and primary objective only, entered by the Competent Authority where the trial is notified first). In the future, this database will thus serve as a non-public registry of device clinical trials. It will, however, not contain trial design information. A medical device working group is drafting non-public summary device information report that should also be available through EUDAMED in the future, and which may get updated with post-marketing data. The need for a public trial registry has also been discussed.<sup>34</sup> The Medical Devices Directive mentions that clinical trials should adhere to the Declaration of Helsinki.<sup>35</sup> This implies entering the trial in a publicly accessible trial registry before the first patient is recruited. It remains unclear whether this requirement is actively checked by all Competent Authorities and Ethics Committees granting the conduct of a trial. The Declaration of Helsinki also requires that the results of the study are published, so physicians can fully inform their patients. In practice, however, the pre-market clinical trials in Europe are most often not made public by the manufacturer.

**Clinical investigations shall be performed unless it is duly justified to rely on existing clinical data**

Many manufacturers continue to successfully support their class I and II devices in Europe with published data only, demonstrating conformity or similarity to a marketed device. The conduct of prospective trials for higher risk devices is still not mandatory. If conducted, most are non-randomised, single arm studies. Directive 2007/47/EC states that, in the case of implantable devices and devices in Class III, clinical investigations shall be performed unless relying on existing clinical data is duly justified.<sup>5</sup>

The EC (European Commission) published the MEDDEV 2.7.1 Appendix I in December 2008, the MEDDEV 2.7.1 Rev.3<sup>36</sup> in December 2009, and the MEDDEV 2.7/4 guidelines<sup>37</sup> in December 2010. These documents are designed to help manufacturers and Notified Bodies in the clinical evaluation of medical devices. MEDDEV 2.7.1 Appendix I covers the clinical evaluation of coronary stents. The wording on trial design enforcing randomised trial(s) is not strong and a single arm study design can still be selected by the device company: *“Controlled clinical trials shall be conducted when necessary to substantiate claims made by the manufacturer. The demonstration of the benefit-risk profile of the stent system under investigation may require a randomised comparative study design.”* In general, it remains unclear how a benefit-risk analysis can be conducted in case only device performance (and not clinical benefit) has been assessed.

The 2009 revision 3 of MEDDEV 2.7.1 was based on the Global Harmonisation Task Force (GHTF)'s international regulatory guidance document on clinical evaluation (SG5/N2R8:2007). The December 2010, MEDDEV 2.7/4 guidelines<sup>37</sup> were based on the SG5/N3:2010 guidance document of the GHTF. However, for high-risk devices, this guidance does not provide any specific requirement on the depth and extent of the pre-marketing clinical evaluations. The clinical evaluation and its outcome shall be documented and included and/or fully referenced in the technical documentation of the device.<sup>5</sup> The guidance mentions that all data sets should be included. However, there is no publicly available summary describing the basis for granting a CE mark<sup>10</sup> and there is no obligation to include the results of all clinical studies in the product insert. A reason mentioned by industry representatives (but not supported by data) for not making the results of clinical trials public is the relatively weak intellectual property protection of medical devices when compared to medicinal products. In addition, Directive 2007/47/EC specifies that all parties involved in the application of the Medical Devices Directives are bound to observe confidentiality with regard to all information obtained in carrying out their tasks.<sup>5</sup> Should these arguments outweigh considerations on patient safety and the provisions of the Declaration of Helsinki, which are also required to be followed according the same Directive<sup>5</sup>?

## 6 ETHICAL AND MEDICO-LEGAL ASPECTS

### 6.1 PATIENT INFORMED CONSENT

#### **The use could be called experimental**

The regulations in Europe allow an early market introduction for high-risk medical devices at a time when the device cannot yet be considered to have an established routine clinical use indication, suggesting the use could be called experimental. Often, the confirmatory clinical development phase is still to be initiated or is ongoing. For the patient, this can imply earlier access to a potentially lifesaving device, but at the risk of insufficiently demonstrated efficacy and potential safety issues. In addition, there is an often-raised argument that conducting trials hampers innovation, and that RCTs with devices are more complex to conduct compared to drugs. One concern is that RCTs for devices performing sham (or placebo) surgery as comparator is not considered ethical. Whereas such design can prove efficacy, it may be more appropriate to document efficacy versus the reference treatment (watchful waiting, device, drug, surgery, etc.). The idea of patient safety versus innovation seems to be central to the debate as to whether Europe should go for pre-market regulations similar to those of the US. Awaiting the possible implementation of changes to the Medical Devices Directive, it is crucial to consider transitional measures, guaranteeing optimal transparency regarding the safety risks to patients treated with high-risk medical devices in the post-market but still experimental phase in Europe.

#### **Specific guarantees or patients' rights are lacking**

Patients treated with a high-risk medical device in the experimental phase are often not aware of the risks and specific guarantees, or patients' rights are lacking or are often unclear. European regulations of medical trials and research ethics (e.g. the Declaration of Helsinki, The European Convention on Human Rights and Biomedicine, The Clinical Trials Directive) are mainly focused on clinical trials and consider the scientific responsibility for protection of the dignity, integrity, vulnerability and rights of the human person as a basic ideal. Hence, several guarantees, such as systems of research Ethics Committees, written informed consent, specific liability systems, etc. have been integrated in legislation. Yet, there seems to be no reason to grant less protection to patients who are treated with a high-risk medical device in the experimental phase outside the context of a trial than to those patients who participate in a trial.

Although innovative techniques and devices raise numerous general ethical questions for society (e.g. equity, choices in healthcare, etc.), in the next paragraphs, we will focus on the most important legal-ethical topics from the patient's point of view.

#### **The European Convention on Human Rights and Biomedicine**

The European Convention on Human Rights and Biomedicine (<http://www.conventions.coe.int/Treaty/en/Treaties/Html/I164.htm>) intends to protect the rights of patients for preventive, diagnostic, therapeutic and research applications.<sup>38</sup> The majority of the EU Member States have signed it (but not Belgium, UK, Germany, Austria, etc.) and a number have ratified it. Countries that have not signed this convention may have developed their own legislation to protect patients' rights. Most widely accepted general patients' rights are incorporated in the Convention, such as the right to be adequately informed, the right to freely give or refuse consent to a medical intervention, the right to equitable access to healthcare etc. Yet, these rights are formulated in a very general way, and the application to the particular situation of high-risk medical devices in an experimental phase, outside the context of a clinical trial, is unclear.



In the experimental phase after early market introduction, outside the context of a trial, there are no laws specifically targeting the topic of patients' rights. It is interesting to take a closer look at the extent to which "general" patients' rights are able to guarantee the necessary protection for patients in this situation. The right to informed consent, which is particularly relevant for this topic, is guaranteed in all Member States that enacted a patients' rights act. There are however, numerous differences in the modalities. It is therefore necessary to study the details in legal rules in every Member State. As this falls out of the scope of this project, we limit ourselves to give the example of the Belgian Patients' Rights Act.<sup>39</sup>

### **The Belgian Patients' Rights Act**

In principle, informed (oral or written on the patient's or the physician's demand) consent is needed for every medical intervention of a health care professional (art. 8 § 1 Patients' Rights Act). Consequently, the patient needs to consent to the treatment with a high-risk medical device. The problematic issue with regard to high-risk medical devices relates to the content of the information. The Patients' Rights act states that this information should include the aim, the character, the urgency, the period, the frequency, the relevant contra-indications, the side-effects and the risks of the intervention, the aftercare, the possible alternatives and the financial consequences (art. 8 § 2). This is a non-exhaustive list. It is up to the treating physician to complete the information to the extent he/she assumes necessary for the patient to give informed consent. What should be understood by the "risks" of the intervention? Does this concept mean that the healthcare professional is obliged to inform the patient of the risk linked to the use of the high-risk medical device in the stage of early market introduction? It seems rather impossible for the physician to inform the patient in this regard, since there is no public document summarising the available clinical data at the moment of market introduction of novel high-risk devices in Europe.

### **The Clinical Trials Directive**

The Clinical Trials Directive was introduced to implement good clinical practice in the conduct of clinical trials on drugs for human use.<sup>40</sup> It does not apply, however, to trials for other biomedical products, such as medical devices, leading to uneven protection of research subjects and difficulties in setting up trials.<sup>41</sup> Some Member States, however, enlarged the scope of the Directive in their national legislation and included medical devices in the field of application. Belgium is one of them. The Belgian law concerning experiments on the human person refers to any trial, study or research with an experimental character. It states that the patient's written informed consent is needed to participate in a trial (art. 6).<sup>42</sup> The information relates to the character, the circumstances, the scope, the targets, the consequences, the expected advantages, the risks linked to the trial, the identification and the advice of an Ethics Committee.

## **6.2 THE ROLE OF AN ETHICS COMMITTEE**

In Belgium, whereas the assessment and agreement by an Ethics Committee is required for the implantation of medical devices within a trial, there is no such requirement for those devices in the experimental phase outside a clinical trial context. Yet, for clinical trials, the Ethics Committee needs to assess several elements that are also relevant to the implantation of high-risk medical devices outside a clinical trial, such as the assessment of the balance between the advantages and the risks for the patient, the aptness of the location, the content of the written information and the procedure to obtain consent (art. 11 § 4).

If, in the future, an Ethics Committee opinion is sought for pre- or post-market clinical trials involving medical devices, it will be important to consider the availability of specific expertise in this domain. This may be difficult to achieve at the level of all Ethics Committees. Interestingly, in the concept paper on the revision of the Clinical Trials Directive, a coordinated assessment procedure (CAP) is considered, whereby joint assessment by the Member States of clinical trials with medicines is stressed.<sup>43</sup>

Under the CAP, it would be up to each Member State to divide tasks between the Competent Authority and the Ethics Committee. In that scope, it would be an option to grant the task of the risk benefit assessment to the Competent Authority.

### 6.3 LIABILITY

According to the Directive concerning liability for defective products, a producer is liable for the damage caused by a product defect even without fault.<sup>44</sup> A product is defective when it does not provide the safety that a person is entitled to expect, taking all circumstances into account, including the presentation of the product, the intended use within a reasonable extent and the time when the product was put into circulation. The problem with the application of this Directive to high-risk medical devices in the experimental phase is that a CE marked device is considered and presented as “safe” for the patient, whereas one could question the level of safety as it was most probably not tested in a controlled trial setting (RCTs are not required for obtaining a CE mark). It is unclear if it is the producer’s responsibility to make sure that the patient is informed of the possible risk of using the device in the experimental phase. Moreover, one of the possible exemptions of liability for the producer is that the state of scientific and technical knowledge at the time of marketing was insufficient to enable discovery of the defect. This is, in principle, mostly the case when giving access to a high-risk medical device in the experimental phase. Consequently, it is doubtful if patients implanted with high-risk medical devices will be able to benefit from this liability system in case of harm.

Although the European Clinical Trials Directive states that provisions need to be made for insurance or indemnity to cover the liability of the investigator or the sponsor (art. 3.2 f), it does not mandate a particular liability system. The concept paper on the revision of the Clinical Trials Directive envisions the policy option to oblige Member States to provide for indemnification for damages incurred during clinical trials performed in their territory.

Today, most of the Member States apply their general liability regime in case of medical errors or negligence in providing healthcare. A few Member States have introduced specific liability rules increasing protection for patients. This implies that citizens of different Member States do not benefit from the same protection regarding potential liability resulting from healthcare interventions. The Belgian law opted to integrate a system of no-fault liability in the Clinical Trials Act. Patients taking part in a clinical trial in Belgium benefit from a no-fault system that rests (or “centralises”) liability with the “sponsor” of the trial if damage is caused by the trial.

In Belgium, no-fault legislation for the compensation of medical harm has been enacted but not yet enforced.<sup>45</sup> It is doubtful, however, if harm caused by a high-risk medical device in the experimental phase will easily lead to compensation. If harm cannot be compensated via the no-fault system, patients will have to prove a fault in order to get compensation, which is often difficult, costly and time-consuming.

In contrast to the liability dispositions in the clinical trials act, patients benefiting from high-risk medical devices in the experimental phase cannot benefit from any specific dispositions on the centralisation of liability. Yet, it is often unclear as to whom the liability claim needs to be addressed: Is it the manufacturer? Is it the Notified Body who failed to make a proper assessment of the device? Is it the implanting physician, having omitted to make a proper risk assessment even if no guidelines are available or having omitted to inform the patients on the risks?

## 7 CONCLUSIONS AND RECOMMENDATIONS

### 7.1 THE LONG-TERM PERSPECTIVE AT THE EUROPEAN LEVEL

#### Legislative changes needed at the European level

##### *Actions needed for the pre-market demonstration of efficacy and safety*

The discrepancy between the European and US situations highlights the need for a significant change in legislation on this side of the Atlantic. FDA considers RCTs are critical for statistical validity. The same agency considers RCTs as ethical if designed according to the US current Good Clinical Practices. In a recent report of the World Health Organisation, regulatory agencies have been called upon to ensure that whenever possible, high quality randomised trials are completed prior to granting marketing approval of high-risk medical devices.<sup>26</sup>

This is currently not the case in Europe, leading to earlier market introductions compared with the US, at a time when the exploratory clinical development phase is not yet completed and the confirmatory phase has yet to be initiated. Despite the increase in clinical trial activity induced by the EU Directive 2007/47/EC, the remaining variation in the stringency of clinical review both at the level of Notified Bodies and the Competent Authority level is not optimal to guarantee patient safety in a uniform way for EU citizens. The argument that conducting clinical trials is too high a hurdle for small companies lacking clinical expertise and financial support is insufficient when confronted with patients' safety and expectations for effective treatments.

Therefore, for innovative high-risk devices, the future EU Device Directive should move away from requiring "device performance" data only to also require pre-market data that demonstrate "clinical efficacy or effectiveness". The current requirement in the regulation to evaluate the benefit-risk ratio already seems to be in contradiction with the current absence of controlled assessment of clinical benefit (efficacy) and clinical safety. A better standardised high quality review of clinical study protocols and results both at the level of Notified Bodies and Competent Authorities should be realised in order to guarantee patient safety in a more optimal way. Whenever possible, high quality randomised trials can be<sup>11</sup> and should be completed prior to granting marketing approval of innovative high-risk devices. This should result in an approved indication for the device. As for medicines, specific regulations are needed for devices aimed at very small target populations.

Instead of trying to streamline a very fragmented system of Notified Bodies and Competent Authorities, a more straightforward way to achieve the goals discussed above could be to centralise expertise. This could be realised under the EMA umbrella, as was done for advanced therapy products. Centralisation of all devices was also suggested by the European Society of Cardiology.<sup>13</sup> The transfer of evaluation and approval to a centralised body may, however, be more urgent for innovative high-risk devices than for other lower risk devices.

- **For innovative high-risk devices the future EU Device Directive should move away from requiring clinical safety and "performance" data only to also require pre-market data that demonstrate "clinical efficacy".**
- **Competent Authorities and Notified Bodies should ensure that, whenever possible, high quality randomised trials are completed with clinically relevant endpoints prior to granting marketing approval of innovative high-risk devices.**
- **Centralizing the evaluation of high-risk devices at European level might be a viable alternative and should be considered.**

### **Actions needed to increase the transparency of information**

In contrast to the regulation of pharmaceuticals where the EMA makes European Public Assessment Reports (EPARs) public, no document is made public summarising the available clinical data at the time of market introduction of novel high-risk devices in Europe. This lack of transparency and availability of public data makes it impossible for HTA bodies to critically review in detail the clinical data sets used to obtain CE marking. Also, physicians can only practice evidence-based medicine and patients can only make an informed judgment if all available clinical study results are made public in a transparent way.

This lack of transparency may explain why, in contrast to the situation in the US, patient safety aspects of the European approach for high-risk devices have not been widely discussed in peer reviewed journals. This trend was reversed during the finalisation of this report with the publication of a series of articles on European medical device regulations in the *British Medical Journal*<sup>1, 2, 10-12</sup>. The main message is the same as in this report: “the regulation is in need of a major overhaul”.<sup>2</sup> Also, a policy report by the European Society of Cardiology was published.<sup>13</sup> It includes a number of recommendations for the EU Commission which are mostly in line with those formulated in our report, with respect to the need for transparency and standardisation of device evaluations.

For pharmaceuticals, HTA agencies in collaboration with the EMA have tried to obtain access to more complete sets of (unpublished) clinical trial results. The EU Clinical Trials Register now also provides protocol-related information to the public, but only for trials with medicines. Similar initiatives may need to be developed for novel high-risk medical devices in Europe. In the US, since 2007 full transparency is assured by the obligatory registration of trial protocols and study results, both for drugs and devices.<sup>46</sup> HTA agencies should at least have access to the obligatory registry of device clinical trials (EUDAMED). Regulatory agencies should ensure that all the results of all conducted studies are made available to HTA agencies and to the public, as is the case in the US.

- **The new pre-market procedure should result in an approved indication for the device and a publicly available product documentation including the full results of all trials. This transparency is required to allow physicians to practice evidence-based medicine, patients to make an informed decision and HTA agencies to produce the correct assessment.**

### **The need for harmonised guidance for pre-market clinical trials and the role of HTA agencies**

Ideally, European HTA agencies should jointly prepare an algorithm which clearly describes the clinical evidence that is necessary for a meaningful evaluation. For pharmaceuticals, HTA agencies in collaboration with the EMA are already exploring ways to provide input during clinical development.

A stronger harmonisation of pre-marketing requirements for clinical trials between regions of the world should be the aim for innovative high-risk devices. In this regard, initiatives to develop international guidance documents for the pre-market clinical trials by type of high-risk device need to be stimulated.<sup>12</sup> Such guidance documents have proven to be of value for more standardised high quality clinical development of medicinal products. Not only professional societies<sup>13</sup> but, ideally, HTA agencies should also be involved in this activity, e.g. proposing study endpoints that will be needed for cost-effectiveness evaluations. Such documents should also further the standardisation of evaluations across Notified Bodies and Competent Authorities.

- **European HTA agencies may consider jointly preparing an algorithm which clearly describes the clinical evidence necessary for a meaningful evaluation of innovative high-risk devices.**
- **Guidance documents for pre-market clinical trials by type of high-risk device need to be developed. HTA agencies should also be involved in this activity.**

### Implications for the payers

Payers will be more willing to cover expensive innovative devices if they have proven their added value in terms of clinical efficacy in a comparative trial with the standard of care.

In the US, the US Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) will reimburse the cost of medical devices studied in the pre-market setting if they meet certain criteria. The level of reimbursement is up to the cost of a currently marketed, similar product. In order to lower the financial hurdle, payers in Europe should also consider such co-financing of innovative high-risk devices used in pre-market clinical trials, provided these trials are well-controlled and have clinically relevant endpoints. As payers and systems in Europe differ considerably by Member State, it is more complex to realise such co-financing compared with the US.

- **Payers in Europe should consider, as is the case in the US, co-financing of innovative high-risk devices used in pre-market clinical trials.**

### Implications for the industry

What could be the consequences for industry if Europe moves away from requiring “performance” data only to also requiring pre-market data that demonstrate “clinical efficacy” for innovative high-risk devices?

Industry could benefit if a positive reimbursement can be better planned, and if potential liability risks of too-early market entry can be reduced. Smaller engineering-based device companies should be made aware of the growing importance of generating clinical evidence and the specific expertise required.

Companies would see a delay in market introduction in Europe for innovative high-risk devices and potential sales lost. However, as payers become less willing to pay in absence of efficacy data, these sales might be lower than expected anyway.

Manufacturers who try to introduce an innovative high-risk device also on the US market already plan the RCT investment today. As discussed above, payers in Europe should consider, as is the case in the US, co-financing of innovative high-risk devices used in pre-market clinical trials.

- **The device industry should be made aware of the growing importance of generating clinical evidence and the specific expertise this requires.**

### Implications for the patient

For the patient, the current system in Europe can mean earlier access to a potentially lifesaving device, but at the risk of insufficiently documented efficacy and potential safety issues. Even excess mortality cannot be excluded as the clinical evaluation of the device is often very limited at that stage and not made public.

If the recommendations are implemented, more evidence on safety and efficacy would be publicly available at the time of market introduction. This should result in better informed decision making by the physician and the patient.

Patients should be adequately informed of the possibility of participating in pre-market clinical trials of innovative high-risk devices. In such a setting, full patient information and written patient informed consent should be the rule.

A more complete clinical evaluation in the pre-market phase will reduce the risk for the patient, not eliminate it. Post-market surveillance will remain necessary to detect infrequent or long-term complications.

- **Patients should be explained that a more complete clinical evaluation in the pre-market phase will reduce the risk but not eliminate it.**

## 7.2 TRANSIENT SOLUTIONS AT MEMBER STATE LEVEL

Awaiting a reworked Medical Device Directive in Europe, the responsibility for demonstrating clinical efficacy and further document patient safety (after marketing) is left to the marketing company, medical societies and hospital directors. At least in Belgium, hospitals may want to advertise the early adoption of innovative devices on their website, inducing other hospitals to follow their example. Awaiting inclusion of the device in the list of reimbursed devices, patients may be charged an important co-payment although the use of the new device may not be the best choice in terms of patient safety and efficacy.

The hypothesis that manufacturers generate a higher level of clinical evidence than that required by the regulators is unrealistic.<sup>15</sup> Depending on the local policy of the company and the Member State, novel high-risk medical devices may or may not be introduced first in selected experienced centres. Such controlled introduction of high-risk innovative devices can be stimulated by programmes (trials, often patient registries) of conditional reimbursement with evidence gathering, as is being implemented in France. However, such initiatives do not prevent the sales and use of the device beyond the trial setting, with patients being fully charged for the device. Unless the company strictly controls this market introduction, the expertise of the physicians using the high-risk device may vary considerably between Member States and potentially put the uninformed patient at risk.

With regard to patient safety of medical devices, the major control point in Europe is post-marketing surveillance rather than pre-marketing as is the case for medicines.<sup>3</sup> Post-market surveillance is, however, hampered by an ongoing struggle with both under-reporting of the numerator (the number of adverse events) and a lack of data about the denominator (the total number of exposures).<sup>21</sup> These numbers are also lacking for devices.<sup>1</sup> Without active analysis, this important control point often remains an empty shell and a false reassurance of patient safety. In this context, it has been reported that many manufacturers fail to fully fulfil their legal responsibility to collect product data once their device is on the market.<sup>10</sup> The industry statement that no information is available to suggest that patient safety in Europe has been compromised may thus need to be interpreted with caution.<sup>10</sup>

- **Awaiting a reworked Medical Device Directive, patient risk should be minimised at the Member State level by improving transparency with regard to the available clinical data and by limiting the market introduction of novel high-risk devices with minimal clinical data to centers with the necessary expertise. Preferably, this should be done under an appropriate research protocol (RCT if possible). This requires the commitment of the Competent Authorities, the marketing company, the physicians and the hospitals.**
- **The ethical issues associated with the early market introduction of innovative high-risk devices should be studied further by the commissions and organisations that provide ethical guidance to the physicians and hospitals.**

## 8 REFERENCES

1. Thompson M, Heneghan C, Billingsley M, Cohen D. Medical device recalls and transparency in the UK. *BMJ*. 2011;342:d2973.
2. Wilmshurst P. The regulation of medical devices. *BMJ*. 2011;342:d2822.
3. Jefferys DB. The regulation of medical devices and the role of the Medical Devices Agency. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;52(3):229-35.
4. Council Directive 93/42/EEC of 14 June 1993 concerning medical devices Official Journal L 169 , 12/07/1993 P. 0001 - 0043 1993. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31993L0042:EN:HTML>
5. Directive 2007/47/EC of the European Parliament and of the Council of 5 September 2007 amending Council Directive 90/385/EEC on the approximation of the laws of the Member States relating to active implantable medical devices, Council Directive 93/42/EEC concerning medical devices and Directive 98/8/EC concerning the placing of biocidal products on the market., 2007. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:247:0021:01:EN:HTML>
6. Committee for Advanced T, Secretariat CATS, Schneider CK, Salmikangas P, Jilma B, Flamion B, et al. Challenges with advanced therapy medicinal products and how to meet them. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9(3):195-201.
7. Van Brabandt H, Neyt M. Percutaneous heart valve implantation in congenital and degenerative valve disease. A rapid Health Technology Assessment. Vol. 95. Federal Healthcare Knowledge Centre, KCE, Brussels 2008.
8. Van Brabandt H, Neyt M. Endobronchial valves in the treatment of severe pulmonary emphysema: a rapid Health Technology Assessment. Vol. 114. Federal Healthcare Knowledge Centre, KCE, Brussels 2009.
9. Stordeur S, Gerkens S, Roberfroid D. Interspinous implants and pedicle screws for dynamic stabilization of lumbar spine: a rapid Health Technology Assessment. Vol. 116. Federal Healthcare Knowledge Centre, KCE, Brussels 2009.
10. Cohen D, Billingsley M. Europeans are left to their own devices. *BMJ*. 2011;342:d2748.
11. Freemantle N. Commentary: Evaluating and regulating device therapy. *BMJ*. 2011;342:d2839.
12. Fraser AG, Krucoff MW, Brindis RG, Komajda M, Jr SC. Commentary: International collaboration needed on device clinical standards. *BMJ*. 2011;342:d2952.
13. Fraser AG, Daubert JC, Van de Werf F, Estes NA, 3rd, Smith SC, Jr., Krucoff MW, et al. Clinical evaluation of cardiovascular devices: principles, problems, and proposals for European regulatory reform: Report of a policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2011.
14. International Conference on Harmonisation. Guideline E8. General Considerations for Clinical Trials. 1997.
15. Migliore A, Ratti M, Cerbo M, Jefferson T. Health Technology Assessment: managing the introduction and use of medical devices in clinical practice in Italy. *Expert Rev Med Devices*. 2009;6(3):251-7.
16. Kaplan AV, Baim DS, Smith JJ, Feigal DA, Simons M, Jefferys D, et al. Medical device development: from prototype to regulatory approval. *Circulation*. 2004;109(25):3068-72.
17. Fann JJ, Chronos N, Rowe SJ, Michiels R, Lyons BE, Leon MB, et al. Evolving strategies for the treatment of valvular heart disease: Preclinical and clinical pathways for percutaneous aortic valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008;71(3):434-40.
18. Audry A, Ghislain J. *Le Dispositif Medical*. Paris, France: Presses Universitaires de France. 2009;55; 57.
19. FDA. Accessed March 2011. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm185312.htm>
20. Hines JZ, Lurie P, Yu E, Wolfe S. Left to their own devices: breakdowns in United States medical device premarket review. *PLoS Med*. 2010;7(7):e1000280.
21. Lenzer J. Watching over the medical device industry. *BMJ*. 2009;338:b2321.

22. Feldman MD, Petersen AJ, Karliner LS, Tice JA. Who is responsible for evaluating the safety and effectiveness of medical devices? The role of independent technology assessment. *J Gen Intern Med.* 2008;23 Suppl 1:57-63.
23. Saviola J. The FDA's role in medical device clinical studies of human subjects. *J Neural Eng.* 2005;2(1):S1-4.
24. Dhruva SS, Bero LA, Redberg RF. Strength of study evidence examined by the FDA in premarket approval of cardiovascular devices. *JAMA.* 2009;302(24):2679-85.
25. Kramer DB, Mallis E, Zuckerman BD, Zimmerman BA, Maisel WH. Premarket clinical evaluation of novel cardiovascular devices: quality analysis of premarket clinical studies submitted to the Food and Drug Administration 2000-2007. *Am J Ther.* 2010;17(1):2-7.
26. World Health Organisation. Clinical evidence for medical devices: regulatory processes focussing on Europe and the United States of America. Background paper 3. Medical Devices: Managing the Mismatch. An outcome of the Priority Medical Devices project. In; 2010.
27. Maisel WH. Semper fidelis--consumer protection for patients with implanted medical devices. *N Engl J Med.* 2008;358(10):985-7.
28. Rao SV, Califf RM, Kramer JM, Peterson ED, Gross TP, Pepine CJ, et al. Postmarket evaluation of breakthrough technologies. *Am Heart J.* 2008;156(2):201-8.
29. Tinkler J. Regional Differences in Medical Device Development *Applied Clinical Trials.* 2009(Feb3, 2009.).
30. Minor J. The Recast Clarified By The EU Commission. . In: The Medical Device Directive and the Future Recast Informa Life Sciences seminars, Brussels, 21 January 2011; 2011.
31. Heneghan C, Thompson M, Billingsley M, Cohen D. Medical-device recalls in the UK and the device-regulation process: retrospective review of safety notices and alerts. *BMJ Open.* 2011;155.
32. Roszek B, de Bruijn A, Pot J, van Drongelen A. Assessment of technical documentation of Class III medical devices. National Institute for Public Health and the Environment, The Netherlands (RIVM) Report 360050021/2010. 2010. Available from: [www.rivm.nl](http://www.rivm.nl)
33. European Commission. Commission decision of 19 April 2010 on the European Databank on Medical Devices (Eudamed) (2010/227/EU). In: Official Journal of the European Union; 2010.
34. Sim I. Trial registration for public trust: making the case for medical devices. *J Gen Intern Med.* 2008;23 Suppl 1:64-8.
35. World Medical Association. Declaration of Helsinki. Seoul. 2008.
36. European Commission. MEDDEV. 2.7.1 Rev.3 December 2009. Guidelines on Medical Devices. Clinical Evaluation: a Guide for Manufacturers and Notified Bodies. 2009.
37. European Commission. MEDDEV 2.7/4 December 2010. Guidelines on Medical Devices. Clinical Evaluation: a Guide for Manufacturers and Notified Bodies. 2010. Available from: [http://ec.europa.eu/consumers/sectors/medical-devices/files/meddev/2\\_7\\_4\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/consumers/sectors/medical-devices/files/meddev/2_7_4_en.pdf)
38. Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine, Available from: <http://www.conventions.coe.int/Treaty/en/Treaties/Html/164.htm>
39. Patients' Rights Act 22 August 2002, Belgisch Staatsblad 26 September 2002 Available from: <http://www.ejustice.just.fgov.be/wet/wet.htm>
40. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use, Official Journal L121/34 Available from: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:121:0034:0044:EN:PDF>
41. Detailed guidance for the request for authorization of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial, Available from: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2010:082:0001:0019:EN:PDF>
42. Law concerning experiments on the human person 7 May 2004, Belgisch Staatsblad 18 May 2004 Available from: <http://www.ejustice.just.fgov.be/wet/wet.htm>



43. Revision of the Clinical Trials Directive 2001/80/EC. Concept paper submitted for public consultation, Available from: [http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/concept\\_paper\\_02-2011.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/concept_paper_02-2011.pdf)
44. Council Directive 85/374/EEC of 25 July 1985 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States concerning liability for defective products Official Journal L 210, 7.8.1985, p. 29–33 Available from: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31985L0374:EN:HTML>
45. Act on the indemnisation of damage resulting from healthcare 31 May 2010, Belgisch Staatsblad 2 April 2010 Available from: <http://www.ejustice.just.fgov.be/wet/wet.htm>
46. FDA. Food and Drug Administration Amendments Act of 2007. Available from: [http://frwebgate.access.gpo.gov/cgi-bin/getdoc.cgi?dbname=110\\_cong\\_public\\_laws&docid=f:publ085.110](http://frwebgate.access.gpo.gov/cgi-bin/getdoc.cgi?dbname=110_cong_public_laws&docid=f:publ085.110)



*This page is left intentionally blank.*



## KCE reports

1. Efficacité et rentabilité des thérapies de sevrage tabagique. D/2004/10.273/2.
2. Etude relative aux coûts potentiels liés à une éventuelle modification des règles du droit de la responsabilité médicale (Phase I). D/2004/10.273/4.
3. Utilisation des antibiotiques en milieu hospitalier dans le cas de la pyélonéphrite aiguë. D/2004/10.273/6.
4. Leucoréduction. Une mesure envisageable dans le cadre de la politique nationale de sécurité des transfusions sanguines. D/2004/10.273/8.
5. Evaluation des risques préopératoires. D/2004/10.273/10.
6. Recommandation nationale relative aux soins prénatals: Une base pour un itinéraire clinique de suivi de grossesses. D/2004/10.273/14.
7. Validation du rapport de la Commission d'examen du sous financement des hôpitaux. D/2004/10.273/12.
8. Systèmes de financement des médicaments hospitaliers: étude descriptive de certains pays européens et du Canada. D/2004/10.273/16.
9. Feedback: évaluation de l'impact et des barrières à l'implémentation – Rapport de recherche: partie I. D/2005/10.273/02.
10. Le coût des prothèses dentaires. D/2005/10.273/04.
11. Dépistage du cancer du sein. D/2005/10.273/06.
12. Etude d'une méthode de financement alternative pour le sang et les dérivés sanguins labiles dans les hôpitaux. D/2005/10.273/08.
13. Traitement endovasculaire de la sténose carotidienne. D/2005/10.273/10.
14. Variations des pratiques médicales hospitalières en cas d'infarctus aigu du myocarde en Belgique. D/2005/10.273/12
15. Evolution des dépenses de santé. D/2005/10.273/14.
16. Etude relative aux coûts potentiels liés à une éventuelle modification des règles du droit de la responsabilité médicale. Phase II : développement d'un modèle actuariel et premières estimations. D/2005/10.273/16.
17. Evaluation des montants de référence. D/2005/10.273/18.
18. Utilisation des itinéraires cliniques et guides de bonne pratique afin de déterminer de manière prospective les honoraires des médecins hospitaliers: plus facile à dire qu'à faire.. D/2005/10.273/20
19. Evaluation de l'impact d'une contribution personnelle forfaitaire sur le recours au service d'urgences. D/2005/10.273/22.
20. HTA Diagnostic Moléculaire en Belgique. D/2005/10.273/24, D/2005/10.273/26.
21. HTA Matériel de Stomie en Belgique. D/2005/10.273.28.
22. HTA Tomographie par Emission de Positrons en Belgique. D/2005/10.273/30.
23. HTA Le traitement électif endovasculaire de l'anévrisme de l'aorte abdominale (AAA). D/2005/10.273.33.
24. L'emploi des peptides natriurétiques dans l'approche diagnostique des patients présentant une suspicion de décompensation cardiaque. D/2005/10.273.35
25. Endoscopie par capsule. D2006/10.273.02.
26. Aspects médico-légaux des recommandations de bonne pratique médicale. D2006/10.273/06.
27. Qualité et organisation des soins du diabète de type 2. D2006/10.273/08.
28. Recommandations provisoires pour les évaluations pharmacoéconomiques en Belgique. D2006/10.273/11.
29. Recommandations nationales Collège d'oncologie : A. cadre général pour un manuel d'oncologie B. base scientifique pour itinéraires cliniques de diagnostic et traitement, cancer colorectal et cancer du testicule. D2006/10.273/13.
30. Inventaire des bases de données de soins de santé. D2006/10.273/15.
31. Health Technology Assessment : l'antigène prostatique spécifique (PSA) dans le dépistage du cancer de la prostate. D2006/10.273/18.
32. Feedback: évaluation de l'impact et des barrières à l'implémentation - Rapport de recherche: partie II. D2006/10.273/20.
33. Effets et coûts de la vaccination des enfants Belges au moyen du vaccin conjugué antipneumococcique. D2006/10.273/22.
34. Trastuzumab pour les stades précoces du cancer du sein. D2006/10.273/24.

35. Etude relative aux coûts potentiels liés à une éventuelle modification des règles du droit de la responsabilité médicale – Phase III : affinement des estimations. D/2006/10.273/27.
36. Traitement pharmacologique et chirurgical de l'obésité. Prise en charge résidentielle des enfants sévèrement obèses en Belgique. D/2006/10.273/29.
37. Health Technology Assessment Imagerie par Résonance Magnétique. D/2006/10.273/33.
38. Dépistage du cancer du col de l'utérus et recherche du Papillomavirus humain (HPV). D/2006/10.273/36
39. Evaluation rapide de technologies émergentes s'appliquant à la colonne vertébrale : remplacement de disque intervertébral et vertébro/cyphoplastie par ballonnet. D/2006/10.273/39.
40. Etat fonctionnel du patient: un instrument potentiel pour le remboursement de la kinésithérapie en Belgique? D/2006/10.273/41.
41. Indicateurs de qualité cliniques. D/2006/10.273/44.
42. Etude des disparités de la chirurgie électorale en Belgique. D/2006/10.273/46.
43. Mise à jour de recommandations de bonne pratique existantes. D/2006/10.273/49.
44. Procédure d'évaluation des dispositifs médicaux émergents. D/2006/10.273/51.
45. HTA Dépistage du Cancer Colorectal : état des lieux scientifique et impact budgétaire pour la Belgique. D/2006/10.273/54.
46. Health Technology Assessment. Polysomnographie et monitoring à domicile des nourrissons en prévention de la mort subite. D/2006/10.273/60.
47. L'utilisation des médicaments dans les maisons de repos et les maisons de repos et de soins Belges. D/2006/10.273/62
48. Lombalgie chronique. D/2006/10.273/64.
49. Médicaments antiviraux en cas de grippe saisonnière et pandémique. Revue de littérature et recommandations de bonne pratique. D/2006/10.273/66.
50. Contributions personnelles en matière de soins de santé en Belgique. L'impact des suppléments. D/2006/10.273/69.
51. Besoin de soins chroniques des personnes âgées de 18 à 65 ans et atteintes de lésions cérébrales acquises. D/2007/10.273/02.
52. Rapid Assessment: Prévention cardiovasculaire primaire dans la pratique du médecin généraliste en Belgique. D/2007/10.273/04.
53. Financement des soins Infirmiers Hospitaliers. D/2007/10 273/06
54. Vaccination des nourrissons contre le rotavirus en Belgique. Analyse coût-efficacité
55. Valeur en termes de données probantes des informations écrites de l'industrie pharmaceutique destinées aux médecins généralistes. D/2007/10.273/13
56. Matériel orthopédique en Belgique: Health Technology Assessment. D/2007/10.273/15.
57. Organisation et Financement de la Réadaptation Locomotrice et Neurologique en Belgique D/2007/10.273/19
58. Le Défibrillateur Cardiaque Implantable.: un rapport d'évaluation de technologie de santé D/2007/10.273/22
59. Analyse de biologie clinique en médecine général. D/2007/10.273/25
60. Tests de la fonction pulmonaire chez l'adulte. D/2007/10.273/28
61. Traitement de plaies par pression négative: une évaluation rapide. D/2007/10.273/31
62. Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'intensité (IMRT). D/2007/10.273/33.
63. Support scientifique du Collège d'Oncologie: un guideline pour la prise en charge du cancer du sein. D/2007/10.273/36.
64. Vaccination HPV pour la prévention du cancer du col de l'utérus en Belgique: Health Technology Assessment. D/2007/10.273/42.
65. Organisation et financement du diagnostic génétique en Belgique. D/2007/10.273/45.
66. Drug Eluting Stents en Belgique: Health Technology Assessment. D/2007/10.273/48.
67. Hadronthérapie. D/2007/10.273/51.
68. Indemnisation des dommages résultant de soins de santé - Phase IV : Clé de répartition entre le Fonds et les assureurs. D/2007/10.273/53.
69. Assurance de Qualité pour le cancer du rectum – Phase I: Recommandation de bonne pratique pour la prise en charge du cancer rectal D/2007/10.273/55
70. Etude comparative des programmes d'accréditation hospitalière en Europe. D/2008/10.273/02
71. Recommandation de bonne pratique clinique pour cinq tests ophtalmiques. D/2008/10.273/05
72. L'offre de médecins en Belgique. Situation actuelle et défis. D/2008/10.273/08

73. Financement du programme de soins pour le patient gériatrique dans l'hôpital classique : Définition et évaluation du patient gériatrique, fonction de liaison et évaluation d'un instrument pour un financement approprié. D/2008/10.273/12
74. Oxygénothérapie Hyperbare: Rapid Assessment. D/2008/10.273/14.
75. Guideline pour la prise en charge du cancer oesophagien et gastrique: éléments scientifiques à destination du Collège d'Oncologie. D/2008/10.273/17.
76. Promotion de la qualité de la médecine générale en Belgique: status quo ou quo vadis ? D/2008/10.273/19.
77. Orthodontie chez les enfants et adolescents D/2008/10.273/21
78. Recommandations pour les évaluations pharmacoéconomiques en Belgique. D/2008/10.273/24.
79. Remboursement des radioisotopes en Belgique. D/2008/10.273/27.
80. Évaluation des effets du maximum à facturer sur la consommation et l'accessibilité financière des soins de santé. D/2008/10.273/36.
81. Assurance de qualité pour le cancer rectal – phase 2: développement et test d'un ensemble d'indicateurs de qualité. D/2008/10.273/39
82. Angiographie coronaire par tomодensitométrie 64-détecteurs chez les patients suspects de maladie coronarienne. D/2008/10.273/41
83. Comparaison internationale des règles de remboursement et aspects légaux de la chirurgie plastique D/2008/10.273/44
84. Les séjours psychiatriques de longue durée en lits T. D/2008/10.273/47
85. Comparaison de deux systèmes de financement des soins de première ligne en Belgique. D/2008/10.273/50.
86. Différenciation de fonctions dans les soins infirmiers :possibilités et limites D/2008/10.273/53
87. Consommation de kinésithérapie et de médecine physique et de réadaptation en Belgique. D/2008/10.273/55
88. Syndrome de Fatigue Chronique : diagnostic, traitement et organisation des soins. D/2008/10.273/59.
89. Evaluation des certains nouveaux traitements du cancer de la prostate et de l'hypertrophie bénigne de la prostate. D/2008/10.273/62
90. Médecine générale: comment promouvoir l'attraction et la rétention dans la profession ? D/2008/10.273/64.
91. Appareils auditifs en Belgique: health technology assessment. D/2008/10.273/68
92. Les infections nosocomiales en Belgique : Volet I, Etude Nationale de Prévalence. D/2008/10.273/71.
93. Détection des événements indésirables dans les bases de données administratives. D/2008/10.273/74.
94. Soins maternels intensifs (Maternal Intensive Care) en Belgique. D/2008/10.273/78.
95. Implantation percutanée des valvules cardiaques dans le cas de maladies valvulaires congénitales et dégénératives: A rapid Health Technology Assessment. D/2007/10.273/80.
96. Construction d'un index médical pour les contrats privés d'assurance maladie. D/2008/10.273/83.
97. Centres de réadaptation ORL/PSY : groupes cibles, preuves scientifiques et organisation des soins. D/2009/10.273/85.
98. Évaluation de programmes de vaccination généraux et ciblés contre l'hépatite A en Belgique. D/2008/10.273/89.
99. Financement de l'hôpital de jour gériatrique. D/2008/10.273/91.
100. Valeurs seuils pour le rapport coût-efficacité en soins de santé. D/2008/10.273/95.
101. Enregistrement vidéo des interventions chirurgicales par endoscopie : une évaluation rapide. D/2008/10.273/98.
102. Les infections nosocomiales en Belgique: Volet II: Impact sur la mortalité et sur les coûts. D/2009/10.273/100.
103. Réformes dans l'organisation des soins de santé mentale : étude d'évaluation des 'projets thérapeutiques' - 1er rapport intermédiaire. D/2009/10.273/05.
104. Chirurgie assistée par robot: health technology assessment. D/2009/10.273/08
105. Soutien scientifique au Collège d'Oncologie: recommandations pour la pratique clinique dans la prise en charge du cancer du pancréas. D/2009/10.273/11
106. Imagerie par résonance magnétique : analyse de coûts. D/2009/10.273/15
107. Indemnisation des dommages résultant de soins de santé. Phase V: impact budgétaire de la transposition du système français en Belgique. D/2009/10.273/17

108. Le Tiotropium dans le traitement des BronchoPneumopathies Chroniques Obstructives: Health Technology Assessment. D/2009/10.273/19
109. A propos de la valeur de l'EEG et des potentiels évoqués dans la pratique clinique. D/2009/10.273/22
110. La tomographie par émission de positrons en Belgique: une mise à jour. D/2009/10.273/25
111. Interventions pharmaceutiques et non pharmaceutiques dans la maladie d'Alzheimer : une évaluation rapide. D/2009/10.273/28
112. Politiques relatives aux maladies orphelines et aux médicaments orphelins. D/2009/10.273/31
113. Le volume des interventions chirurgicales et son impact sur le résultat : étude de faisabilité basée sur des données belges. D/2009/10.273/34.
114. Valves endobronchiales dans le traitement de l'emphysème pulmonaire avancé: un rapid Health Technology Assessment. D/2009/10.273/38
115. Organisation des soins palliatifs en Belgique. D/2009/10.273/41
116. Evaluation rapide des implants inter-épineux et des vis pédiculaires pour la stabilisation dynamique de la colonne vertébrale lombaire. D/2009/10.273/45
117. Utilisation des coagulomètres portables chez les patients sous anticoagulants oraux: Health technology Assesment. D/2009/10.273/48.
118. Avantages, désavantages et faisabilité de l'introduction de programmes "P4Q" en Belgique. D/2009/10.273/51.
119. Douleur cervicales atypiques: diagnostic et traitement. D/2009/10.273/55.
120. Comment assurer l'autosuffisance de la Belgique en dérivés stables du plasma? D/2009/10.273/58.
121. Étude de faisabilité de l'introduction en Belgique d'un système de financement « all-in » par pathologie. D/2010/10.273/02
122. Le financement des soins infirmiers à domicile en Belgique. D/2010/10.273/06
123. Réformes dans l'organisation des soins de santé mentale: etude d'évaluation des 'projets thérapeutiques' – 2ème rapport intermédiaire. D/2010/10.273/09
124. Organisation et financement de la dialyse chronique en Belgique. D/2010/10.273/12
125. Impact du visiteur médical indépendant sur la pratique des médecins de première ligne. D/2010/10.273/15
126. Le système du prix de référence et les différences socio-économiques dans l'utilisation des médicaments moins onéreux. D/2010/10.273/19.
127. Rapport coût-efficacité du traitement antiviral de l'hépatite B chronique en Belgique. Partie I: Examen de la littérature et résultats d'une étude nationale. D/2010/10.273/23.
128. Un premier pas vers la mesure de la performance du système de soins de santé belge. D/2010/10.273/26
129. Dépistage du cancer du sein entre 40 et 49 ans. D/2010/10.273/29.
130. Critères de qualité pour les lieux de stage des candidats-médecins généralistes et candidats-spécialistes. D/2010/10.273/34.
131. Continuité du traitement médicamenteux entre hôpital et domicile. D/2010/10.273/38.
132. Faut-il un dépistage néonatal de la mucoviscidose en Belgique? D/2010/10.273/42.
133. Optimisation du fonctionnement du Fonds Spécial de Solidarité. D/2010/10.273/45.
134. Indemnisation des victimes transfusionnelles du virus de l'hépatite C ou du VIH. D/2010/10.273/48.
135. L'urgence psychiatrique pour enfants et adolescents. D/2010/10.273/50.
136. Surveillance à distance des patients porteurs de défibrillateurs implantés. Evaluation de la technologie et cadre réglementaire général. D/2010/10.273/54.
137. La stimulation cardiaque chez les patients bradycardes en Belgique. D/2010/10.273/57.
138. Le système de santé belge en 2010. D/2010/10.273/60.
139. Recommandations de bonne pratique pour l'accouchement à bas risque. D/2010/10.273/63
140. Rééducation cardiaque: efficacité clinique et utilisation en Belgique. D/2010/10.273/66.
141. Les statines en Belgique: évolutions de l'utilisation et impact des politiques de remboursement. D/2010/10.273/70.
142. Soutien scientifique au Collège d'Oncologie: mise à jour des recommandations de bonne pratique pour la prise en charge du cancer du testicule. D/2010/10.273/73.
143. Soutien scientifique au Collège d'Oncologie: mise à jour des recommandations de bonne pratique pour la prise en charge du cancer du sein. D/2010/10.273/76.
144. Organisation des soins de santé mentale pour les personnes atteintes d'une maladie mentale grave et persistante. Y a-t-il des données probantes? D/2010/10.273/79.



145. Thérapie de resynchronisation cardiaque. Un rapport d'évaluation de technologie de santé. D/2010/10.273/83
146. Réformes dans l'organisation des soins de santé mentale : étude d'évaluation des 'projets thérapeutiques'. D/2010/10.273/86
147. Les systèmes de remboursement des médicaments: comparaison internationale et recommandations aux décideurs. D/2010/10.273/89
148. Etat des lieux de l'ostéopathie et de la chiropraxie en Belgique. D/2010/10.273/92
149. Indicateurs de qualité en oncologie : cancer du testicule. D/2010/10.273/97
150. Indicateurs de qualité en oncologie: Cancer du sein. D/2010/10.273/100
151. Rapport coût-utilité de la vaccination contre la varicelle chez les enfants, et de la vaccination contre le zona chez les adultes en Belgique. D/2010/10.273/103.
152. Indicateurs de qualité en oncologie: Pré-requis pour l'élaboration d'un système de qualité. D/2011/10.273/02.
153. Etat des lieux de l'acupuncture en Belgique. D/2011/10.273/05.
154. Etat des lieux de l'homéopathie en Belgique. D/2011/10.273/13.
155. Rapport coût-efficacité des vaccins antipneumococques conjugués 10-valent et 13-valent chez l'enfant. D/2011/10.273/20.
156. L'oxygénothérapie à domicile. D/2011/10.273/24.
157. Evaluation économique du traitement antiviral de l'hépatite B chronique en Belgique – Tome 2. D/2011/10.273/28.
158. Evaluation clinique des dispositifs médicaux innovants à haut risque avant leur mise sur le marché. D/2011/10.273/30.

