

# La publication au *JO* de nouveaux règlements européens sur les dispositifs médicaux pourrait-elle changer la pratique du diagnostic oncogénétique en France ?

*Could the publication of new european guidelines change practices in France?*

Alison Robinet<sup>1,2,3</sup>

Rania Aljehni<sup>1</sup>

Éric Fouassier<sup>2,3</sup>

Patrick Pham<sup>1</sup>

Nelly Bosselut<sup>1</sup>

Emilie Bergouin<sup>1</sup>

Antoinette Lemoine<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Service de biochimie et oncogénétique, Hôpital Paul Brousse, GH Paris-Sud, APHP, UMR-S 1193, Villejuif, France

<sup>2</sup> Université Paris-Saclay, Faculté de pharmacie, Chatenay-Malabry, France

<sup>3</sup> Laboratoire GRADES EA n° 7358, Université Paris-Saclay, Faculté de pharmacie, Chatenay-Malabry, France

**Résumé.** L'utilisation des biomarqueurs prédictifs pour le développement clinique puis la prescription des thérapies ciblées en vue d'une prise en charge individualisée des patients est généralement basée sur l'utilisation de dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* relevant aujourd'hui des directives européennes 90/385/CEE, 93/42/CEE et 98/42/CEE. Or, le 25 mai 2017 entraînent en vigueur les règlements 2017/745 et 2017/746 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatifs respectivement aux dispositifs médicaux et aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, venant bouleverser des années de pratiques basées sur les directives européennes. Ils tendent à rapprocher le diagnostic *in vitro* de la réglementation américaine pour l'amélioration de la sécurité de l'usage des tests diagnostiques en Europe, alors que les États-Unis ont initié un assouplissement de leurs pratiques face aux évolutions biomédicales, technologiques et numériques. Nous décrirons les différentes réglementations des tests diagnostiques et discuterons de leurs applications dans le domaine de la cancérologie.

**Mots clés :** *dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, diagnostic oncogénétique*

**Abstract.** The use of predictive biomarkers in the diagnosis and prediction of the efficacy of targeted therapies for the individualized management of patients is generally based on the use of *in vitro* medical diagnosis devices that are now covered by the guidelines 90/385/EEC, 93/42/EEC and 98/42/EEC. On 25 May 2017, the European Parliament and Council Regulations 2017/745 and 2017/746 of 5 April 2017, related to medical devices and *in vitro* medical diagnosis devices, respectively, were published, disrupting years of practices based on European directives. They tend to bring the *in vitro* diagnosis in Europe closer to the American regulation in order to improve the use of safety diagnosis tests, while the United States have been changing their practices in the face of biomedical, technological and digital evolutions. We will describe the different regulations of diagnostic tests and discuss their applications in the field of oncology.

**Key words:** *in vitro medical diagnosis devices, oncogenetic diagnosis*

Article reçu le 29 juin 2019,  
accepté le 12 août 2019

**Correspondance :** A. Lemoine  
<antoinette.lemoine@aphp.fr>

Le 25 mai 2017 entrain en vigueur les règlements 2017/745 et 2017/746 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatifs respectivement aux dispositifs médicaux et aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, venant bouleverser des années de pratiques basées sur les directives européennes 90/385/CEE, 93/42/CEE et 98/42/CEE. Ils tendent à rapprocher le diagnostic *in vitro* de la réglementation américaine pour l'amélioration de la sécurité de l'usage des tests diagnostiques en Europe, alors que les États-Unis ont initié un assouplissement de leurs pratiques face aux évolutions biomédicales et innovations technologiques et numériques. Ces dernières conduisent à la mise sur le marché accélérée de thérapies ciblées conditionnées à la présence d'une cible moléculaire mise en évidence grâce aux tests diagnostiques dits compagnons dans le cadre de la médecine de précision. Aussi, peut-on s'interroger sur l'application de cette nouvelle réglementation et ses conséquences sur les pratiques actuelles du diagnostic à l'ère du séquençage de nouvelle génération ou de signatures géniques.

### La définition selon les agences réglementaires des tests compagnons en cancérologie en France et aux États-Unis

Un test de diagnostic dit « compagnon » est un dispositif médical de diagnostic *in vitro* basé sur un biomarqueur prédictif qui a pour finalité de fournir des informations essentielles pour assurer une utilisation efficace et sûre d'un traitement spécifique. L'objectif est de permettre une meilleure prise de décision sur l'utilisation d'une thérapie adaptée au patient. Comment ces tests sont-ils définis par les agences réglementaires d'une part, en Europe et, d'autre part, aux États-Unis ? En Europe, il n'y avait pas jusqu'alors de définition clairement établie des tests diagnostiques compagnons et de leur utilisation au sein des directives réglementant les dispositifs médicaux. Cette définition a fait l'objet d'une réflexion au sein de la Commission européenne dont les conclusions sont apparues au sein du nouveau règlement des dispositifs médicaux publié le 5 avril 2017. Il s'agit d'un dispositif médical spécialement destiné à sélectionner des patients ayant une condition ou une prédisposition préalablement diagnostiquée pour leur éligibilité à une thérapie ciblée.

La définition posée par la FDA (*Food and drug administration*) est quant à elle plus large. En effet au sein du « *Guidance for industry and food and drug administration staff - in vitro companion diagnostic devices* » du 6 août 2014, la FDA définit un test diagnostique compagnon comme un dispositif de diagnostic *in vitro* qui fournit

des informations essentielles à une utilisation sûre et efficace d'un traitement spécifique pour identifier les patients qui sont les plus susceptibles de bénéficier de ce traitement, ou ceux qui sont les plus susceptibles de présenter un risque accru d'effets secondaires indésirables graves liés à l'utilisation de ce traitement, mais également pour surveiller la réponse au traitement du patient en vue d'ajuster le traitement en cas de nécessité (modification de la posologie, interruption du traitement. . .). Cette définition a été reprise à l'identique par la FDA au sein du document « *Draft guidance for industry and food and drug administration staff - principles for codevelopment of an in vitro companion diagnostic device with a therapeutic product* » du 15 juillet 2016. Il y a donc une notion de suivi de la réponse au traitement dans le temps, qui n'est pas présente dans la définition proposée par la Commission européenne.

### La réglementation actuelle des tests *in vitro*

La réglementation des dispositifs médicaux en Europe est récente comparée à celle aux États-Unis. En effet, chaque pays européen suivait sa propre réglementation et les procédures de mise sur le marché des dispositifs médicaux étaient différentes d'un pays à l'autre. Cette réglementation a été harmonisée dans les années 1990 et aujourd'hui, le cadre juridique des dispositifs médicaux se compose de trois directives relatives aux : 1) dispositifs médicaux de manière globale, 2) dispositifs médicaux implantables actifs, 3) dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*.

La directive 2007/47/CEE, applicable depuis le 21 mars 2010, est venue expliciter et renforcer certains points des directives 90/385/CEE et 93/42/CEE. Elle a, par exemple, introduit la nécessité pour le fabricant d'apporter des données cliniques pour la mise sur le marché des dispositifs médicaux et d'insérer ces données dans le dossier de marquage CE. Elle a également introduit de nouveaux requis en termes de suivi clinique « post-market » et au niveau de la gestion des risques « post-production ».

En Europe, de nombreux acteurs tant publics que privés sont impliqués dans la réglementation des dispositifs médicaux, tels que la commission européenne, les autorités compétentes, les organismes notifiés, les fabricants, les mandataires, les importateurs et les distributeurs. Aux États-Unis, la réglementation relative aux dispositifs médicaux est appliquée et centralisée par un seul acteur, la FDA.

La mise sur le marché et la libre circulation des dispositifs médicaux au sein de l'Union européenne repose sur l'obtention du marquage CE « Conformité européenne ». Ce marquage est le garant de la conformité du dispositif

médical aux exigences essentielles de qualité et de sécurité applicables de la directive 92/43/CE pour les dispositifs médicaux de manière globale et la directive 98/79/CE pour les dispositifs de diagnostic *in vitro*. Ces exigences essentielles constituent les obligations principales que le fabricant doit respecter et ont trait à la fois à la conception et la fabrication du dispositif, aux conditions d'emballage, de stérilisation, aux instructions et indications mentionnées ainsi qu'au contenu de la notice et enfin à la bonne réalisation des performances annoncées. Les fabricants doivent démontrer et documenter le respect de ces exigences et donc des directives au travers d'un dossier technique et émettre une déclaration de conformité.

Au sein de cette réglementation, les dispositifs médicaux sont répartis en quatre classes (I, IIA, IIB et III) selon le type et la durée d'utilisation du dispositif, son degré invasif, son utilisation à des fins diagnostiques ou thérapeutiques, la possibilité de ré-utilisation et sa destination, c'est-à-dire l'utilisation à laquelle un dispositif médical est destiné d'après les indications fournies par le fabricant dans l'étiquetage, la notice d'instruction ou les matériels promotionnels. Il existe également des règles spécifiques à certains dispositifs médicaux qui font l'objet de directives, mais il n'existe pas de classification à proprement parler pour les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*. Néanmoins, la directive 98/79/CE distingue cinq groupes au sein de cette catégorie de dispositifs médicaux. D'une part, les dispositifs couverts par l'annexe II de la présente directive appartenant soit à la liste A qui correspondent aux diagnostics des maladies hautement infectieuses et de groupage sanguin, soit à la liste B qui correspondent aux risques de contagion moins importants que ceux de la liste A, mais qui peuvent constituer un problème de santé significatif pour la personne concernée. D'autre part, les dispositifs non couverts par cette annexe II qui présentent un risque faible pour les patients parmi lesquels les dispositifs d'autodiagnostic (les tests d'ovulation, les bandelettes urinaires...) et les dispositifs destinés à l'évaluation des performances. Ces derniers correspondent aux dispositifs « destinés par le fabricant à subir une ou plusieurs études d'évaluation de ses performances dans des laboratoires d'analyses médicales ou dans d'autres environnements appropriés extérieurs à ses propres installations ». Enfin, il reste les autres dispositifs qui n'entrent dans aucune des catégories précitées. Cette classification complexe repose sur des principes différents de la classification américaine où les dispositifs sont répartis en trois classes selon le niveau de risque associé à leur utilisation pour le patient.

Or, les dispositifs médicaux sont de plus en plus nombreux et diversifiés sur le marché afin de répondre aux besoins exponentiels de santé au fur et à mesure des années. De plus, les évolutions technologiques et scientifiques tels que le séquençage de nouvelle génération ainsi

que les développements de plus en plus fréquents de tests diagnostiques basés sur l'utilisation de biomarqueurs ont eu comme conséquence une complexification des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*. En parallèle de ces évolutions, l'agence réglementaire européenne a dû faire face à plusieurs scandales sanitaires dont celui des prothèses mammaires de la société Poly Implant Prothèse (PIP), au cours duquel l'organisme notifié, responsable de l'évaluation de la conformité du dispositif, avait été reconnu coupable de négligence dans son obligation de contrôle du fabricant. C'est pourquoi la réglementation basée sur les trois directives précitées n'est plus en adéquation avec les problématiques et enjeux actuels. De plus, les directives ne sont pas des textes législatifs d'application directe et nécessitent d'être transposés en droit national. Par exemple, ainsi que nous l'avons décrit plus haut, les définitions d'un dispositif médical et d'un dispositif médical de diagnostic *in vitro* ont été transposées en France au sein du code de la santé publique. Ces transpositions ont eu pour conséquence des divergences d'interprétation de la législation européenne et donc des applications différentes de celle-ci entre les différents états membres de l'Union européenne. Ces conséquences posent aujourd'hui des problèmes, notamment du fait de la règle de libre circulation des dispositifs sur le territoire de l'Union européenne notamment en termes de sécurité du marché et d'évaluation de la performance des dispositifs entre les différents pays. C'est pourquoi la Commission européenne a rendu publiques, le 26 septembre 2012, deux propositions de règlements relatives aux dispositifs médicaux - 2012/0266 (COD) et aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* - 2012/0267 (COD).

Ces propositions ont fait l'objet de nombreuses consultations d'experts et de nombreux échanges entre le Sénat et le Parlement européen avant d'être adoptées par le Conseil, le 7 mars 2017 puis par le Parlement européen, le 5 avril 2017 et publiées au *Journal Officiel de l'Union européenne*. Ils sont entrés en vigueur le 25 mai 2017 [1, 2].

Une période de transition de trois ans est prévue concernant les dispositifs médicaux généraux pour une implémentation complète planifiée pour 2020. Concernant les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, une période de cinq ans est prévue pour une implémentation complète planifiée pour 2022.

Ainsi, ce changement concerne tous les dispositifs médicaux, puisque l'évolution consiste en le regroupement des trois directives en deux règlements :

- le règlement 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux qui abroge les directives 90/385/CEE et 93/42/CEE [1] ;
- le règlement 2017/746 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* qui abroge la directive 98/42/CEE [2].

Ils ont pour objectif de résoudre les divergences entre les états membres de l'Union européenne et renforcer le cadre légal actuel des dispositifs médicaux avec comme objectif principal la sécurité des patients. En effet, un règlement est un texte d'application directe qui prend effet immédiatement après signature et qui ne nécessite pas de transposition en droit national. L'adoption de ce règlement permettra une interprétation et une application uniforme des exigences réglementaires au sein de l'Union européenne entre les différents états membres, ainsi que la mise en place d'un cadre propice à l'innovation et à la compétitivité caractéristique du marché des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*.

### La réglementation nouvelle et les réponses qu'elle peut apporter

Le règlement 2017/746 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* introduit de nombreux changements notamment en termes de champ d'application, de classification, d'évaluation de la conformité et de preuves cliniques à fournir pour la mise sur le marché de ces dispositifs, particulièrement concernant les tests diagnostiques compagnons.

#### *Le champ d'application*

Le champ d'application proposé au chapitre I de ce règlement a été élargi afin d'y inclure d'une part, les dispositifs médicaux à haut risque, fabriqués et utilisés dans un seul et même établissement de santé et, d'autre part, les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* « permettant de prédire la réponse ou les réactions à un traitement et permettant de définir ou de contrôler des mesures thérapeutiques ». On constate que le champ d'application des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* a été étendu afin d'inclure de manière explicite les tests génétiques qui ont pour objectif de fournir des informations concernant une prédisposition à un état pathologique ou une maladie, ainsi que les dispositifs utilisés en vue de prédire la réponse à un traitement et son profil de tolérance c'est-à-dire les tests diagnostiques compagnons. De plus, une définition européenne des tests diagnostiques compagnons est également proposée au chapitre I, article 2 de ce règlement. Il s'agit de « tout dispositif essentiel pour une utilisation sûre et efficace d'un médicament donné visant à : a) identifier, avant et/ou pendant le traitement, les patients les plus susceptibles de bénéficier du médicament en question ; ou b) identifier, avant et/ou pendant le traitement, les patients susceptibles de présenter un risque accru d'effets indésirables graves en réaction au traitement par le médicament en question ».

#### *Une nouvelle classification et des exigences de conformité*

Un changement de la classification était nécessaire du fait de l'évolution technique et scientifique dans le domaine des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, et notamment avec l'arrivée sur le marché de dispositifs médicaux à haut risque tels que les tests diagnostiques compagnons. En effet, ces tests peuvent avoir des conséquences sur l'administration d'un traitement. Or, si ces tests n'appartenaient pas à la liste A et B de l'annexe II de la directive 98/79/CEE, ils étaient classés par défaut dans la catégorie « des dispositifs médicaux généraux », à faible risque, faisant l'objet d'une simple auto-certification par le fabricant sans examen d'un organisme notifié.

La nouvelle classification des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, établie au chapitre V (article 47) du nouveau règlement, correspond à un nouveau schéma de classification basé sur le risque avec la définition de quatre nouvelles classes :

- la classe A associée à un niveau de risque faible pour le patient et faible pour la santé publique ;
- la classe B associée à un niveau de risque modéré pour le patient et/ou faible pour la santé publique ;
- la classe C associée à un niveau de risque élevé pour le patient et/ou modéré pour la santé publique ;
- la classe D associée à un niveau de risque élevé à la fois pour le patient et pour la santé publique.

Cette nouvelle classification tend vers le schéma de classification basé sur le risque mis en place aux États-Unis pour l'ensemble des dispositifs médicaux. La Commission européenne, dans l'élaboration de cette nouvelle classification, s'est également appuyée sur les lignes directrices internationales énoncées soit par le groupe de travail pour l'harmonisation mondiale de la réglementation (*Global harmonization task force* - GHTF) et du Forum international des autorités de réglementation des dispositifs médicaux (*International medical devices regulators forum* - IMDRF), notamment dans la reprise des règles de classification énoncées à l'annexe VIII du règlement. Ces règles, qui permettent de déterminer la classe de chaque dispositif médical de diagnostic *in vitro*, sont au nombre de sept (*tableau 1*). Dans ce nouveau règlement, les requis réglementaires de certification des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* augmentent avec le niveau de risque associé à chaque classe. Les dispositifs de classe D, à niveau de risque le plus élevé, sont donc ceux qui feront l'objet des procédures de conformité les plus strictes avec des dispositions supplémentaires comparées aux autres classes de dispositif. Ce niveau de risque va alors permettre de déterminer les obligations qui seront imposées aux fabricants et/ou aux acteurs économiques, ainsi que les exigences en termes d'investigation et de preuves cliniques et en termes de surveillance du marché au niveau national. C'est pourquoi ces règlements

**Tableau 1.** Nouvelles exigences du règlement 2017/746 du parlement européen et du conseil du 5 avril 2017.

Règle 1	Les dispositifs destinés à être utilisés pour les objectifs suivants relèvent de la classe D : – détection de la présence d'un agent transmissible ou de l'exposition à un tel agent, dans le sang, les composants sanguins, les cellules, les tissus ou les organes, ou leurs dérivés, afin d'évaluer si ceux-ci sont appropriés à la transfusion, à la transplantation ou à l'administration de cellules ; – détection de la présence d'un agent transmissible causant une maladie qui met en danger la vie du patient avec un risque de propagation élevé ou présumé élevé, ou de l'exposition à un tel agent ; – détermination de la charge virale d'une maladie qui met en danger la vie du patient lorsqu'un suivi est essentiel pour la prise en charge du patient.
Règle 2	Les dispositifs destinés à être utilisés pour déterminer les groupes sanguins ou les groupes tissulaires afin de garantir la compatibilité immunologique du sang, des composants sanguins, des cellules, des tissus ou des organes destinés à la transfusion, à la transplantation ou à l'administration de cellules relèvent de la classe C, sauf lorsqu'ils sont destinés à la détermination d'un des marqueurs suivants : – système ABO [A (ABO1), B (ABO2), AB (ABO3)] ; – système Rhésus [RH1 (D), RHW1, RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e)] ; – système Kell [Kel1 (K)] ; – système Kidd [JK1 (Jka), JK2 (Jkb)] ; – système Duffy [FY1 (Fya), FY2 (Fyb)] ; – auquel cas ils relèvent de la classe D.
Règle 3	Les dispositifs relèvent de la classe C s'ils sont destinés : a) à la détection de la présence d'un agent sexuellement transmissible ou de l'exposition à un tel agent ; b) à la détection de la présence, dans le liquide céphalo-rachidien ou le sang, d'un agent infectieux ne présentant pas un risque de propagation élevé ou présumé élevé ; c) à la détection de la présence d'un agent infectieux s'il existe un risque important qu'un résultat erroné entraîne la mort ou une infirmité sévère de l'individu, du fœtus ou de l'embryon soumis à l'essai, ou de la descendance de l'individu ; d) à la détermination, aux fins du dépistage prénatal, de l'état immunitaire des femmes vis-à-vis des agents transmissibles ; e) à la détermination d'un état de maladie infectieuse ou d'un état immunitaire, lorsqu'un résultat erroné risque de conduire à une décision de prise en charge du patient qui mettrait en danger sa vie ou celle de sa descendance ; f) à être utilisés comme diagnostics compagnons ; g) à être utilisés pour évaluer le stade de la maladie, lorsqu'un résultat erroné risque de conduire à une décision de prise en charge du patient qui mettrait en danger sa vie ou celle de sa descendance ; h) à être utilisés dans le dépistage ou le diagnostic du cancer ou pour évaluer le stade de la maladie ; i) à l'analyse génétique humaine ; j) à la surveillance des niveaux de médicaments, de substances ou de composants biologiques, lorsqu'un résultat erroné risque de conduire à une décision de prise en charge du patient qui mettrait en danger sa vie ou celle de sa descendance ; k) à l'assurance de la prise en charge de patients souffrant d'une maladie ou d'une affection qui met leur vie en danger ; l) au dépistage de troubles congénitaux chez l'embryon ou le fœtus ; m) au dépistage de troubles congénitaux chez le nouveau-né qui, s'ils n'étaient pas détectés et traités, pourraient entraîner des situations mettant sa vie en danger ou des infirmités sévères.
Règle 4	a) Les dispositifs destinés aux autodiagnostic relèvent de la classe C, à l'exception des dispositifs destinés à la détection des grossesses, aux tests de fertilité et à la détermination du taux de cholestérol, ainsi que les dispositifs destinés à détecter la présence de glucose, d'érythrocytes, de leucocytes et de bactéries dans les urines, qui relèvent de la classe B ; b) Les dispositifs destinés aux diagnostics près du patient sont classés en soi.
Règle 5	Les dispositifs suivants relèvent de la classe A : a) les produits à usage général de laboratoire, les accessoires n'ayant pas de caractéristiques critiques, les solutions tampons, les solutions de nettoyage, les milieux de culture généraux et les colorants histologiques destinés par le fabricant à faire en sorte qu'ils conviennent pour les procédures de diagnostic <i>in vitro</i> liées à un examen spécifique ; b) les instruments spécifiquement destinés par le fabricant à être utilisés pour des procédures de diagnostic <i>in vitro</i> ; c) les récipients pour échantillons.
Règle 6	Les dispositifs non concernés par les règles de classification ci-dessus relèvent de la classe B.
Règle 7	Les dispositifs destinés à des contrôles sans valeur assignée quantitative ou qualitative relèvent de la classe B.

vont profondément modifier la mise sur le marché des dispositifs médicaux. En effet, environ 15 % des dispositifs de ce type requièrent aujourd'hui une évaluation par un organisme notifié alors que, dans le cadre du nouveau règlement, 90 % des dispositifs de diagnostic *in vitro* aujourd'hui auto-certifiés avec la directive 98/79/CE, requerront une évaluation/revue réglementaire par un organisme notifié. La nouvelle réglementation prévoit également des disposi-

tions supplémentaires pour les dispositifs les plus à risque telles qu'une exigence supplémentaire de vérification de chaque lot avant leur mise sur le marché pour le fabricant, la possibilité pour les organismes notifiés de faire pratiquer des tests de laboratoire sur chaque lot par un laboratoire de référence de l'Union européenne afin de vérifier leur conformité avec les spécifications communes applicables. Enfin, un nouveau concept a également été introduit dans le cadre

de ce règlement correspondant à l'exigence selon laquelle l'organisation du fabricant doit désigner une « personne qualifiée », responsable du respect de la réglementation. Pour faire le parallèle avec la réglementation relative aux médicaments, cette personne serait l'équivalent du pharmacien responsable.

### *Des nouvelles exigences de preuves cliniques*

Il n'y avait pas de recommandations clairement établies pour l'établissement des preuves cliniques jusqu'à l'approbation du nouveau règlement. Les exigences de preuves cliniques dans le cadre du nouveau règlement se sont considérablement durcies. En effet la directive 98/79/CE fait indirectement référence à l'exigence de preuves cliniques dans l'annexe III de la directive relative à la déclaration CE de conformité : « les données adéquates de l'évaluation des performances [...] devront provenir d'études menées dans un environnement clinique ou un autre environnement adéquat ou résulter de références bibliographiques pertinentes ». Ces preuves cliniques incluent toutes les informations qui viendront étayer la validité scientifique, les performances analytiques et les performances cliniques. Le niveau de preuve à apporter en termes de données cliniques est adapté aux caractéristiques du dispositif, à son niveau de risque, à sa classe et à sa destination. Pour cela le fabricant va mettre en place et documenter une évaluation des performances afin de démontrer la validité scientifique ainsi que les performances analytiques et cliniques (annexe XIII du règlement 2017/746 [2]). L'évaluation des performances d'un dispositif de diagnostic *in vitro* est le processus par lequel les données générées sont examinées et analysées pour démontrer la validité scientifique, la performance analytique et la performance clinique d'un dispositif selon les conditions d'utilisation prévues par le fabricant. Ces études permettent de démontrer de manière scientifique que le dispositif est conforme aux performances prévues, ainsi qu'aux bénéfices et aux risques spécifiés par le fabricant dans des conditions normales d'utilisation. L'ensemble des données sera compilé en un rapport inséré dans la documentation technique telle que visée à l'annexe II du règlement 2017/746 [2]. Il doit être mis à jour au minimum une fois par an pour les dispositifs de classe C et D. Enfin, les preuves cliniques doivent être actualisées régulièrement et tout au long du cycle de vie du dispositif, à partir des données disponibles dans le cadre de la surveillance du marché réalisée par le fabricant.

### *Un renforcement du rôle et des responsabilités des organismes notifiés*

Dans le cadre de ce nouveau règlement européen, les règles de désignation, d'accréditation et de contrôle des orga-

nismes notifiés ont été revues et durcies afin de garantir la protection de la santé publique et des utilisateurs des dispositifs médicaux ainsi que pour assurer la confiance des utilisateurs. En outre, la désignation des organismes notifiés et leur surveillance sont désormais centralisées au niveau de l'Union européenne par la Commission afin de garantir des règles et des exigences communes de contrôles dans tous les états membres. De plus, les organismes notifiés seront contrôlés de manière régulière et continue par l'autorité nationale responsable des organismes notifiés au moins une fois par an.

Ce nouveau règlement a pour objectif de renforcer les pouvoirs et les responsabilités des organismes. En effet, ils interviennent à la fois pour certifier les dispositifs de risque modéré et élevé en vue de leur mise sur le marché, et dans le contrôle de ces dispositifs et de leurs performances une fois placés sur le marché ainsi que de leur fabricant au travers d'audits réguliers. Ce contrôle continu des fabricants permettra de garantir que ces derniers remplissent leurs obligations en termes de surveillance du marché et d'assurance qualité et restent conformes aux exigences qui ont été approuvées lors de la délivrance du certificat CE de conformité.

### *Plus de transparence et de traçabilité*

Dans le cadre de cette proposition de règlement, de nouvelles exigences ont été introduites tout au long de la chaîne d'approvisionnement. En effet, il s'agissait de l'un des manquements de la réglementation basée sur les directives. Dans ce cadre, la Commission européenne a mis en place un identifiant unique des dispositifs (IUD : *Unique device identifier*). Il s'agit d'une série de chiffres ou de lettres uniques à chaque dispositif médical, créé sur la base de standards internationaux pour permettre l'identification et la traçabilité des dispositifs une fois sur le marché. Ce système est décrit à l'annexe VI, partie C du règlement 2017/746 [2]. On constate, là encore, un rapprochement avec les requis américains de la FDA. Ce code a deux composantes : un identifiant « dispositif » relatif au modèle du dispositif et au fabricant, et un identifiant « production » relatif aux informations de production du dispositif telles que le numéro de lot et de série, la date de péremption et de fabrication. . . Ce numéro est indiqué sur l'étiquette ou le conditionnement des dispositifs. De plus, les dispositifs mis sur le marché, de même que les opérateurs économiques tels que les fabricants et importateurs, devront être enregistrés dans une base de données centralisée européenne dédiée à la vigilance du marché. Cet outil d'enregistrement centralisé nommé « Eudamed » sera lancé en mars 2020. Enfin, les fabricants utiliseront un nouveau portail européen afin de notifier électroniquement les cas de réacto-vigilance et indiquer les mesures correctives prises pour en empêcher la répétition.

Là encore, l'objectif de ce système est de centraliser la remontée des événements indésirables liés aux dispositifs médicaux et d'améliorer la transparence du marché par la proposition de mise en place d'un accès pour le public, les professionnels de santé en plus des accès de la Commission européenne, des États membres et des organismes notifiés.

## La place des tests diagnostiques compagnons au sein de cette nouvelle directive

Les tests diagnostiques compagnons ont été explicitement inclus dans le nouveau règlement des DMDIV à la fois en termes de définition et de classification mais également en ce qui concerne leur certification. Selon la nouvelle réglementation dont les évolutions par rapport à la situation actuelle sont synthétisées dans le *tableau 2*, ces tests appartiennent à la classe C des dispositifs à haut risque, ce qui va avoir un impact sur les procédures de conformité de ces dispositifs par rapport à la situation actuelle où la grande majorité de ces dispositifs font l'objet d'une auto-certification par le fabricant sans examen de conformité par un organisme notifié. Des dispositions spécifiques portent sur l'évaluation de la conformité des performances des tests diagnostiques compagnons au travers d'une documentation technique et clinique et d'une évaluation de ce type de dispositif par un organisme notifié. De plus, l'organisme notifié en charge de l'évaluation de la conformité du dispositif doit, avant de délivrer le certificat CE de conformité, demander un avis scientifique à l'une des autorités compétentes européenne ou à l'EMA sur l'adéquation du test compagnon en association avec le médicament concerné. L'avis rendu devra être pris en considération par l'organisme notifié et inclus dans la documentation de certification du dispositif. Si un certificat de conformité est délivré, l'organisme notifié devra également en informer l'autorité compétente en matière de médicament préalablement consultée.

On constate un alignement des requis réglementaires européens de certification et de mise sur le marché des tests compagnons avec les exigences américaines. En effet, aux États-Unis, les tests de diagnostic compagnon sont réglementés par la FDA et appartiennent à la classe III des dispositifs présentant un niveau de risque élevé car ils influent directement sur la décision d'administrer ou non un médicament à un patient. Ces tests doivent donc répondre à des « contrôles généraux » et faire l'objet d'une procédure de « *Pre-market approval* » en vue de leur commercialisation. Il s'agit de la procédure d'approbation la plus stricte et la plus complète des procédures de pré-commercialisation possibles pour un dispositif médical aux États-Unis car

elle implique des données cliniques ainsi qu'une évaluation scientifique et réglementaire de la FDA.

Ainsi, la nouvelle directive va renforcer la sécurité et les performances des tests diagnostiques *in vitro* à visée thérapeutique en imposant l'intervention régulière d'agences notifiées dont les autorisations reposeront sur des arguments cliniques avérés et mis à jour. Ceci va entraîner un coût considérable et une inter-dépendance entre le fabricant de test diagnostique du biomarqueur et le laboratoire pharmaceutique propriétaire de la thérapie ciblée, limitant probablement le nombre de ces tests sur le marché.

Une fois mis sur le marché, ces tests diagnostiques *in vitro* seront soumis à des contraintes et des coûts importants en cas d'évolutions telles que l'émergence d'anomalies de résistance se manifestant par des progressions tumorales dont la nature n'est pas connue lors de la mise sur le marché de la thérapie ciblée et des immunothérapies. Citons pour exemple la mutation EGFR T790M émergeant chez environ la moitié des patients traités par des anti-EGFR de première ou deuxième générations. Or, cette mutation de résistance est devenue un biomarqueur offrant la possibilité d'un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase de troisième génération, l'osimertinib [3].

À cela s'ajoute le constat que les thérapies ciblées ne sont souvent pas spécifiques d'une cible unique ou d'une indication unique. Par exemple, le crizotinib inhibe de manière sélective le récepteur à activité tyrosine kinase ALK et de ses variants oncogéniques. Mais il a également une activité inhibitrice sur le récepteur à activité tyrosine kinase du facteur de croissance des hépatocytes (HGFR, c-Met), de ROS1 (c-ros) et du récepteur d'origine nantaise (RON). Certains traitements peuvent se révéler efficaces chez les patients qui ne sont pas porteurs du biomarqueur d'intérêt initialement recherché venant compliquer les autorisations de mise sur le marché des tests compagnons. Cette observation est particulièrement pertinente dans le cas des traitements d'immunothérapie développés et autorisés ces dernières années tels que Opdivo® (nivolumab), Keytruda® (pembrolizumab), Tecentriq® (atezolizumab) et Imfinzi® (durvalumab). Toute la problématique actuelle est d'identifier un nombre limité de patients (5 à 30 % environ) qui peuvent bénéficier de ces thérapies. Dans le cadre des études cliniques du nivolumab et du pembrolizumab, la mise en évidence d'une surexpression de la protéine PD-L1 dans le microenvironnement de la tumeur a été associée à des taux de réponse plus élevés aux traitements précités, et ce dans plusieurs indications dont le cancer du poumon non à petites cellules, le mélanome et le cancer de la vessie [4]. Ce biomarqueur a donc été considéré dans un premier temps comme un biomarqueur prédictif. Or, il a été observé ultérieurement que de nombreux patients ayant un statut PD-L1 négatif avaient une réponse positive au traitement. Comment peut-on alors identifier ces patients pour

**Tableau 2.** Synthèse des nouvelles exigences du règlement 2017/746 du parlement européen et du conseil du 5 avril 2017.

Scope et classification	Élargissement du scope des dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i> (tests qui ont pour objectif de fournir des informations concernant une prédisposition à un état pathologique ou une maladie ainsi que les dispositifs utilisés en vue de prédire la réponse à un traitement et son profil de tolérance c'est-à-dire les tests diagnostiques compagnons). Classification des dispositifs en fonction du risque. Les classes de risque vont de la classe A pour les dispositifs à faible risque à la classe D pour les appareils à haut risque. Une plus grande implication des fabricants est donc requise dans la détermination de la procédure d'évaluation de la conformité la plus adaptée au dispositif.
Certification	Exigence accrue de certification des dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i> : 90 % des dispositifs requerront une certification contre 15 % aujourd'hui.
Données cliniques	Exigence de preuve clinique renforcée pour le fabricant qui devra mener des études de performance afin de démontrer la performance clinique et la validité scientifique du dispositif en fonction de ses caractéristiques, de son niveau de risque, de sa classe et à sa destination. Ces preuves cliniques doivent être actualisées de manière régulière tout au long du cycle de vie du dispositif, à partir des données disponibles dans le cadre de la surveillance du marché réalisée par le fabricant. L'exigence de documentation clinique du dispositif en vue de sa certification est donc plus stricte.
Organismes notifiés	Accréditation et surveillance des organismes notifiés centralisée par la Commission européenne avec des contrôles renforcés. Renforcement du rôle et des responsabilités des organismes notifiés : – Audits réguliers des fabricants ; – Surveillance plus rigoureuse des dispositifs notamment à haut risque par les organismes notifiés avec des contrôles de lots avant leur mise sur le marché.
Fabricant	Mise en place d'un système de management de la qualité et désignation d'une « personne qualifiée » responsable de la conformité réglementaire.
Transparence et traçabilité	Création d'un identifiant unique des dispositifs (IUD), de l'anglais « <i>Unique device identifier</i> » afin de permettre une meilleure traçabilité des dispositifs une fois sur le marché. La surveillance post-commercialisation est renforcée pour les opérateurs économiques et les autorités nationales.

lesquels la décision de ne pas administrer un traitement d'immunothérapie serait une perte de chance en termes de survie ? Inversement, l'utilisation d'un test dédié à chaque molécule d'une même famille thérapeutique sur un prélèvement tumoral unique qui augmenterait les délais et les coûts pour une même finalité thérapeutique devrait être prise en considération par les agences de notification.

La nouvelle directive renforçant les performances des tests diagnostiques *in vitro* survient alors que l'ensemble des pays commercialisés, Europe, Amérique du Nord et du Sud et Asie ont pris le virage du séquençage de nouvelles générations (NGS) ou des signatures géniques qui présentent les caractéristiques d'identifier des gènes entiers, soit un nombre d'anomalies géniques supérieur à celui requis pour prescrire une thérapie ciblée. Leur utilisation permet également, en une seule expérimentation, d'identifier différents biomarqueurs permettant au clinicien de prescrire différentes thérapies ciblées dans un même type tumoral. Dans ce cadre et dans celui des signatures géniques permettant d'identifier des sous-types tumoraux à un stade non métastatique pour que les patients dont la tumeur porte la signature reçoivent des chimiothérapies conventionnelles, la notion d'un biomarqueur lié à une thérapie est rendue complexe pour l'application de la nouvelle directive.

En France, la Haute autorité de santé (HAS) n'a pas posé d'exigence sur l'utilisation d'un dispositif *in vitro* pour une molécule ou une indication donnée, ne verrouillant pas la prescription d'un traitement à un ou plusieurs tests spécifiques. Ainsi, l'utilisation des tests de diagnostic n'est pas, selon cette définition, obligatoire en France. En France et en Europe, il est reconnu de manière générale une tolérance à utiliser les technologies relevant du choix des biologistes des plateformes agréées par l'INCa, à partir du moment où les techniques sont sensibles et spécifiques et les résultats justes. Un contrôle national de qualité annuel auquel les plateformes sont obligées d'adhérer ainsi que le respect de la norme de qualité ISO 15189 permettent d'avoir l'assurance de la justesse des résultats. On le constate dans l'information produite de plusieurs médicaments tels que celui du :

- Tarceva® (erlotinib) : « Lors de l'évaluation du statut de la mutation de l'EGFR d'un patient, il est important de choisir une méthode robuste et bien validée pour éviter les faux négatifs et les faux positifs. » ;
- Zelboraf® (vemurafenib) : « Avant le début du traitement par le vemurafenib, la présence de la mutation BRAF V600 doit être confirmée par un test validé. » ;
- Vectibix® (panitumumab) : « Le statut mutationnel doit être déterminé par un laboratoire expérimenté utilisant des



tests validés de détection des mutations KRAS (exons 2, 3 et 4) et NRAS (exons 2, 3 et 4). ».

En effet, en Europe et en France, ce sont les biomarqueurs prédictifs qui sont inscrits dans les autorisations de mise sur le marché des traitements autorisés et qui vont restreindre leur indication et leur prescription. À l'inverse des États-Unis, les AMM ne sont pas conditionnées en Europe et en France à la positivité d'un test spécifique. C'est la signature de l'anomalie moléculaire dont le patient est porteur qui conditionne l'accès au traitement et non les tests diagnostiques. Il est nécessaire de détecter un ou plusieurs biomarqueurs d'intérêt mais les autorités laissent le choix du type de test à utiliser.

Dans ce contexte, il est intéressant de noter que dans la nouvelle directive, les autorités européennes n'ont pas mis en place un verrouillage du marché comme aux États-Unis. En effet, il n'y a aucune obligation de cross-labeling entre les notices du médicament et du test diagnostique compagnon dans ce nouveau règlement. La tolérance permettant aux biologistes des plateformes agréées d'utiliser les technologies de leur choix a été maintenue. En faisant ce choix, elles mettent davantage l'accent sur la mise en évidence et le développement d'un ou plusieurs biomarqueurs dans le développement de nouvelles thérapies ciblées que sur le développement de tests diagnostiques et l'émergence de résistance. Ces évolutions se rapprochent des « tests développés en laboratoire » (*Laboratory developed tests* ou LDT) au États-Unis qui correspondent à un panel très large de tests de diagnostic *in vitro* conçus, fabriqués et utilisés dans un seul laboratoire. Certains LDT ont aujourd'hui la capacité de détecter et d'identifier des variations de l'ADN ou de l'ARN et convergent en ce sens vers les tests diagnostiques compagnons et leur utilisation et y sont parfois même similaires en termes d'utilisation et de risque associé. Ces tests LTD, initialement réglementés par la *Clinical laboratory improvement amendments* (CLIA), le sont de plus en plus sous l'égide de la FDA au travers des contrôles généraux et spécifiques, de même que d'une autorisation de pré-commercialisation.

Les évolutions de la réglementation des tests diagnostiques compagnons de biomarqueur, cible thérapeutique, tant en Europe qu'aux États-Unis, tendent à faire évoluer les pratiques pour plus de souplesse dans l'identification de « biomarqueurs compagnons » pour offrir le plus de chance possible aux patients tout en améliorant la sécurité des diagnostics.

## Conclusion

La publication de cette directive sur les tests de diagnostics *in vitro* à visée thérapeutique va améliorer la sécurité

de leur utilisation et inévitablement entraîner des contraintes non négligeables pour les fabricants et les laboratoires pharmaceutiques. Il n'est cependant pas dans la politique actuelle de restreindre les thérapies ciblées à l'utilisation d'un ou plusieurs tests *in vitro* spécifiques d'un biomarqueur ou d'une indication comme aux États-Unis. Sur la base de ces évolutions, deux notions tendent à émerger. La notion de « biomarqueur compagnon » tend à supplanter celle du « test compagnon » par la capacité à identifier et sélectionner des sous-populations de patients homogènes afin d'orienter et d'adapter leur prise en charge vers des traitements adaptés à leur pathologie. Les objectifs de ces biomarqueurs compagnons sont donc plus larges que ceux des tests diagnostiques compagnons. La seconde notion est celle du « test complémentaire » initialement définie par la FDA. Il s'agit de tests développés et utilisés en vue de fournir des informations permettant de meilleures prises de décision pour les professionnels de santé et d'améliorer ainsi le rapport bénéfice-risque des médicaments. Néanmoins, ces tests ne sont pas obligatoirement nécessaires pour prescrire un traitement permettant ainsi de ne pas restreindre l'accès aux patients et de ne pas verrouiller le marché.

**Liens d'intérêts :** A. Lemoine participe de façon ponctuelle, sur invitation, à des réunions scientifiques organisées par des laboratoires de l'industrie pharmaceutique (AstraZeneca, Roche, Boehringer, Merck, Novartis, Pfizer). Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts en rapport avec cet article.

## Références

1. Règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 sur les dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) n° 178/2002 et le règlement (CE) n° 1223/2009. et abrogeant les directives 90/385/CEE et 93/42/CEE du Conseil. *Journal officiel de l'Union européenne* du 5 mai 2017. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32017R0745>.
2. Règlement (UE) 2017/746 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 sur les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* et abrogeant la directive 98/79/CE et la décision 2010/227/UE de la Commission. *Journal officiel de l'Union européenne* du 5 mai 2017. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32017R0746>.
3. European Medicines Agency. *European public assessment report for Tagrisso (osimertinib)*. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004124/WC500202022.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004124/WC500202022.pdf).
4. Festino L, Botti G, Lorigan P, Masucci GV, Hipp JD, Horak CE, et al. Cancer treatment with Anti-PD-1/PD-L1 agents: is PD-L1 expression a biomarker for patient selection? *Drugs* 2016; 76(9): 925-45.