

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2020

THESE 2020/TOU3/2044

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

Alexandre CREMMEL

**L'évaluation clinique des dispositifs médicaux
et le nouveau règlement (UE) 2017/745**

Le 30 septembre 2020

Directeur de thèse : Madame le Professeur Florence TABOULET

JURY

Président : Madame le Professeur Florence TABOULET
1^{er} assesseur : Madame le Docteur Blandine JUILLARD-CONDAT
2^{ème} assesseur : Madame le Professeur Cécile LE GAL FONTES
3^{ème} assesseur : Monsieur Michel HUC

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 2 mars 2020

Professeurs Emérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SIE P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CESTAC P. (*)	Pharmacie Clinique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S. (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C.	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. OLICHON A.	Biochimie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELENDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme LARGEAUD L.	Immunologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S	Biophysique

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
--------------	--------------------

Remerciements

A ma famille et à mes amis,

A mes parents,

C'est grâce à vous que j'ai eu la chance de faire ces études et en dépit de la distance qui nous sépare, vous avez toujours été d'un soutien indéfectible. Je ne saurais exprimer suffisamment ma gratitude pour tout ce que vous avez fait pour moi.

A mon frère, Thomas,

Merci d'avoir été là. Au final, nos métiers ne sont pas si éloignés que cela. Je te souhaite une grande réussite dans ta carrière.

A ma compagne, Marianne,

Nous nous sommes rencontrés jeunes étudiants, et te voilà maintenant interne en médecine et moi jeune pharmacien. Merci pour ces belles années et pour ton soutien.

A Lucas, Nathan et Pierre,

Merci pour ces années, la PACES fut plus facile en votre compagnie. Je suis content, de vous compter parmi mes amis.

A Jérémy,

Mon binôme de C2i, **merci d'avoir partagé ces études avec moi.** Merci pour ton optimisme et ta joie de vivre.

A mes Juges,

A Madame le Professeur Cécile LE GAL FONTES, Professeur d'Université en Droit et Economie de la Santé

Je suis honoré de vous compter parmi mes juges. Permettez-moi de vous **témoigner ici l'expression de mon respect le plus sincère.**

A Madame le Docteur Blandine JUIILLARD-CONDAT, Maître de Conférences en Droit pharmaceutique et Economie de la Santé.

Je vous **remercie de me faire l'honneur d'être membre de mon jury.** Permettez-moi de vous exprimer ma profonde gratitude.

A Monsieur Michel HUC,

Merci de m'avoir accordé votre confiance pendant toutes ces années. J'ai beaucoup appris en travaillant avec vous. Vous m'avez fait découvrir le milieu des dispositifs médicaux et c'est en grande partie grâce à vous que j'ai fait le choix de poursuivre ma carrière dans ce domaine.

A mon Président de Thèse et Directeur de Thèse,

A Madame le Professeur Florence TABOULET, Professeur de Droit pharmaceutique et Economie de la Santé.

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de diriger ma thèse. Mais je vous remercie également de m'avoir fait rencontrer Monsieur Michel HUC dans le cadre de mon stage de 5^{ème} année en industrie et de m'avoir conseillé pour mon choix de master 2. C'est grâce à votre écoute et vos conseils que j'ai choisi une voie qui m'épanouit. Aussi, je vous témoigne ma profonde reconnaissance et ma gratitude.

Table des matières

Remerciements	4
Liste des figures	10
Liste des tableaux.....	10
Liste des abréviations.....	11
Introduction :	12
Première partie : Présentation générale des dispositifs médicaux	13
Chapitre I : Présentation, définition(s), différences avec le médicament et état des lieux.....	13
Section I : Présentation des dispositifs médicaux	13
Section II : Définition(s) des dispositifs médicaux.....	13
Section III : Différences avec le médicament	16
Section IV : Etat des lieux :	20
Chapitre II : Cadre juridique du marquage CE, classification et organismes notifiés, le règlement 2017/745	22
Section I : Cadre juridique du marquage CE.....	22
Section II : Classification et organismes notifiés.....	24
Section III : Le règlement 2017/745	25
Deuxième partie : Le processus de marquage CE.....	31
Chapitre I : Système de management de la qualité.....	31
Section I : Système management de la qualité et cycle PDCA	32

Section II	: Système management de la qualité et ISO 13485	33
Section III	: Système management de la qualité et le nouveau règlement	34
Chapitre II	: La gestion des risques des dispositifs médicaux	35
Section I	Le système de gestion des risques.....	36
Chapitre III	Application de l'ingénierie de l'aptitude à l'utilisation aux dispositifs médicaux	41
Section I	Quelle est l'utilité de l'aptitude à l'utilisation ?.....	41
Section II	: Mise en place de l'aptitude à l'utilisation	43
Chapitre IV	: L'évaluation clinique des dispositifs médicaux	46
Troisième partie	: Cadre légal et normatif de l'évaluation clinique des dispositifs médicaux	48
Chapitre I	: Généralités sur l'évaluation clinique des dispositifs médicaux	48
Chapitre II	: Le Meddev 2.7/1 rev et l'évaluation clinique	50
Section I	Présentation du Meddev 2.7/1 rev 4	50
Section II	: Organisation de l'évaluation clinique selon le Meddev 2.7/1 rev 4	52
Chapitre III	: La voie de la littérature et la notion d'équivalence	58
Section I	: L'obtention de données via la littérature	58
Section II	: La démonstration de l'équivalence	59
Chapitre IV	: Les investigations cliniques	61
Section I	Les recherches biomédicales.....	62

Section II	Investigation clinique selon la norme ISO 14155.....	65
Chapitre V	La surveillance après commercialisation (SAC)	68
Section I	Suivi clinique après commercialisation (SCAC)	70
Quatrième partie : Les changements apportés par le règlement 2017/745 en rapport avec l'évaluation clinique.....		73
Chapitre I	: Modifications des règles de l'évaluation clinique	73
Section I	Modifications en matière de classification	73
Section II	Equivalence.....	74
Section III	Investigation clinique	75
Section IV	Suivi après commercialisation	76
Chapitre II	Le besoin de transparence	77
Section I	: Le résumé des caractéristiques de sécurité et des performances cliniques	77
Section II	: Eudamed	78
Section III	Ethique clinique	79
Chapitre III	Le panel d'experts européens	80
Conclusion		82
Bibliographie		85
Serment de Gallien		91

Liste des figures

Figure 1 Pourcentage du chiffre d'affaires en terme de vente au niveau mondial	21
Figure 2 : Dates importantes règlement 2017/745	28
Figure 3 Roue de Deming.....	32
Figure 4 Processus de gestion des risques.....	39
Figure 5 : Etapas d'une évaluation clinique	57
Figure 6 : Etudes sur les médicaments et les DM	63
Figure 7 : Processus d'évaluation clinique	83

Liste des tableaux

Tableau 1 : Points communs entre les médicaments et les dispositifs médicaux.....	17
Tableau 2 : Différences entre les médicaments et les dispositifs médicaux	18
Tableau 3 : Les dix premiers pays mondiaux en termes de chiffre d'affaires	22
Tableau 4 Exemples d'évènements.....	42

Liste des abréviations

DM	Dispositif médical
UE	Union européenne
RDM	Règlement des dispositifs médicaux
CTD	Common technical document
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ICH	International conference of harmonization
CESE	Conseil économique social et environnemental
PME	Petites et moyennes entreprises
CJUE	Cour de justice de l'union européenne
ISO	Organisation internationale de normalisation
ON	Organisme notifié
PCVRR	Personne chargée de veiller au respect de la réglementation
IUD	Identification unique des dispositifs
SMQ	Système management de la qualité
EGSP	Exigences générales en matière de sécurité et de performances
SAC	Surveillance après commercialisation
IPC	In process control
REC	Rapport d'évaluation clinique
CPP	Comité de protection des personnes
PIC	Plan d'investigation clinique
SAC	Surveillance après commercialisation
SCAC	Suivi clinique après commercialisation
MDCG	Medical device coordination group
EMA	Agence européenne du médicament

Introduction :

Les dispositifs médicaux constituent un très large éventail de produits avec des fonctions diverses et variées. De la simple attelle aux appareils les plus **sophistiqués tel que le cœur artificiel carmat, ils** sont une composante essentielle des soins de santé.

Bien que l'évaluation clinique ne soit pas une nouveauté dans le cadre de l'obtention du marquage CE pour un dispositif médical, elle s'est considérablement accentuée ces dernières années.

Les règles relatives à la sécurité et aux performances des dispositifs médicaux ont été harmonisée dans l'union européenne (UE) en 1993 avec la directive 93/42/CE du 14 juin 1993 sur les dispositifs médicaux. En 2007, **cette directive fut complétée par l'introduction de nouvelles exigences essentielles et recommandations concernant notamment la vigilance et l'évaluation clinique. Et c'est à la suite du scandale des implants mammaires PIP, que la commission décida d'adopter le règlement 2017/745 sur les dispositifs médicaux, apportant avec lui des exigences accrues en matière d'évaluation clinique.**

L'évaluation clinique est une activité permanente menée tout au long du cycle de vie du dispositif. C'est une tâche complexe à réaliser pour les fabricants qui sont, dans le domaine des dispositifs médicaux, en grande partie des petites et moyennes entreprises disposants de ressources limitées. Il incombe cependant au fabricant de mettre en place une évaluation clinique en conformité avec la réglementation en vigueur afin de s'assurer que le rapport bénéfice/risque et que les allégations en matière de sécurité et de performances du dispositif sont acceptables et cohérentes.

Première partie : Présentation générale des dispositifs médicaux

Chapitre I : Présentation, définition(s), différences avec le médicament et état des lieux

Section I : Présentation des dispositifs médicaux

De tout temps, les dispositifs médicaux (DM) ont été utilisés par les Hommes. En 7000 avant Jésus-Christ, les Égyptiens utilisaient déjà des **attelles, des scalpels, des béquilles, des écharpes de soutien et d'autres dispositifs médicaux**. **Cependant, l'application des dispositifs médicaux à la technologie médicale moderne ne s'est véritablement développée qu'au cours des cinquante dernières années¹.**

Les dispositifs médicaux sont devenus une composante essentielle des soins de santé. Ils constituent une part de plus en plus importante et indispensable, non seulement, aux nombreux actes effectués par les professionnels de santé et les personnels soignants dans le cadre des soins hospitaliers, mais aussi dans le cadre de soins primaires, ambulatoires et à domicile pouvant être réalisés par les patients eux-mêmes^{1,2}.

Section II : Définition(s) des dispositifs médicaux

Donner **une explication claire de ce qu'est et ce que n'est pas un dispositif médical, n'est pas chose aisée**. Cette difficulté s'explique notamment par le grand nombre et la grande diversité des dispositifs médicaux. Allant **d'appareils complexes et coûteux, tels que les appareils d'imagerie médicale par résonance magnétique ou par scintigraphie, des implants biocompatibles tel que le cœur artificiel** ; à des produits plus simples et

accessibles au grand public comme les pansements, les préservatifs ou encore les lunettes ; les dispositifs médicaux sont très nombreux et très variés^{2,3}.

Cette difficulté peut aussi s'expliquer par le grand nombre de produits qui compliquent la démarcation entre dispositifs et médicaments. Cela correspond aux produits frontières, comme par exemple le cas des seringues préremplies qui sont des médicaments si elles contiennent une substance active et qui sont des dispositifs médicaux si elles sont vides¹.

Le dispositif médical est défini par l'article 1^{er} de la directive 93/42 du Conseil, du 14 juin 1993^a de la façon suivante :

« Tout instrument, appareil, équipement, logiciel, matière ou autre article, utilisé seul ou en association, y compris le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostique et/ou thérapeutique, et nécessaire au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins :

- De diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement ou d'atténuation d'une maladie,*
- De diagnostic, de contrôle, de traitement, d'atténuation ou de compensation d'une blessure ou d'un handicap,*
- **D'étude** ou de remplacement ou modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique,*
- De maîtrise de la conception,*

et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens »

^a Directive 93/42/CEE du Conseil, du 14 juin 1993, relative aux dispositifs médicaux. 169 vol. OJ L (1993).

La définition de la directive 93/42/CE a été transposée en droit français en une disposition législative et une disposition réglementaire.

Nous avons donc, l'article L5211-1 du code de la santé publique (CSP)^b qui stipule : « *On entend par dispositif médical tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels nécessaires au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. Constitue également un dispositif médical le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostiques ou thérapeutiques.* ».

L'article R5211-1^c quant à lui, précise que les dispositifs médicaux comme **définis à l'article L5211-1** du code de la santé publique sont destinés à être utilisés à des fins :

« 1° *De diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement ou d'atténuation d'une maladie ;*

2° *De diagnostic, de contrôle, de traitement, d'atténuation ou de compensation d'une blessure ou d'un handicap ;*

3° *D'étude, de remplacement ou de modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique ;*

4° *De maîtrise de la conception.* ».

Il convient également de préciser que la définition du dispositif médical **présentée à l'article 2 du règlement (UE) 2017/745** du parlement européen

^b Code de la santé publique - Article L5211-1. Code de la santé publique vols L5211-1.

^c Code de la santé publique - Article R5211-1. Code de la santé publique vols R5211-1.

et du conseil du 5 avril 2017^d (RDM) rendra sans objet les dispositions du droit français et de la directive 93/42/CE une fois en application. À noter **que la définition du dispositif médical n'est que légèrement modifiée** par le nouveau règlement, qui inclut désormais dans le cadre des dispositifs médicaux les dispositifs de diagnostic in vitro et les produits destinés au nettoyage, à la désinfection ou à la stérilisation de DM.

Section III : Différences avec le médicament

De l'ensemble des produits de santé courants qui incluent les médicaments, les vaccins et les dispositifs médicaux, ces derniers sont les plus variés, nombreux et utilisés. Aussi, ils présentent de nombreux points communs et de nombreuses différences avec les médicaments sur divers aspects que nous présentons dans les deux tableaux comparatifs ci-dessous:

Points communs entre les médicaments et les dispositifs médicaux		
Points communs :	Dispositifs médicaux	Médicaments
1. Produits de santé	Les dispositifs médicaux et les médicaments sont des produits de santé comme définis dans l'article L5311-1^e du code de la santé publique	
2. Centrés sur les patients	Prise en charge des patients, atténuation et traitement des maladies	

^d Règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux 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 du Conseil **90/385/CEE et 93/42/CEE (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE.). OJ L vol. 117 (2017).**

^e Code de la santé publique - Article L5311-1. Code de la santé publique vols L5311-1.

3. Réglementaire	Doivent faire l'objet d'un contrôle réglementaire et nécessitent la mise en place d'un système de pharmaco/matériovigilance
4. Propriété intellectuelle	Ont des implications en matière de propriété intellectuelle, droit des brevets

Tableau 1 : Points communs entre les médicaments et les dispositifs médicaux

Différences entre les médicaments et les dispositifs médicaux		
Différences :	Dispositifs médicaux	Médicaments
1. Définition	Article L5211-1 CSP	Article L5111-1 ^f CSP
2. Mode d'action	Principalement mécanique, physique, avec des effets locaux	Pharmacologique, immunologique, métabolique avec des effets systémiques très souvent

^f Code de la santé publique - Article L5111-1. Code de la santé publique vols L5111-1.

Différences entre les médicaments et les dispositifs médicaux		
3. Innovation	L'innovation dans le domaine des dispositifs médicaux est avant tout le fruit des observations dans les pratiques médicales. De plus, ils sont améliorés progressivement et présentent une durée de vie commerciale relativement courte (18 mois en moyenne) ⁸	L'innovation dans le domaine des médicaments passe plus par des études en laboratoire ¹⁰ .
4. Evaluation qualité sécurité efficacité	Variable selon la classe du dispositif médical	Common technical document (CTD) en vue de l'obtention d'autorisation de mise sur le marché (AMM)
5. Utilisation	Apprentissage, maintenance, interface utilisateur	Usage plus simple

Tableau 2 : Différences entre les médicaments et les dispositifs médicaux

Pour entrer plus en détail entre les différences qui existent, entre les médicaments et les dispositifs médicaux :

Différence au niveau de la définition : **L'article L5111-1** du code de la santé publique définit le médicament de la manière positive : « On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant

des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique». Nous constatons que la définition du dispositif médical est a **contrario négative, car l'action que ne doit pas** exercer celui-ci sur le corps humain ne doit pas être « *obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme* ». Or, par opposition, **cela correspond précisément à l'action que doit exercer** un médicament selon **l'article L5111-1** du code de la santé publique. Cette différence, permet ainsi de mettre en cohérence les deux définitions.

Différence au niveau de la réglementation : La réglementation qui **s'applique aux dispositifs médicaux est** plus ou moins stricte en fonction du niveau de risque associé à leur utilisation (*nous détaillerons cette partie dans la classification des dispositifs médicaux et l'évaluation clinique*). Pour les médicaments, le dossier de demande **d'autorisation** de mise sur le marché (AMM) au format Common Technical Document (CTD) comporte plusieurs parties dont la structure est harmonisée au niveau international **par l'International Conference of Harmonization (ICH)** pour faciliter la compilation des données et leur évaluation par les autorités compétentes.

Différence au niveau de l'utilisation : La façon d'utiliser un dispositif médical peut avoir un impact sur sa performance. C'est pourquoi l'utilisation des dispositifs médicaux nécessite souvent une période d'apprentissage, notamment pour les DM les plus complexes. Il convient également de noter que certains dispositifs nécessitent de l'entretien ou de la maintenance^{5,6}.

Section IV : Etat des lieux :

A- En France

Le Conseil Economique Social et Environnemental (CESE) a estimé **qu'il** existait entre 800 000 à deux millions de références de dispositifs médicaux en France en 2015⁷. Le SNITEM (organisation professionnelle représentant la majeure partie de l'industrie du secteur des dispositifs médicaux et des Technologies de l'Information et de la Communication en Santé) a réalisé en 2019 une étude sur la filière du dispositif médical qui montre que le secteur du dispositif médical représente sur le territoire français⁸ :

- Plus de 1500 entreprises
- Composées à 93% de petites et moyennes entreprises (PME)
- Trente **milliards de chiffre d'affaires**
- Neuf **milliards de chiffre d'affaires** (représentant trente pour cent du **chiffre d'affaire total**) **à l'export**, démontrant une forte internationalisation
- 90 000 emplois en France
- Un taux de croissance annuel moyen de quatre pour cent

B- En Europe

Selon les chiffres du dernier rapport de MedTech Europe⁹, le marché des dispositifs médicaux représente en Europe :

- Plus de 500 000 dispositifs médicaux différents
- 675 000 emplois avec comme principaux pays employeurs :
 - 200 000 en Allemagne
 - 100 000 au Royaume-Uni
 - 85 000 en France
 - 76 000 en Italie
 - 58 500 en Suisse
- Plus de 27 000 entreprises

- Représente 27% du marché mondial (deuxième marché mondial après les Etats-Unis)
- Un marché de **115 milliards d'euros**
- Une croissance moyenne de 4,3% par an au cours des dix dernières années
- Une balance commerciale positive de 19,7 milliards **d'euros**

C- Dans le reste du Monde

Au niveau mondial on estime à¹⁰ :

- **370 milliards le chiffre d'affaires** en 2015
- Et une croissance supérieure à cinq pour cent par an

Concernant la répartition mondiale du chiffre d'affaires, on constate d'après la figure 1 ci-dessous du *World Medical Market Fact Book*, une distribution géographique assez inégale avec les quatre cinquièmes des ventes mondiales aux Etats-Unis et en Europe¹.

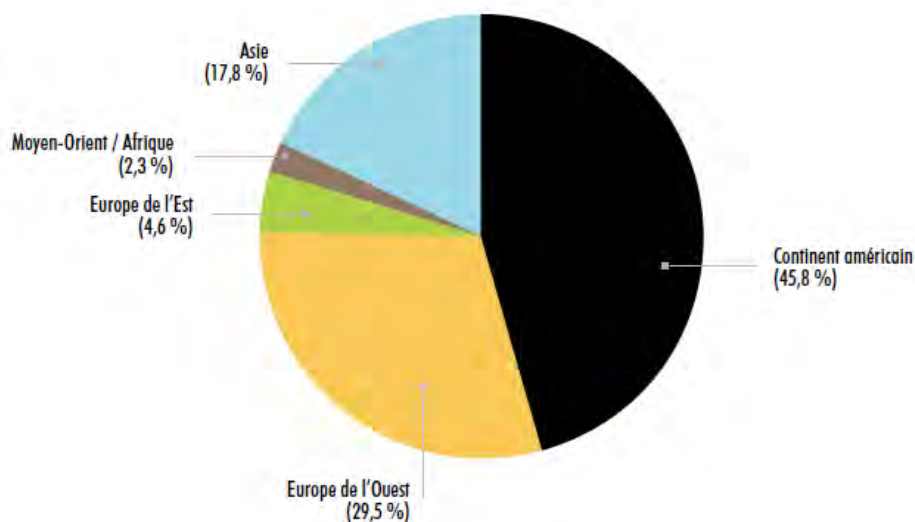


Figure 1 **Pourcentage du chiffre d'affaires en terme de vente au niveau mondial**¹

De plus, en 2009, dix pays se partageaient un total de près de 80% du chiffre d'affaires mondial comme le montre le tableau 3 ci-dessous¹

		Chiffre d'affaires (millions de dollars US)	%
1	États-Unis	91 316	40,7
2	Japon	22 721	10,1
3	Allemagne	18 147	8,1
4	France	8 625	3,8
5	Italie	8 004	3,6
6	Royaume-Uni	7 628	3,4
7	Chine	6 161	2,7
8	Espagne	4 887	2,2
9	Canada	4 757	2,1
10	Suisse	4 063	1,8
	Sous-total	176 309	78,6
	Total mondial (67 pays)	224 103	100

Tableau 3 : Les dix **premiers pays mondiaux en termes de chiffre d'affaires**

Chapitre II : Cadre juridique du marquage CE, classification et organismes notifiés, le règlement 2017/745

Section I : Cadre juridique du marquage CE

Avant de parler du cadre juridique du marquage CE des dispositifs médicaux il convient de parler du principe de la reconnaissance mutuelle, premier pas vers la libre circulation et le marché unique européen qui trouve son origine **jurisprudentielle dans l'arrêt 120/78 du 20 février 1979 de la Cour de justice de l'union européenne, suite à une banale affaire d'importation entre deux pays européens**¹.

Au **début des années 1970, la société française L'Héritier Guyot, fabricant de la crème de cassis de Dijon, a voulu exporter son produit en Allemagne.**

L'Allemagne prétextant que la proportion d'alcool était trop élevée par la législation nationale allemande pour ce type de boisson n'autorisa pas son importation¹¹. La société L'Héritier Guyot porta donc l'affaire devant la Cour de justice **de l'union européenne (CJUE)** qui statua qu'**aucun motif valable** ne pouvait empêcher que des boissons alcoolisées légalement produites et **commercialisées dans l'un des Etats membres ne soient introduites dans un autre Etat membre**¹².

Cette reconnaissance mutuelle qui est donc une première étape à la mise en place de la libre circulation, a été **à l'origine de** « la nouvelle approche » visant à harmoniser la législation des Etats européens. Elle **s'opposait** à « **l'ancienne approche** » qui se basait sur la mise en place par les Etats **nationaux d'ensembles individuels de législation technique qui étaient** souvent différents **de part et d'autres des frontières**¹³.

La nouvelle approche introduite dans les années 80 a permis une nouvelle **méthode d'élaboration des directives européennes** afin **d'harmoniser les** législations des Etats membres. Ces directives issues de la nouvelle approche définissent les exigences essentielles de sécurité, de santé, **d'environnement** et de protection du consommateur pour les produits **fabriqués dans l'espace économique européen**¹¹.

Pour permettre aux fabricants de se conformer à ces exigences essentielles, **des normes élaborées par des groupes tels que l'Organisation Internationale** de Normalisation (ISO) ont été harmonisées quand elles ont été acceptées comme permettant de se conformer à la législation européenne¹³.

C'est ainsi que les règles relatives à la sécurité et à la performance des DMs furent harmonisées dans l'UE avec la mise en place de la directive 93/42/CE du 14 juin 1993 sur les dispositifs médicaux.

Section II : Classification et organismes notifiés

Le **marquage CE est la certification d'un fabricant de dispositifs médicaux** selon laquelle son produit satisfait aux exigences essentielles de la directive 93/42/CE.

Les dispositifs médicaux sont classés en 4 catégories en fonction de leur risque potentiel pour la santé. **La classification d'un DM est de la responsabilité du fabricant qui doit s'appuyer sur l'annexe IX de la directive 93/42/CEE « Critères utilisés pour la classification »**. Il y a donc :

- Classe I : classe de risque la plus faible
- Classe IIa : à risque potentiel modéré
- Classe IIb : à risque potentiel élevé
- Classe III : classe de risque la plus élevée.

Quelle que soit la classe de risque, les exigences de sécurité et de performance sont les mêmes. Tous les dispositifs médicaux doivent faire **l'objet d'un certificat de marquage CE pour pouvoir être commercialisés**. Cependant, la classe de risque détermine les modalités de mise sur le marché, qui sont renforcées plus la classe de risque est élevée.

Pour les DMs de classe I, seul le fabricant a la responsabilité du marquage **CE, on parle d'auto-certification**. Pour les classes IIa, IIb et III, ce certificat est établi par un organisme notifié (ON).

Les fabricants sont libres de choisir l'organisme notifié. Le rôle d'un organisme notifié est de conduire une évaluation de conformité en vertu des directives pertinentes de l'UE. On appelle organisme notifié une organisation qui a reçu d'une autorité compétente d'un Etat membre de l'union européenne l'habilitation à pratiquer cette évaluation.

La documentation technique est évaluée par rapport aux exigences **essentielles établies dans les directives de l'UE. Une fois que l'organisme notifié a déterminé qu'un produit est conforme aux critères d'évaluation, il**

émet un certificat CE qui signifie que les produits établis satisfont les exigences requises. Le fabricant signe une déclaration de conformité et **applique le marquage CE (avec ou sans le numéro de l'organisme notifié)**.

Section III : Le règlement 2017/745

A- Le scandale PIP et les prothèses de hanche métal-métal

L'adoption du règlement de 2017 est due en partie au "scandale des implants mammaires", ou "scandale PIP" et aux défaillances de prothèses de hanche métalliques.

Le scandale PIP a fait prendre conscience au législateur que le système de la "nouvelle approche" était insuffisant pour assurer la sécurité des citoyens de l'UE. Cette affaire concernait des implants mammaires, produits par la société française Poly Implant Prothèse (PIP), qui étaient fabriqués en gel de silicone industriel de mauvaise qualité, même si certaines exigences devaient être respectées concernant la qualité et la combinaison des composants des implants mammaires. Les inspections étaient basées sur un examen sur dossier et non sur une inspection du produit. Comme le fabricant avait falsifié des documents et caché la composition des implants à l'organisme de certification allemand TÜV Rheinland, les implants ont pu entrer dans le marché commun de l'UE. En raison de ce scandale, le législateur a décidé de renforcer la procédure¹⁴.

Mais il convient aussi de parler du problème moins connu, des défaillances de prothèses de hanche métal-métal. Avant 2009, les dispositifs de resurfaçage de la hanche et de prothèse totale d'articulation pouvaient entrer sur le marché européen sans qu'aucune étude clinique spécifique ne soit menée pour ce produit particulier. Cela était basé sur le degré supposé du risque inhérent au dispositif. La plupart des prothèses de hanche métal-

métal sont entrées sur le marché de l'UE avant l'année 2009 et la majorité d'entre elles ont été certifiées sur la base de l'équivalence. Ainsi, aucune surveillance post-commercialisation n'a été exigée par les autorités compétentes au sein de l'UE. À l'époque, la plupart des dispositifs étaient contrôlés à partir de registres nationaux communs, à l'intérieur ou à l'extérieur de la zone du marché unique de l'UE. Les registres communs ont été les premiers éléments à mettre en évidence les taux élevés de révision et les défaillances associées à ces prothèses. La conséquence la plus grave signalée était la libération d'ions métalliques dans le flux sanguin ou le liquide céphalo-rachidien des patients. Les raisons possibles des échecs étaient à la fois la technique chirurgicale et la conception de l'implant ; ce dernier s'est finalement révélé être la cause principale. À ce jour, les échecs de ces implants, qu'il s'agisse de resurfaçage ou de remplacement total de la hanche, restent plus nombreux que ceux des non métalliques¹⁵.

B- La mise en place du règlement 2017/745

La seule exigence de la directive 93/42/CE était une évaluation de la conformité du dispositif médical aux exigences essentielles. Ce système présentait des faiblesses, en effet, les évaluations trop succinctes pouvaient conduire à l'entrée de dispositifs médicaux dangereux dans le marché commun de l'UE comme **l'a montré l'affaire des implants PIP présentée ci-dessus**¹⁴.

Une première révision a été effectuée en 2007 pour corriger partiellement ces faiblesses avec la mise en place de la directive 2007/47/CE⁹ qui introduit **de nouvelles exigences essentielles concernant notamment l'évaluation**

⁹ Directive 2007/47/CE du Parlement européen et du Conseil du 5 septembre 2007 modifiant la directive 90/385/CEE du Conseil concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs, la directive 93/42/CEE du Conseil relative aux dispositifs médicaux et la directive 98/8/CE concernant **la mise sur le marché des produits biocides (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)**. 247 vol. OJ L (2007).

clinique et la vigilance. Cadre juridique qui est complété également par des documents non contraignants comme les documents MEDDEV que nous détaillerons ci-dessous.

Par la suite, c'est le règlement 2017/745 qui a été adopté en 2017 afin de corriger les faiblesses de la directive¹⁴. Le **règlement stipule d'ailleurs qu'«** *il est nécessaire de procéder à une révision de fond de ces directives de manière à établir un cadre réglementaire rigoureux, transparent, prévisible et durable pour les dispositifs médicaux, qui garantisse un niveau élevé de sécurité et de protection de la santé tout en favorisant l'innovation* **».**

C- Dates clefs du règlement 2017/745

Le nouveau règlement est entré en vigueur le 26 mai 2017, mais la majorité des dispositions entreront en application le **26 mai 2020 dans l'ensemble** des Etats membres, permettant alors une harmonisation de la **réglementation des dispositifs médicaux dans l'espace économique** européen. A compter de cette date *« toute publication d'une notification relative à un organisme notifié conformément aux directives 90/385/CEE et 93/42/CEE est invalidée ».*

Cependant des dispositions du règlement des dispositifs médicaux (RDM) **s'appliquent déjà aux fabricants de dispositifs médicaux. Il s'agit des** dispositions transitoires **comme mentionnées à l'article 120 du règlement** 2017/745 avec notamment les exigences du règlement relatives à la surveillance après commercialisation, à la surveillance du marché, à la vigilance.

La mise en application du règlement devait initialement se présenter de la manière suivante :

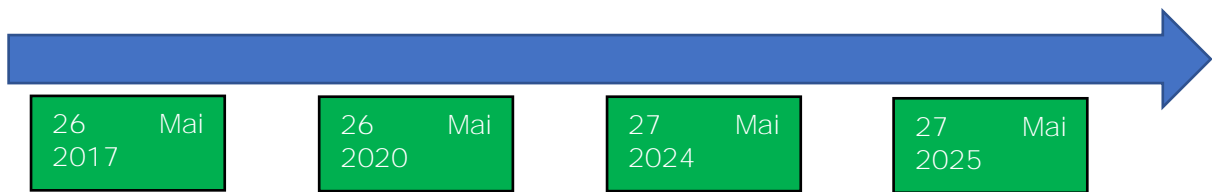


Figure 2 : Dates importantes règlement 2017/745

- 26 mai 2017 : Entrée en vigueur du règlement 2017/745.
A compter de cette date, les organismes notifiés vont pouvoir être notifiés pour le règlement. Cette notification pourra permettre aux ON de délivrer des certificats de marquage CE selon le nouveau règlement.
- 26 mai 2020 : **Date d'application du règlement. A compter de cette date « toute *publication d'une notification relative à un organisme notifié conformément aux directives 90/385/CEE et 93/42/CEE est invalidée* ».**
- 27 mai 2024 : Tous les certificats délivrés par des ON selon la directive 93/42/CEE sont invalidés
- 27 mai 2025 : Date limite de la mise à disposition ou de la mise en service des DM mis sur le marché au titre des directives.

A cause de la crise sanitaire de COVID-19, il a été acté le 24 avril 2020 que **la date d'application du règlement 2017/745 serait reportée d'un an**. La **date d'application du règlement est donc passée au 26 mai 2021**. Cependant, les dispositifs bénéficiant de la période de transition, à savoir de la validité des certificats délivrés **selon la directive 93/42/CEE jusqu'au 27 mai 2024** demeure inchangée. Il en est de même pour la date limite de la mise à disposition ou de la mise en service des DM mis sur le marché au titre des directives.

D- Les modifications majeures apportées par le règlement 2017/745

Le nouveau règlement conserve les fondamentaux de la "nouvelle approche, mais il détaille et renforce de nombreuses exigences :

- **Classification et champ d'application** : La classification de certains dispositifs est modifiée dans l'annexe VIII, avec cinq nouvelles règles, quatre règles complétées et onze règles modifiées, le champ d'application est plus large que celui des directives. Le champ d'application est étendu à des dispositifs sans finalité médicale listés en annexe XVI avec par exemple les lentilles de contact, les appareils de liposuction.
- **Les obligations** : Le nouveau règlement précise les obligations des fabricants, des mandataires, des importateurs et des distributeurs. Par exemple, une personne est chargée de veiller au respect de la réglementation chez le fabricant (et son mandataire). Cette personne est « *la personne chargée de veiller au respect de la réglementation* » (PCVRR) comme présentée dans l'article quinze du RDM, qui impose aux fabricants et mandataires **d'avoir une PCVRR** disponible tout le temps.
- **Règles plus strictes pour les ON** : pour obtenir l'autorisation de délivrer des certificats de marquage CE selon le nouveau règlement. Les organismes notifiés sont placés sous le contrôle européen, ils doivent répondre à un cahier des charges renforcé en matière de compétence et sont soumis à de nouvelles obligations de procédures. Avec par exemple, la mise en place de visites inopinées chez les fabricants qui est une mesure importante, en considérant le scandale des prothèses PIP.
- **EUDAMED** : Mise en place de EUDAMED qui est défini à l'article 33 du RDM comme étant la « Base de données européenne sur les dispositifs médicaux ». **Cette base de données va permettre d'accroître** la traçabilité après commercialisation des dispositifs médicaux « *au moyen d'un système d'identification unique des dispositifs (IUD)* » permettant « *une meilleure notification des incidents* » **ainsi qu'un** « *meilleur contrôle par les autorités compétentes* » améliorant ainsi le dispositif de vigilance. Cette base de données jouera un rôle central dans la mise à disposition des données, renforçant ainsi la transparence, en permettant la publication **d'informations sur les dispositifs**, les études cliniques et les

études de performance relatives à la conformité des dispositifs médicaux.

- **Exigences plus strictes en matière d'évaluation cliniques:** Avec par exemple l'obligation de procéder à une investigation clinique pour les nouveaux dispositifs médicaux implantables et les dispositifs médicaux de classe III. Et la notion d'équivalence sera plus difficile à mettre en place.

Nous présenterons donc dans cette thèse, la manière de procéder à **l'évaluation clinique des dispositifs médicaux ainsi que** les nouvelles exigences de celle-ci **dans le cadre de la mise en place d'un dossier** technique de marquage CE selon le règlement 2017/745.

Deuxième partie : Le processus de marquage CE

Comme mentionné précédemment, afin de permettre aux fabricants de se conformer aux exigences essentielles réglementaires en matière de dispositif médical, des normes élaborées par des groupes tels que **l'Organisation Internationale de Normalisation** ont été harmonisées afin de se conformer à la législation européenne¹³.

Or **l'apposition du marquage CE est une procédure réglementée qui se base principalement sur la mise en place d'un système de management de la qualité (SMQ) et de la mise en place d'un dossier technique de marquage CE**, pour lesquels des normes peuvent être appliquées :

- **La référence à un système d'assurance qualité qui assure que la production de chaque dispositif médical est conforme.** Le système d'assurance qualité pour les fabricants de dispositifs médicaux se base sur la norme ISO 13485.
- **L'élaboration d'un dossier technique de marquage CE par le fabricant** destiné à démontrer la conformité du produit aux exigences essentielles. Ce dossier technique de marquage CE se décompose en 4 grandes parties à savoir :
 - **L'évaluation biologique des dispositifs médicaux selon l'ISO 10993**
 - **La gestion des risques des dispositifs médicaux selon l'ISO 14971**
 - **L'ingénierie de l'aptitude à l'utilisation selon l'IEC 62366**
 - **L'évaluation clinique des dispositifs médicaux selon le Meddev 2.7/1 rev 4**

Chapitre I : Système de management de la qualité

Dans le cadre des dispositifs médicaux, un système de management de la qualité est un ensemble de politiques, de processus et de procédures,

destiné à aider le fabricant à satisfaire aux exigences essentielles de la réglementation en vigueur. Ce système s'appuie sur le cycle PDCA pour Plan, Do, Act, Check ou Planifier, réaliser, vérifier agir en français.

Section I : Système management de la qualité et cycle PDCA

Le cycle PDCA, appelé aussi Roue de Deming, est une méthode de management en quatre étapes, utilisée dans les entreprises pour la maîtrise et l'amélioration continue des processus et des produits.

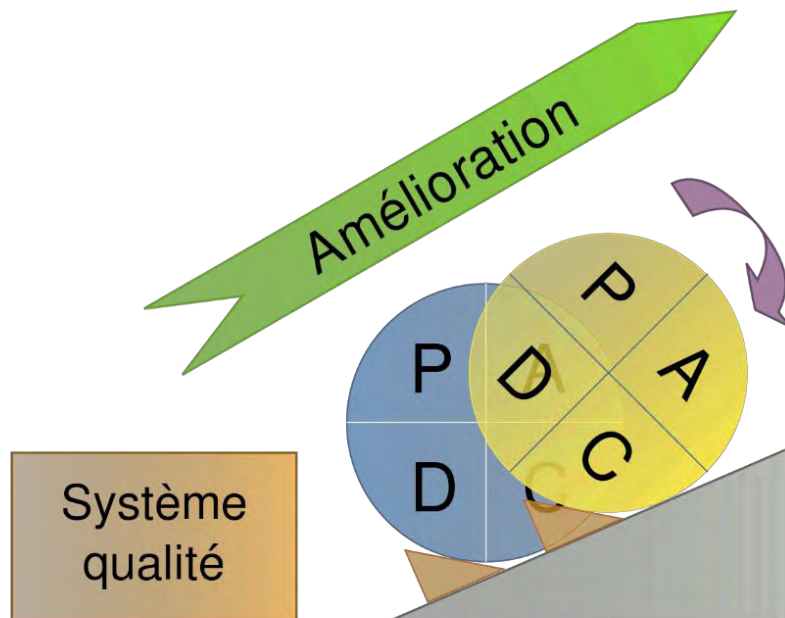


Figure 3 Roue de Deming

- Plan : Le plan comprend l'élaboration de politique qualité avec la définition et la procédure du plan, à savoir planifier et préparer le travail à effectuer, et les objectifs à définir pour les tâches à effectuer^{16,17}.
- Do : Selon le contenu du plan, la mise en œuvre concrète est organisée. On réalise, on exécute les tâches prévues dans le plan^{16,17}.

- Check : **Le résultat de la mise en œuvre concrète est inspecté conformément à l'objectif fixé^{16,17}.**
- Act : **Selon l'inspection et le retour des informations obtenues, on va agir, corriger et prendre les décisions qui s'imposent. On va ainsi identifier les nouveaux points d'intervention et redéfinir des procédures, voire le processus si nécessaire^{16,17}.**

De plus, toujours sur la figure 3, figure une cale placée derrière la roue. **Cette cale représente l'expérience acquise qui évite de revenir en arrière.**

Section II : Système management de la qualité et ISO 13485

L'ISO 13485, Dispositifs médicaux – Systèmes de management de la qualité – Exigences à des fins réglementaires, est une norme compatible avec **l'approche d'un système management de la qualité comme décrit précédemment**. Internationalement reconnue, cette norme établit les exigences relatives à un SMQ propre au secteur des dispositifs médicaux. Elle **est conçue pour être utilisée tout au long du cycle de vie d'un dispositif médical, de la conception à la production et la postproduction, y compris la mise hors service et l'élimination définitive du produit**. La réglementation **variant considérablement d'un pays à l'autre, l'ISO 13485 n'établit pas d'exigences détaillées mais invite plutôt les organismes du secteur des dispositifs médicaux à intégrer dans leur SMQ les exigences réglementaires pertinentes pour leur dispositif médical¹⁸**. De plus, il est important de **souligner qu'il n'est pas obligatoire pour un fabricant d'avoir la certification ISO 13485 pour obtenir le marquage CE et donc pouvoir commercialiser un dispositif médical**. Cependant cette certification apporte la preuve que le fabricant a un SMQ sûr et efficace ; elle rassure les clients potentiels et contribue de manière générale à une réduction des dépenses pour la mise en place du système qualité¹⁹.

Section III : Système management de la qualité et le nouveau règlement

Le règlement 2017/745 n'apporte pas de révolution dans la mise en place du SMQ. L'article 10.9 définit la portée du SMQ qui doit englober « *toutes les parties et éléments de l'organisation d'un fabricant en rapport avec la qualité des processus, des procédures et des dispositifs. Il régit les ressources requises en matière de structure, de responsabilités, de procédures, de processus et de gestion pour appliquer les principes et les mesures nécessaires pour garantir la conformité avec les dispositions du présent règlement* ».

La norme ISO 13485 : 2016 englobe déjà une bonne partie du cadre des exigences mentionnées ci-dessus. Cependant des points importants devront être améliorés par le fabricant, notamment au niveau de points essentiels **pour la mise en place du dossier technique en vue de l'obtention du marquage CE**. Ces points à consolider en prenant en compte le règlement 2017/745 sont:

- La gestion des risques : **L'ISO 13485 ne mentionne pas en détail la** procédure à suivre pour établir le processus de gestion des risques. **Il revient au fabricant d'avoir recours à la norme ISO 14971 pour le** mettre en place.
- **L'aptitude à l'utilisation** : étape importante du cadre du processus de conception et de développement **d'un dispositif médical, l'ISO 13485 fait mention de la norme IEC 62366 pour mettre en place l'ingénierie de l'aptitude à l'utilisation.**
- La surveillance après commercialisation : évoquée dans la norme, le règlement 2017/745 approfondit les exigences de suivi clinique après commercialisation.
- **L'évaluation clinique** : La norme stipule en partie 7.3.7 que « *Dans le cadre de la validation de la conception et du développement, l'organisme doit réaliser des évaluations cliniques ou des évaluations*

des performances du dispositif médical conformément aux exigences réglementaires applicables ». Cela signifie donc que le fabricant **devra se conformer au règlement 2017/745 en matière d'évaluation clinique des dispositifs médicaux.**

Nous prendrons donc le temps de définir et d'expliquer, en plus de l'évaluation clinique, la gestion des risques et l'aptitude à l'utilisation.

Cette version de la norme ISO 13485 met l'accent sur la gestion des risques, stipulant, *« le processus de gestion des risques doit être en conformité avec la Directive 93/42/CEE telle que modifiée par la Directive 2007/47/CE. Cela signifie que les risques doivent être réduits « autant que possible », « au minimum », « au niveau le plus bas possible », « le plus possible », ou être « éliminés », selon la formulation de l'exigence essentielle correspondante ».*

La présente norme invite donc le fabricant à être en conformité avec les exigences essentielles de la directive en matière de risque acceptable, et, pour se faire, à avoir la norme ISO 14971.

Chapitre II : La gestion des risques des dispositifs médicaux

La gestion des risques est un point capital pour un fabricant de dispositifs médicaux. **C'est une obligation générale du fabricant comme indiqué dans l'article 10 du nouveau règlement. En effet, « les fabricants établissent, documentent, mettent en œuvre et maintiennent un système de gestion des risques tel qu'il est décrit à l'annexe I, section 3. »**

Section I Le système de gestion des risques

A- Gestion des risques et règlement 2017/745

L'annexe I du règlement sur les exigences générales en matière de sécurité et de performance(s) (EGSP) précise ce qui est attendu du fabricant dans la mise en place de la gestion des risques. La gestion des risques « *s'entend comme un processus itératif continu concernant l'ensemble du cycle de vie d'un dispositif, qui doit périodiquement faire l'objet d'une mise à jour systématique* ». Les fabricants sont ainsi tenus de mettre en place un plan de gestion des risques pour chaque dispositif, de déterminer et analyser les dangers connus et prévisibles et estimer les risques associés à leurs **utilisations, de maîtriser ou d'éliminer** les risques, et de manière générale, sur le risque global, évaluer le rapport bénéfice/risque et le caractère acceptable ou non du danger. Le règlement stipule bien que cela doit **s'effectuer sur l'ensemble du cycle de vie du dispositif médical**. Cela inclut donc également la mise à jour de la gestion des risques en fonction des informations de postproduction, comme les informations obtenues par la surveillance après commercialisation (SAC) (que nous présenterons ci-dessous).

Enfin, le règlement met **l'accent sur l'importance de l'évaluation clinique pour le processus de gestion des risques**. En effet, **l'article 61 section 1** stipule que : « *la confirmation de la conformité aux exigences générales pertinentes en matière de sécurité et de performances énoncées à l'annexe I dans des conditions normales d'utilisation d'un dispositif, ainsi que l'évaluation des effets secondaires indésirables et du caractère acceptable du rapport bénéfice/risque visé à l'annexe I, sections 1 et 8, sont fondées sur des données cliniques apportant une preuve clinique suffisante* ». De même que les investigations cliniques doivent être conçues pour « *établir et vérifier la sécurité clinique du dispositif et détecter les éventuels effets secondaires indésirables dans des conditions normales d'utilisation du*

dispositif et évaluer si ceux-ci constituent un risque acceptable au regard des bénéfices attendus du dispositif concerné » selon l'article 62.

Ces exigences réglementaires ne sont pas sans rappeler les exigences normatives de la **norme ISO 14971 sur l'application de la gestion des risques** aux dispositifs médicaux qui est, comme indiqué auparavant, mentionnée par la norme 13485.

B- ISO 14971 Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux

En effet, le règlement **et la norme convergent sur l'aspect central de la gestion des risques, à savoir, l'identification et la maîtrise** des risques associés aux dispositifs médicaux tout au long du cycle de vie du dispositif.

Une nouvelle version de la norme ISO 14971 a été publiée le 10 décembre **2019 et remplace l'ISO 14971 :2007**. Bien que cette nouvelle version comporte plusieurs nouvelles définitions, il convient cependant de noter que les annexes ZD et ZE qui doivent couvrir les relations entre cette norme et les exigences générales en matière de sécurité et de performance(s) du règlement 2017/745, **ne sont encore présentes. Elle ne peut donc en l'état,** suffire à répondre aux exigences dudit règlement.

De **manière générale, il est important de garder à l'esprit que les exigences** réglementaires supplantent les exigences normatives. Le fabricant bien que pouvant et devant utiliser la norme ISO 14971 pour la mise en place de la gestion des risques doit tenir compte des écarts qui existent avec le règlement 2017/745. Ecart, qui concernent des notions essentielles du règlement que nous avons détaillées ci-dessus à savoir:

- La réduction des risques autant que possible **n'est pas exigée dans l'ISO 14971**
- Le rapport bénéfice/risque **n'est pas** obligatoirement analysé dans la norme
- **L'évaluation clinique et la surveillance après commercialisation ne** sont que très peu évoquées dans la norme

C- Le processus de gestion des risques

Avant de mettre en place le processus de gestion des risques, il convient de **se demander ce qu'est un risque.**

- **L'article 2 du règlement 2017/745** définit le risque comme étant « *la combinaison de la probabilité de survenance d'un préjudice et de la sévérité de celui-ci* ».
- **L'ISO 14971:2019** définit le risque comme étant « *la combinaison de la probabilité de la survenue d'un dommage et de sa gravité* »

Deux définitions similaires, cependant pour mieux comprendre de façon précise à quoi correspond un risque, il convient de détailler la définition, et plus particulièrement la définition de la norme car elle apporte la définition dudit « dommage » et de la « gravité ». **Un dommage selon l'ISO 14971,** correspond à une « *blessure physique ou atteinte à la santé des personnes, ou atteinte aux biens ou à l'environnement* ». La gravité, correspond à la « *mesure des conséquences possibles d'un danger* ». Et enfin par transitivité, un danger est une « *source potentielle de dommage* ».

Nous comprenons donc, **qu'une source potentielle de dommage** par exemple un **phénomène dangereux lié à une mauvaise utilisation d'un** dispositif médical, où une défaillance pourrait entraîner un dommage, à savoir une blessure ou atteinte à la santé des personnes, des biens ou de **l'environnement**, et que, ce dommage est caractérisé par sa probabilité

d'occurrence et sa gravité, et c'est cette combinaison qui définit la notion de risque.

La représentation schématique du processus de gestion des risques présentée dans la norme NF EN ISO 14971 : 2019 permet de mieux intégrer ce qu'est le processus de gestion des risques²⁰ :

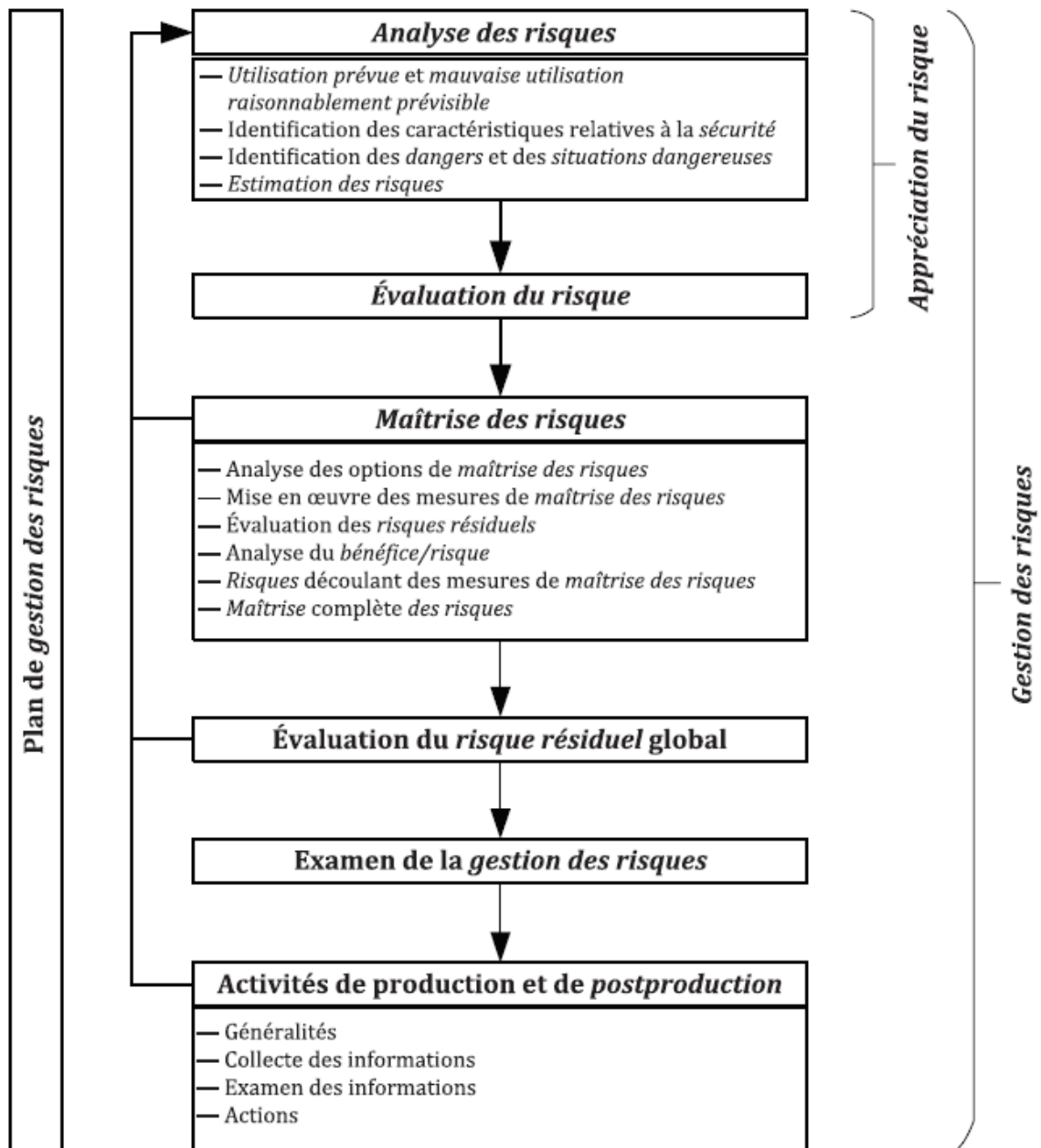


Figure 4 Processus de gestion des risques

Cette représentation schématique montre donc que le fabricant doit « *établir, mettre en œuvre, documenter et tenir à jour un processus continu permettant* » **d’apporter une maîtrise** totale des risques tout au long du cycle de vie du dispositif médical. Pour cela, il doit donc :

1. « identifier les dangers et les situations dangereuses associés à un dispositif médical » : Cela signifie que le fabricant doit se questionner et imaginer tous les risques pouvant découler du dispositif médical, aussi bien sur le plan du design, de la fabrication, du transport, du **stockage, de l’utilisation jusqu’à la mise au rebut de ce dernier**, car comme mentionné auparavant, la gestion des risques doit se faire sur tout le cycle de vie ;
2. « estimer et évaluer les risques » : Une fois les risques identifiés, il faut établir la criticité de ce dernier **pour savoir s’il est acceptable ou non**. La cotation, rejoignant la définition du risque, en pondérant selon la probabilité et la sévérité de ce dernier ;
3. « maîtriser ces risques » : Selon le RDM, tous les risques identifiés doivent être maîtrisés. La maîtrise du risque peut passer par différents moyens mis en place par le fabricant, par exemple, **modifications des informations destinées à l’utilisateur pour un risque sur l’usage d’un dispositif médical. Ajout d’un *in process control* (IPC) dans la partie fabrication d’un DM pour limiter les risques de malfaçon...** ;
4. « **contrôler l’efficacité des mesures de maîtrise des risques** » : Le fabricant a mis en place des mesures pour maîtriser le risque, il doit maintenant contrôler cette maîtrise, à savoir évaluer le risque résiduel (**risque subsistant après la mise en œuvre des mesures de maîtrise des risques**) ;
5. **Il convient également de noter l’importance** des activités de production et de postproduction : **il s’agit de mettre à jour la gestion** des risques en fonction notamment des informations qui vont venir suite à la mise en place du SAC. Cette mise à jour du dossier de

gestion des risques doit ainsi se refaire intégralement, suivant le plan **qui vient d'être** présenté, preuve que la gestion des risques est bien un processus itératif.

Dans la mise en œuvre des mesures de maîtrise des risques, des essais d'aptitude à l'utilisation selon l'IEC 62366-1 « peuvent se révéler nécessaires afin de vérifier l'efficacité » de certaines de ces mesures. Un **essai d'aptitude à l'utilisation permet** notamment par exemple de vérifier **qu'une information présentée sur la notice d'utilisation est bien comprise**, et donc que le risque est ainsi écarté.

Chapitre III Application de l'ingénierie de l'aptitude à l'utilisation aux dispositifs médicaux

Section I **Quelle est l'utilité de l'aptitude à l'utilisation ?**

Les principes relatifs aux facteurs humains sont appliqués depuis longtemps dans les industries à haut risque telles que l'aérospatiale, le nucléaire, la pétrochimie, l'énergie et les transports afin de minimiser les risques potentiels. De plus en plus, les facteurs humains dans l'industrie des sciences de la vie sont reconnus comme un sujet important. Alors que l'ingénierie des facteurs humains n'était auparavant réservée que pour les dispositifs électro-médicaux dotés d'interface **complexes avec l'utilisateur**, elle a évolué pour devenir une exigence de conception obligatoire pour le développement de la majorité des dispositifs médicaux dans le monde entier²¹. En effet, la majorité des rapports d'incidents liés aux dispositifs médicaux peuvent être attribués principalement à des erreurs d'utilisation. Une plus grande attention portée aux facteurs humains et à la facilité d'utilisation lors du développement d'un dispositif médical pourrait améliorer cette situation²².

C'est pourquoi l'aptitude à l'utilisation selon l'IEC 62366-1 : 2015 se révèle importante, elle est employée pour gérer les risques liés à l'utilisation. En effet, elle traite de l'aspect des erreurs d'utilisation, des erreurs humaines. Elle est un complément essentiel de l'ISO 14971 décrite précédemment qui permet de gérer l'ensemble des risques (en plus des risques d'utilisation).

En effet, le tableau C.2 présenté dans la norme NF EN ISO 14971 : 2019 donne des exemples d'évènements et circonstances qui peuvent nécessiter la mise en place d'une aptitude à l'utilisation²⁰ :

Catégorie générale	Événements et circonstances
aptitude à l'utilisation	<p>Instructions d'utilisation manquantes ou prêtant à confusion</p> <p>Système de surveillance complexe ou prêtant à confusion</p> <p>État du <i>dispositif médical</i> ambigu ou peu clair</p> <p>Présentation des réglages, mesurages ou autres informations ambiguë ou peu claire</p> <p>Représentation erronée des résultats</p> <p>Visibilité, audibilité ou sensation tactile insuffisante</p> <p>Relevé insuffisant de maîtrise des actions ou des informations affichées concernant l'état actuel</p> <p>Modes ou relevé controversés comparativement à l'équipement existant</p> <p>Utilisation par des personnes non compétentes ou non formées</p> <p>Avertissement insuffisant concernant les effets secondaires</p> <p>Avertissement inadapté concernant les <i>dangers</i> liés à la réutilisation de <i>dispositifs médicaux</i> à usage unique</p> <p>Mesurage incorrect et autres aspects métrologiques</p> <p>Incompatibilité avec des consommables, accessoires, autres <i>dispositifs médicaux</i></p> <p>Identification du patient incorrecte</p> <p>Fautes d'inattention, chevauchements et erreurs</p>

Tableau 4 **Exemples d'évènements**
nécessitant la mise en place d'une aptitude à l'utilisation

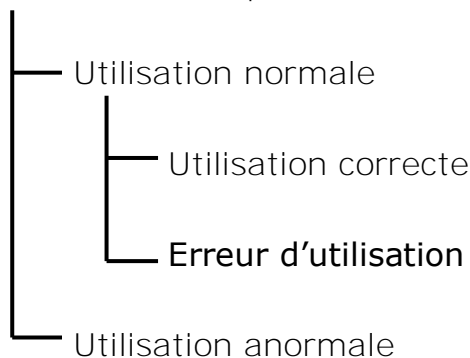
Cette liste non exhaustive, permet de comprendre que l'aptitude à l'utilisation permet d'apporter la justification que les mesures de minimisations des risques liées à l'utilisation sont efficaces si l'aptitude à l'utilisation est validée.

Section II : **Mise en place de l'aptitude à l'utilisation**

A- Utilisation normale du dispositif médical

La norme se concentre **sur les erreurs d'utilisation que peut faire l'utilisateur dans des conditions normales d'utilisation**. Pour comprendre cela, il faut regarder certaines définitions de la norme²³.

Utilisation du dispositif médical



L'utilisation anormale n'est pas étudiée dans la mise en place de l'aptitude à l'utilisation, car c'est un « *acte délibéré, intentionnel ou omission intentionnelle d'un acte qui va à l'encontre ou qui enfreint l'utilisation normale et qui échappe à tout moyen raisonnable supplémentaire de maîtrise par le fabricant du risque lié à l'interface utilisateur* ». En outre, le fabricant ne pourra donc jamais maîtriser un risque qui serait lié à une mauvaise manipulation intentionnelle de l'utilisateur.

C'est pourquoi l'aptitude à l'utilisation se focalise sur une utilisation normale, dans le sens où elle est effectuée « *selon les instructions d'utilisation ou conformément à la pratique généralement acceptée* ». Cela s'entend par le fait que si l'utilisateur fait une erreur, elle n'est pas intentionnelle et peut résulter d'une mauvaise compréhension des instructions, d'une mauvaise utilisation parce que le dispositif est trop difficile à être utilisé... L'utilisation normale peut donc être une utilisation correcte, c'est-à-dire sans erreur d'utilisation, ou une erreur d'utilisation, à

savoir une **action ou absence d'action qui aboutit à un résultat différent** du résultat prévu par le fabricant ou attendu par l'utilisateur.

B- Evaluation formative et sommative

L'aptitude à l'utilisation ne se fait pas qu'une fois le produit terminé sur des participants représentatifs de la population réelle d'utilisation du dispositif médical via une évaluation sommative. Elle se fait depuis le début, à la phase de conception jusqu'à la mise sur le marché. C'est ce qui s'appelle l'évaluation formative.

- L'évaluation formative se fait au fur et à mesure du développement afin d'apporter des modifications le plus rapidement possible quant à un problème rencontré au niveau de l'interface utilisateur (moyen permettant une interaction entre l'utilisateur et le DM).
- L'évaluation sommative constitue l'étape finale, qui va être de tester l'usage du dispositif médical dans des conditions réelles d'utilisation avec des utilisateurs représentatifs de la population.

C- Déroulement de l'aptitude à l'utilisation

De manière générale et synthétique une évaluation sommative se déroule de la manière suivante. En fonction des risques déterminés pouvant avoir un impact sur le bon usage du DM, le fabricant va établir un scénario et préparer ainsi un certain nombre de questions afin de tester les utilisateurs sur leur bonne compréhension du produit via les documents fournis par le fabricant (notice, étiquetage...). Il va aussi planifier la mise en condition **réelle d'utilisation pour mettre en place la simulation d'usage du dispositif médical.**

Une fois que le fabricant a préparé, tout cela **le déroulement d'une** évaluation sommative est le suivant :

- Recrutement des participants pour le test : Les participants doivent être représentatifs de la population qui va être amenée à utiliser le dispositif médical. Le nombre de participants est généralement fixé à **15, car selon l'annexe K de l'ISO 62366, 99% des erreurs sont détectées avec ce nombre.**
- Mise en place du test :
 - o Le test peut se dérouler de la manière suivante : Evaluation des informations fournies par le fabricant via un questionnaire. Pour savoir par exemple si le participant a bien compris les informations données. Puis une évaluation de simulation **d'usage du dispositif médical dans des conditions les plus proches possibles des conditions réelles d'usage.**
- Compilation des résultats : Une fois les tests terminés, le fabricant doit compiler les résultats et via des critères de validation qui lui sont propres (ils ne sont pas déterminés dans la norme) et doit définir si **l'aptitude à l'utilisation est validée pour l'ensemble des risques testés.** Si les résultats sont mauvais, le fabricant devra opérer des modifications permettant de minimiser le risque au maximum, par exemple, opérer les changements dans la notice sur des points qui ont été mal compris par des participants aux tests.

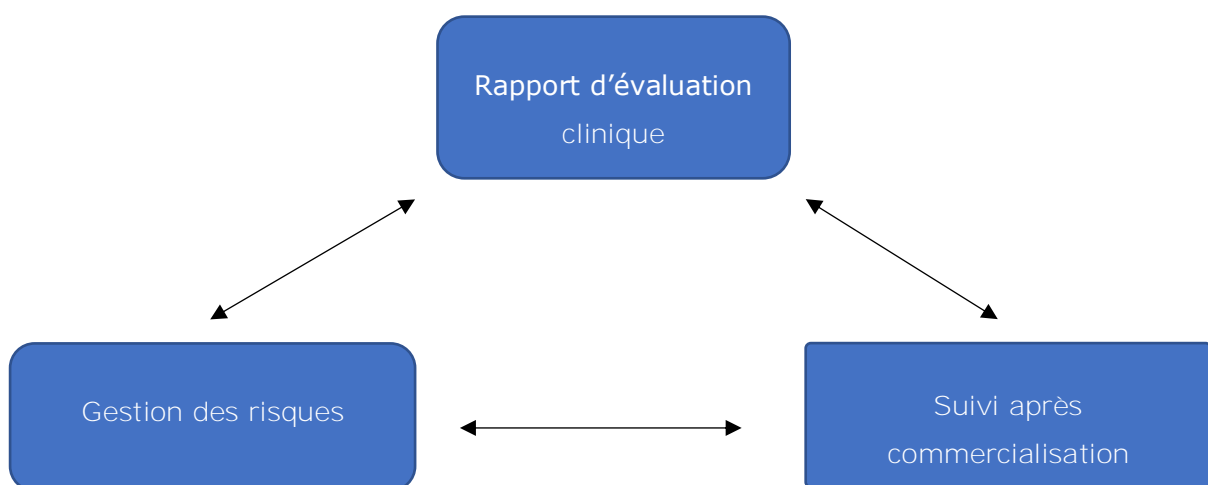
Cependant, avant de pouvoir procéder à ces tests sur le produit fini, il faut avoir fait une partie centrale du dossier technique de marquage CE, le **rapport d'évaluation clinique (REC).**

Chapitre IV : **L'évaluation clinique** des dispositifs médicaux

L'évaluation clinique, présentée sous la forme d'un rapport, le rapport d'évaluation clinique (REC) est un élément essentiel pour l'obtention du marquage CE. Tout dispositif médical vendu en Europe, quelle que soit sa classification, doit avoir un rapport d'évaluation clinique à jour dans son dossier technique.

Ce rapport d'évaluation clinique a pour objectif d'apporter les preuves que le dispositif médical a une utilisation sûre sur le plan clinique, et cela passe par la vérification de la sécurité clinique. Il a également pour but de démontrer que la ou les performances cliniques revendiquées par le fabricant ont un fondement.

Il faut bien comprendre que l'évaluation clinique est une activité continue menée tout au long du cycle de vie de l'appareil. Activité continue et étroitement liée à la gestion des risques et à la surveillance après commercialisation qui ne peuvent être menées de manière séparée. En effet, les activités de gestion des risques doivent identifier les risques qui doivent être traités par le REC et le suivi après commercialisation. En retour, l'évaluation clinique (et le suivi après commercialisation) peut aider à identifier, quantifier et modifier les risques précédemment identifiés.



Les fabricants doivent donc s'assurer que leurs procédures qualité tiennent compte de l'interdépendance de ces trois activités, et que des nouvelles **informations recueillies par l'intermédiaire de la gestion des risques ou du suivi** après commercialisation sont bien introduites dans la mise à jour du REC.

Produire des RECs qui sont donc conformes à la réglementation en vigueur est un grand défi pour nombre de fabricants de dispositifs médicaux compte tenu du fait que comme nous l'avons précisé auparavant, une grande majorité de ces fabricants sont des TPE, PME²⁴.

Nous nous efforcerons donc de présenter dans la suite de cette thèse, les moyens de procéder à une évaluation clinique et les modifications apportées par le nouveau règlement 2017/745.

Troisième partie : **Cadre légal et normatif de l'évaluation clinique** des dispositifs médicaux

Chapitre I : **Généralités sur l'évaluation clinique des dispositifs médicaux**

Il faut tout d'accord comprendre la nuance entre évaluation clinique et investigation. L'évaluation clinique regroupe l'ensemble des activités qui permettent d'évaluer toutes les données cliniques disponibles pour se conformer aux exigences essentielles en matière de performance clinique et de sécurité. L'ensemble des données peuvent être issues de la matériovigilance, des données de la littérature, d'un dispositif médical concurrent équivalent ou d'une ou plusieurs investigations cliniques. L'investigation clinique, désigne un essai effectué chez l'homme afin d'obtenir des données cliniques. C'est l'équivalent de l'étude clinique pour le médicament.

Les données cliniques sont selon l'article premier de la directive 93/42/CEE encore applicable, des « *informations relatives à la sécurité et aux performances obtenues dans le cadre de l'utilisation clinique d'un dispositif* ». Conformément à l'annexe X de la directive, l'obtention de ces données pour effectuer l'évaluation clinique d'un nouveau dispositif médical, peut s'effectuer de deux manières différentes :

- Un recueil de la littérature scientifique pertinente
- Des investigations cliniques.

En d'autres termes, les performances, les effets indésirables et le rapport bénéfice / risque doivent être fondés sur des données cliniques, et cette évaluation clinique peut être basée sur des données de la littérature si l'équivalence avec le DM étudié est démontrée ou se baser sur des investigations cliniques. L'objectif de l'évaluation est de démontrer la

sécurité du dispositif médical concerné, et ses performances pour chaque indication revendiquée par le fabricant.

Cependant, **à l'inverse du médicament, l'équivalent** des études cliniques pour les dispositifs médicaux à savoir les investigations cliniques, ne sont pas obligatoires pour tous les dispositifs médicaux. Cela pourrait expliquer le faible nombre de données cliniques disponibles pour ces derniers.

Mais cela pourrait également s'expliquer par le fait que les industries du dispositif médical qui sont en grande partie des PME, n'ont ni les moyens techniques, ni les moyens financiers de procéder à une investigation clinique complète et coûteuse, et préfèrent alors passer par la voie de la littérature et la recherche de données cliniques en provenance d'un dispositif médical équivalent d'un concurrent.

Nous détaillerons par la suite la manière de procéder à une évaluation clinique par le biais de données cliniques provenant **d'un dispositif équivalent**. **L'utilisation de ces données s'avère être** la solution la plus simple et également la moins coûteuse pour le fabricant pour obtenir des données cliniques. Il convient cependant de noter que **l'investigation clinique** est un passage obligatoire pour tous les DMs de classe III et implantables.

Néanmoins, comme nous avons dit précédemment, la mise en place du **rapport d'évaluation clinique peut s'avérer être une tâche complexe** pour les fabricants de dispositifs médicaux ; car les **résultats de l'évaluation des données cliniques, que cela soit par la voie de l'équivalence ou par la voie de l'investigation clinique**, seront à compiler dans le **rapport d'évaluation clinique** qui doit se conformer à la réglementation en vigueur et en se basant notamment sur le **document d'aide** aux fabricants le MEDDEV 2.7/1 rev 4.

Section I Présentation du Meddev 2.7/1 rev 4

A- Les guides Meddevs

La Commission européenne fournit une **série de documents d'orientation**, des guides, pour aider les parties prenantes, à savoir, les fabricants, les organismes notifiés mais également les autorités compétentes des Etats membres, **à mettre en œuvre les directives** relatives aux dispositifs médicaux. Ce faisant, les guides MEDDEVs permettent de favoriser une approche commune à suivre pour les fabricants et organismes notifiés de la zone économique européenne²⁵.

Les MEDDEV sont élaborés par les autorités chargées de la protection de la santé publique en collaboration avec toutes les parties prenantes (associations industrielles, associations de professionnels de la santé, organismes notifiés et organisations européennes de standardisation). Bien que les lignes directrices ne soient pas juridiquement contraignantes, elles **garantissent l'application des dispositions pertinentes de la directive et sont donc suivies** par les fabricants.

Il existe de nombreux guides, mais pour le cadre de la thèse, nous décrivons le Meddev 2.7/1 rev 4 de juin 2016 qui est le guide de référence pour **l'évaluation et l'investigation clinique**. Nous décrivons également le Meddev 2.12 /1 rev 8 sur la surveillance après la mise sur le marché du dispositif médical qui est un processus continu permettant la mise à jour de **l'évaluation clinique**. Et enfin, nous présenterons les guides Meddev 2.7/4 de décembre 2010 et Meddev 2.7/2 **portant sur l'investigation clinique**.

B- Changements apportés par le Meddev 2.7/1 rev 4

Faisant suite au MEDDEV 2.7/1 rev 3 publié en décembre 2009, la révision 4 du MEDDEV 2.7/1 publiée en juin 2016 fournit des orientations beaucoup plus détaillées et plus claires aux fabricants et organismes notifiés en **matière de processus d'évaluation** clinique. Ces orientations ont été **préparées en prévision du règlement UE 2017/745 qui était à l'époque en phase finale de développement**. Le MEDDEV 2.7/1 rev 4 représente donc **une première étape essentielle vers la mise en conformité de l'évaluation** clinique aux exigences futures, plus strictes, du nouveau règlement en matière de preuves cliniques²⁶.

La révision 4 du document MEDDEV 2.7/1 a permis de clarifier des recommandations qui étaient auparavant vagues et a également introduit de nouvelles recommandations. Les principaux changements sont mis en évidence ci-dessous²⁶ :

- Une nouvelle exigence concernant la délimitation initiale du champ d'application et la préparation du plan d'évaluation clinique, facilite la définition claire des objectifs de l'évaluation clinique et permet de les relier à des critères spécifiques de sécurité, de performance et de bénéfice/risque. L'évaluation clinique est fortement soulignée comme un processus continu qui doit être efficacement planifié et réexaminé tout au long du cycle de vie d'un dispositif médical ;
- Des détails sur la recherche documentaire pour établir et étayer les connaissances actuelles / l'état de la technique et les options de traitement disponibles, ainsi que les risques et les avantages des autres options de traitement disponibles ;
- Les facteurs qui déterminent la validité scientifique des données, y compris les considérations statistiques doivent être plus argumentés par le rédacteur du REC. Des conseils sont fournis sur la manière de garantir la validité scientifique des données à différents stades du processus d'évaluation clinique :

- Méthodes de recherche de la bibliographie
- Evaluation et pondération des données obtenues
- Analyse des données et démonstration de la conformité
- Comme nous le détaillerons après, des exigences strictes pour établir **l'équivalence avec un autre dispositif médical** ;
- Un processus amélioré pour l'évaluation des risques et des bénéfices est décrit avec une liste de considérations clés relatives au risque des dispositifs et à la détermination de preuves cliniques suffisantes ;
- L'importance de la surveillance après commercialisation (SAC) et du suivi clinique après commercialisation (SCAC) est renforcée.

Section II : Organisation **de l'évaluation clinique selon le** Meddev 2.7/1 rev 4

A- **Qui doit procéder à l'évaluation ? :**

Selon le guide, l'évaluation clinique est basée sur une analyse complète des données cliniques disponibles avant et après la commercialisation, pertinentes pour l'objectif visé par le dispositif en question.

La réalisation de l'évaluation clinique est sous la responsabilité du fabricant et doit être menée par une ou plusieurs personne(s) qualifiée(s). Le fabricant doit donc être en mesure de justifier le choix du ou des évaluateurs **en fonction de l'expérience et de la qualification de ces derniers**. En effet, de manière générale, le Meddev stipule que les évaluateurs doivent posséder des connaissances dans les domaines suivants²⁵ :

- **Méthodologie de recherche bibliographique et conception d'enquêtes cliniques, ou biostatistiques**
- **Gestion de l'information avec une expérience basée sur l'utilisation de bases de données telles que Pubmed, Medline.**
- Avoir des connaissances des exigences réglementaires

- Des connaissances en rédaction médicale et d'examen de données cliniques.

Mais les évaluateurs doivent également posséder des connaissances dans le domaine plus particulier du dispositif médical concerné :

- Technologie des appareils et son application
- Traitement et diagnostic des pathologies destinées à être diagnostiquées ou prises en charge par le dispositif médical évalué. Cela passe aussi par la connaissance des alternatives médicales existantes sur le marché, des normes en matière de traitement et de la technologie.

Pour apporter la preuve de ces connaissances, les évaluateurs doivent **notamment disposer d'une formation et d'expérience dans le domaine concerné** :

- Diplôme de l'enseignement supérieur dans le domaine concerné et 5 ans d'expérience professionnelle documentée ou
- 10 ans d'expérience professionnelle documentée si un diplôme supérieur n'est pas une condition préalable à une tâche donnée.

Nous comprenons donc que l'évaluation clinique exige un grand nombre de compétences et de connaissances de la part de l'évaluateur.

B- Comme se déroule l'évaluation clinique ?

La réalisation de l'évaluation clinique se fait en cinq étapes distinctes²⁷.

- Etape 0 : Définir le champ d'application, planifier l'évaluation clinique
Avant d'entreprendre une évaluation clinique, le fabricant doit en définir la portée, sur la base des exigences essentielles qui doivent être abordées d'un point de vue clinique et la nature du dispositif médical. Le champ d'application sert de base pour les étapes suivantes, y compris

l'identification des données pertinentes. Le fabricant établit une **description de l'appareil évalué et un plan d'évaluation clinique**. L'annexe 3 du Meddev 2.7/1 rev 4 détaille les informations à fournir.

– Etape 1 : Identification des données pertinentes :

Le fabricant doit identifier l'ensemble des données disponibles. Il y a les données déjà générées ou détenues par le fabricant du dispositif médical, à savoir les investigations cliniques (si elles ont été faites), les données de matériovigilance (si le dispositif médical a déjà été commercialisé) telles que des données de surveillance, retours d'informations. Et enfin, il y a aussi les données issues de la littérature qui sont obtenues via la recherche documentaire.

La recherche documentaire est une étape très importante dans la mise **en place d'un rapport d'évaluation clinique**. Elle est utilisée pour identifier les données non détenues par le fabricant qui sont nécessaires à l'évaluation clinique.

La recherche documentaire permet d'identifier les sources potentielles de données cliniques à établir :

- Les données cliniques pertinentes pour le dispositif médical évalué, qui sont des données qui se rapportent soit au dispositif en cours d'évaluation ou à l'appareil équivalent (si l'équivalence est revendiquée).
- Les connaissances actuelles / **état de l'art du domaine concerné**. Cela comprend les normes et les documents d'orientation applicables, les guides, les données relatives à l'évaluation comparative d'autres dispositifs... Ces données sont généralement nécessaires pour décrire le contexte clinique et identifier les connaissances actuelles/l'état de l'art dans le domaine médical correspondant. Identifier les dangers cliniques potentiels (y compris les dangers dus aux substances et technologies, aux procédures de fabrication et aux profils d'impuretés).

Le guide précise par ailleurs que pour le cadre de la recherche bibliographique, les aspects suivants doivent être pris en compte :

- La stratégie de recherche doit être approfondie et objective, c'est-à-dire qu'elle doit identifier toutes les données favorables et défavorables au dispositif médical concerné. **L'annexe A5 du guide précise la façon de procéder au protocole de recherche et d'analyse de la littérature.**
- Le fabricant devra effectuer plusieurs recherches avec des critères de recherche ou des objectifs différents **afin d'obtenir** les données nécessaires. **L'annexe A4 du guide présente les sources** pour effectuer la recherche de la littérature, Medline et Pubmed étant les moteurs de recherche à privilégier.
- Une fois que les recherches ont été effectuées, il convient de vérifier l'adéquation des recherches et un rapport de recherche documentaire doit être établi pour présenter les détails de l'exécution, tous les écarts par rapport au protocole de recherche documentaire, et les résultats de la recherche.
- Il est important que la recherche documentaire soit effectuée de telle manière, que les méthodes puissent être évaluées de façon critique **par l'organisme notifié**, que les résultats puissent être vérifiés et que la recherche puisse être reproduite si nécessaire.

Ces étapes, bien que longues à réaliser pour le fabricant, sont très importantes car le guide précise bien que le ou les protocole(s) de recherche documentaire, le ou les rapport(s) de recherche documentaire ainsi que les copies en texte intégral des documents pertinents, font partie des preuves cliniques et, à leur tour, de la documentation technique du dispositif médical.

– Etape 2 : Evaluer l'ensemble des données, en termes de validité scientifique, de pertinence et de pondération

Cette étape permet de déterminer la valeur des données identifiées lors de la 1^{ère} étape. **L'évaluateur doit apprécier la documentation en fonction**

de sa contribution à l'évaluation des performances cliniques et de sécurité, revendiquées par le fabricant pour son dispositif médical. Le Meddev donne des informations pour évaluer la qualité méthodologique **de l'étude et de sa pertinence**. Par exemple, le Meddev propose de mettre en place un plan d'évaluation afin de garantir une évaluation systématique et impartiale des données ; **plan d'évaluation qui doit bien entendu, être documenté dans le rapport d'évaluation clinique**. Pour la pondération des études, **il n'y a pas de méthodologie imposée**. Le **Meddev laisse le choix à l'évaluateur de justifier les critères appropriés** pour faire cette pondération. Par exemple, des données cliniques issues **d'une investigation clinique contrôlée, randomisée, bien conçue et contrôlée**, menée avec le dispositif évalué dans son indication prévue avec des patients représentatifs de la population cible, recevra la notation la plus élevée²⁵.

– Etape 3 : Analyser les données

Analyser les données qui permettent notamment de définir :

- La conformité aux exigences essentielles (sous la directive 93/42/CE) ou des exigences générales adéquates en matière de sécurité et de performance (sous le règlement 2017/745) ;
- **Les informations qui vont figurer sur le matériel d'information (notice, étiquette, documents d'accompagnement...) fourni par le fabricant.**
- **S'il y a des données trop faibles, des lacunes dans le REC, l'annexe A2 du guide détaille les cas où des investigations cliniques doivent être réalisées.**
- **S'il existe toujours des risques résiduels et si ces derniers sont acceptables au regard du rapport bénéfice/risque ou s'ils doivent être traités dans le suivi clinique après commercialisation.**

– Etape 4 : Le rapport d'évaluation clinique

Le Meddev donne en annexe 9 un exemple de trame de rapport d'évaluation clinique qui peut être utilisé afin de présenter les résultats obtenus dans les étapes 0,1,2 et 3 pour présenter les données sous forme du rapport d'évaluation clinique qui sera par la suite audité par l'organisme notifié. La conclusion de ce rapport d'évaluation clinique devra bien entendu montrer l'adéquation entre les données cliniques apportées et les performances cliniques, techniques et de sécurité revendiquées par le fabricant pour les indications concernées.

Pour toutes les étapes présentées ci-dessus, le guide précise **qu'elles sont** itératives. En effet, la phase d'évaluation et d'analyse peut mettre au jour de nouvelles informations et soulever de nouvelles questions, avec la nécessité d'élargir le champ de l'évaluation, d'affiner le plan d'évaluation clinique, et de récupérer, d'évaluer et d'analyser des données supplémentaires²⁷.

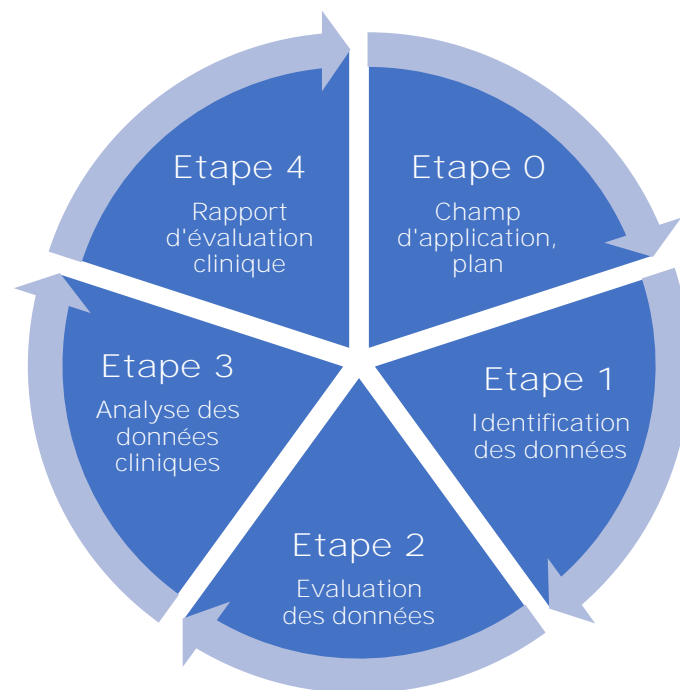


Figure 5 : **Etapes d'une évaluation clinique**

L'étape centrale de cette évaluation clinique passe par l'obtention de données cliniques tangibles qui peuvent provenir, **comme nous l'avons vu**, d'un recueil de la littérature scientifique pertinente ou de la mise en place d'une investigation clinique.

Chapitre III : La voie de la littérature et la notion **d'équivalence**

Section I : **L'obtention de données via la littérature**

En Europe, hormis les dispositifs médicaux de classe III et les dispositifs médicaux implantables, **il n'est pas systématiquement nécessaire de** procéder à une investigation clinique, pour obtenir des données cliniques nécessaires **à l'obtention du** marquage CE. **Comme nous l'avons vu**, l'étape 1 permet parfois au fabricant, **via la recherche bibliographique, d'obtenir** des données cliniques probantes sur un ou plusieurs dispositifs médicaux équivalents à son dispositif médical. Ces données cliniques se présentent **sous la forme de résultats d'une investigation clinique**, qui sont publiées **dans une revue accessible qu'elle soit gratuite ou non, à l'instar des études** cliniques pour les médicaments. Comme décrit précédemment, le fabricant devra ensuite évaluer les données en matière de validité et de pertinence scientifique et procéder à une pondération de ces dernières pour savoir si elles sont utilisables ou non.

Si ces données sont utilisables, le fabricant pourra donc les utiliser afin **d'apporter** la preuve que son propre dispositif satisfait bien aux exigences requises dans le cadre de ses revendications de performances cliniques et de sécurité sans avoir à mener une investigation clinique. Ceci, présente un avantage financier certain dans un milieu qui est essentiellement composé de PME et de TPE. Cependant, il convient surtout **de bien s'assurer que les** données disponibles sont sur un dispositif médical équivalent. **Car c'est un**

point central qui peut être remis en cause par l'organisme notifié, et ce faisant, remettre en cause l'intégralité du rapport d'évaluation clinique, puisqu'il s'agirait d'une non-conformité dite majeure.

Section II : **La démonstration de l'équivalence**

La démonstration de l'équivalence se base sur la comparaison de trois caractéristiques entre le dispositif médical du fabricant et le dispositif médical du concurrent pour lequel il y a des données cliniques probantes comme listées en annexe A1 du Meddev 2.7/1 rev 4, à savoir les caractéristiques cliniques, techniques et biologiques²⁵. Le nouveau règlement 2017/745 reprend également **ce concept d'équivalence** et mentionne aussi que le dispositif auquel le fabricant revendique l'équivalence doit partager les mêmes caractéristiques techniques, biologiques et cliniques.

- Caractéristiques cliniques : Le dispositif en question doit :
 - Utiliser pour le même état clinique, y compris, le cas échéant, une gravité et un stade de la maladie similaire, la même indication médicale,
 - Être utilisé pour la même finalité
 - Être utilisé au même endroit dans le corps
 - Être utilisé dans une population similaire, cela peut concerner **l'âge, le sexe, l'anatomie, la physiologie...**
 - Avoir des performances attendues qui ne sont pas différentes, notamment dans le cadre des performances critiques pertinentes telles que l'effet clinique attendu, l'objectif spécifique visé, la durée d'utilisation, etc.

- Caractéristiques techniques : Le dispositif en question doit :
 - Être de conception similaire
 - Être **utilisé dans les mêmes conditions d'utilisation**

- Avoir des spécifications et des propriétés similaires, telles que des propriétés physico-chimiques similaires, viscosité, résistance à la **traction, type et intensité d'énergie nécessaire au fonctionnement... Beaucoup de propriétés possibles compte tenu** de la très grande variété de dispositifs médicaux.
 - Avoir des principes de fonctionnement et exigence de performances similaires.
- Caractéristiques biologiques : Le dispositif en question doit le cas échéant :
- Utiliser les mêmes matériaux ou substances en contact avec les mêmes tissus humains ou fluides corporels.

La démonstration de l'équivalence sera donc faite en remplissant ces trois caractéristiques entre le dispositif médical évalué et le dispositif présumé équivalent. Si une de ces trois **caractéristiques n'est pas remplie**, le **fabricant ne pourra pas revendiquer l'équivalence**. Par exemple, si le dispositif auquel le fabricant compare son propre dispositif a les mêmes caractéristiques techniques et cliniques mais utilise des matériaux différents (critère biologique) sans justification, cela ne suffira pas pour démontrer l'équivalence²⁸.

Il convient cependant de préciser que l'équivalence ne veut pas dire parfaite similitude entre les deux dispositifs concernés. En effet, il y a dans presque tous les cas des différences entre le dispositif évalué et le dispositif présumé équivalent. Ces différences doivent être identifiées, présentées dans le REC et évaluées. Il faut cependant arriver à démontrer que ces différences ne vont pas impacter de manière significative les performances cliniques et la sécurité clinique du dispositif en cours **d'évaluation**.

Par exemple, un dispositif qui permettrait **d'obtenir des résultats similaires** à ceux revendiqués par le fabricant pour son propre dispositif mais par des moyens trop différents, ne pourra être considéré comme équivalent, car trop différent sur le plan des caractéristiques techniques. En outre, nous

serions dans ce cas, dans une différence qui impacte de manière significative les performances du dispositif.

Il revient donc au fabricant de déterminer si l'équivalence lui semble pertinente ou non, et si les différences mineures entre les deux dispositifs sont bien justifiées comme n'ayant pas d'impact sur les performances cliniques et la sécurité clinique du dispositif évalué. De manière générale, le fabricant et les évaluateurs du REC, devront **décider si l'ensemble des données cliniques pertinentes sont suffisantes pour tirer les conclusions quant à la conformité du dispositif médical aux exigences essentielles.** Il faut une conformité entre les données cliniques **vis-à-vis de l'état de l'art**, il faut que ces données couvrent tous les aspects de la destination finale du dispositif évalué²⁵.

Il peut arriver parfois, que les fabricants et ou les évaluateurs considèrent **qu'il existe une ou plusieurs lacunes au niveau des données cliniques disponibles, qui pourraient porter préjudice au rapport d'évaluation clinique.** Ou qu'un organisme notifié, ne considère l'équivalence entre le dispositif médical étudié et le dispositif présumé équivalent, comme valide. Il conviendrait, pour le fabricant, de planifier une investigation clinique afin de résoudre ces problèmes.

Chapitre IV : Les investigations cliniques

Les investigations cliniques sur les dispositifs médicaux sont des enquêtes menées sur des personnes pour aider à vérifier ou à tester la sécurité et/ou les performances des dispositifs médicaux. **L'investigation clinique doit être** obligatoirement menée sur les DM de classe III et les DM implantables. **L'investigation** sur les dispositifs médicaux doit permettre d'évaluer la conformité des caractéristiques et des performances du dispositif dans des conditions normales d'utilisation. Les programmes d'investigation clinique doivent être notifiés à l'autorité compétente de l'État membre dans lequel l'investigation doit être menée. **A ce titre, en France, c'est la réglementation française relative aux recherches biomédicales qui s'applique**^{29,30}. Il

convient également de noter que la norme ISO 14155 «investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains – bonnes pratiques cliniques » traite des bonnes pratiques cliniques en matière de conception, **du déroulement de l’investigation, de son enregistrement et des rapports afin d’évaluer les données de sécurité** et/ou de performances du dispositif médical sur le sujet humain³¹.

Section I Les recherches biomédicales

A- Généralités sur la recherche biomédicale

En France les investigations cliniques à l’instar des essais cliniques doivent se faire en conformité avec la loi sur les recherches biomédicales, du 5 mars 2012 dite Loi Jardé^h modifiée par l’ordonnance du 16 juin 2016ⁱ.

Il existe, selon la **loi Jardé, trois catégories de recherches qui s’appliquent** aux dispositifs médicaux à savoir :

- La catégorie 1 : cette catégorie concerne toutes les recherches mentionnées qui présentent un risque pour le participant, et au 1° de **l’article L.1121-1** du code de la santé publique. Elles nécessitent un **avis du comité de protection des personnes (CPP) ainsi qu’une autorisation de l’ANSM, qui de manière générale se base sur l’avis du CPP.** Le CPP est un comité compétent pour examiner un projet de recherche, qui est désigné aléatoirement via la soumission de dossier **de l’étude sur le site suivant <https://cnriph.sante.gouv.fr/>** par le promoteur de l’étude. **Dans le cadre des DM, cette catégorie correspond à toute investigation clinique visant à déterminer ou à confirmer les performances cliniques revendiquées par le fabricant et, ou, à mettre en évidence les effets indésirables de ce dernier.**

^h LOI n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine. 2012-300 (2012)

ⁱ Ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 relative aux recherches impliquant la personne humaine

- La catégorie 2 : elle concerne les recherches à risques et contraintes minimales comme mentionnées au 2° de l'article L.1121-1 du CSP qui ne requièrent pas l'avis du CPP. Ces recherches portent en outre sur des DM qui sont déjà marqués CE et utilisés dans l'indication mentionnée dans le certificat de marquage CE.
- La catégorie 3 : cela concerne les recherches mentionnées au 3° de l'article L.1121-1 du CSP. Il s'agit des études non interventionnelles (autrefois appelées recherches observationnelles). Ces recherches nécessitent l'avis favorable du CPP mais ne nécessitent pas d'autorisation de l'ANSM.

B- Chiffres sur les études sur les médicaments et dispositifs médicaux

Avec près de 2000 études initiées en 2019, la France est le premier pays européen en nombre d'études lancées sur le médicament et sur les dispositifs médicaux en Europe. En effet, sur l'ensemble des études initiées en Europe, 29% des études sur le médicament et 25,5 % des études sur le dispositif médical ont été initiées en France. Sur l'hexagone, on note une part plus importante d'études interventionnelles portant sur les médicaments mais plus d'études observationnelles pour les dispositifs médicaux comme le montre les graphiques ci-dessous³².

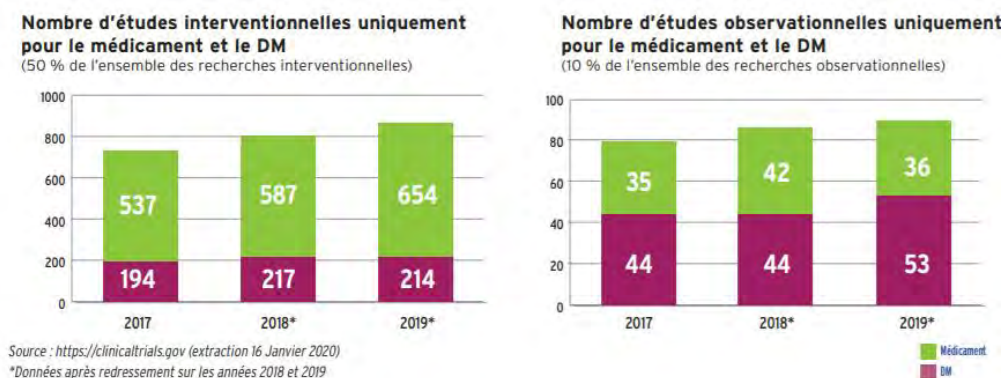


Figure 6 : Etudes sur les médicaments et les DM

C- La difficile mise en œuvre de l'investigation clinique

Un dispositif médical ne fonctionne pas de la même façon qu'un médicament. **A titre d'exemple, si une molécule est modifiée même légèrement** au sein de sa structure moléculaire, les hypothèses, posées par le clinicien sur un effet clinique attendu peuvent ne plus être confirmées. En revanche, les dispositifs, du fait de leur nature, évoluent progressivement. Par exemple, pour un dispositif d'assistance ventriculaire, si une nouvelle valve est incorporée, il est probable que les résultats ne seront pas affectés négativement, tant que les performances mécaniques et la fiabilité de la nouvelle valve sont adéquates et qu'aucun nouveau problème de sécurité n'a été introduit³³.

En Europe pour les médicaments, les fabricants doivent entreprendre des essais contrôlés randomisés **pour fournir à l'autorité compétente la preuve tangible de l'efficacité et de la sécurité d'un médicament. Cependant, il n'est pas si évident que cela de mettre en place des études** apportant un haut niveau de preuves comme par exemple les essais randomisés en double aveugle pour un dispositif médical³⁴.

A titre d'exemple, il peut être difficile, voire impossible d'effectuer une étude en double aveugle si l'alternative doit être une procédure fictive³⁴. Il **serait impossible d'envisager la mise en place d'un placebo d'une prothèse de hanche.** Or l'absence **de mise en place d'un protocole en aveugle pour le patient** ou l'investigateur pose des questions sur la crédibilité des paramètres subjectifs, ou même des paramètres apparemment objectifs (comme l'hospitalisation) pour lesquels le jugement de l'investigateur joue un rôle **dans les résultats de l'étude**³³.

Il convient aussi de noter **que** l'effet clinique d'un médicament ne dépend pas directement de la compétence du prescripteur. Tant que le dosage reproduit celui utilisé dans un essai clinique et que les caractéristiques du patient correspondent à celles qui définissent la population cible de l'essai, il est raisonnable de présumer que la probabilité que le patient bénéficie

d'un effet similaire à celui observé dans le cadre de l'essai se manifeste en situation réelle³³. Alors que l'efficacité d'un dispositif ne dépend pas seulement du dispositif lui-même, mais aussi de la façon dont il est utilisé. **Par exemple, dans le cadre d'un dispositif médical nécessitant une chirurgie** pour être placé, le résultat clinique peut dépendre de la compétence ou de l'expérience du chirurgien³⁴. Cela explique, que les dispositifs médicaux **posent des défis particuliers en matière de conception d'investigation clinique³³, et les méthodologistes devront faire preuve d'une certaine** « créativité » dans la mise en place des investigations cliniques pour garantir un bon niveau de preuve des résultats obtenus³⁵.

Section II Investigation clinique selon la norme ISO 14155

Afin d'aider le fabricant à établir une bonne investigation clinique, l'ISO 14155 apporte des informations importantes notamment dans la description **du plan d'investigation clinique**, permettant de se faire une bonne idée du déroulement de cette dernière²⁹.

Les exigences de la norme EN ISO 14155 sont comparables à celles de la Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain - Guide des bonnes pratiques cliniques (ICH-GCP) pour les essais cliniques avec des médicaments³⁶. Il est utile de savoir qui dirige la création et la conduite de l'essai et pourquoi ils le font²⁹ :

- Le promoteur, qui est responsable de l'organisation **de l'investigation clinique**, et qui finance le projet.
- **L'investigateur, ou les investigateurs dans le cadre d'une étude multicentrique : c'est généralement un médecin, qui va être responsable du bon déroulement de l'investigation clinique.**

- Parfois, le fabricant pourra engager une société de recherche contractuelle pour aider à la mise en place de l'organisation et au bon déroulement de cette dernière.

A- Le plan d'investigation clinique (PIC) :

Il est important pour le fabricant **d'avoir une idée claire des bases, des objectifs, de la méthodologie à suivre et de la bonne conduite et enregistrement de l'investigation clinique. A ce titre, le plan d'investigation clinique comme décrit dans la norme ISO 14155 : 2011 permet d'apporter de nombreuses réponses au fabricant. C'est un document juridique qui agit comme un contrat avec le groupe de recherche associé au fabricant, contenant également la période de l'investigation clinique acceptée et les frais qui vont être impliqués dans cette dernière²⁹.**

L'évaluation clinique doit donc être réalisée conformément au PIC, et le PIC est un document utilisable pour l'ensemble des personnes impliquées dans l'investigation clinique, qui est décrit en détail dans l'annexe A de l'ISO 14155. Le plan d'investigation clinique s'organise de la manière suivante³⁷ :

- Informations administratives générales :
 - **Le titre de l'investigation, le numéro de référence, la version, la date**
- Informations sur le promoteur :
 - Nom et adresse
- **Informations sur le ou les investigateurs et le site d'investigation**
 - Nom(s), adresse(s), fonction(s)
- **Synopsis de l'investigation clinique**
 - Un résumé qui contient les informations essentielles, comme **par exemple les critères d'inclusion, d'exclusion, le nombre de participants, la durée de l'étude, le suivi, le ou les objectifs, les critères de jugement**
- Présentation du dispositif médical concerné

- Description sommaire, nom, modèle du dispositif, accessoires, population cible, résumé de la formation nécessaire pour usage **le cas échéant...**
- **Justification de la conception de l'investigation clinique**
- Descriptions des risques et bénéfices du dispositif et de l'investigation
 - Avantages cliniques et effets indésirables attendus
 - Risques résiduels et risques associés à la participation à **l'investigation clinique**
 - Justification du rapport bénéfice / risque
- Plan de surveillance
 - Description du plan de surveillance à suivre
- Méthodologie statistique
 - Présentation de la conception et de la méthodologie statistique et analytique définie
- Gestion des données
 - Montrer comment sont gérées les données, aussi bien sur le plan de la vérification, validation, que de la conservation.
- **Écarts par rapport au plan d'investigation clinique**
 - **Attester d'une déclaration que l'évaluateur ne peut s'écarter** du plan
 - Montrer les actions correctives et préventives pour éviter un **écartement du plan de la part de l'évaluateur**
- Déclaration de conformité et principes éthiques
 - **L'investigation doit être menée conformément aux principes éthiques en vigueur pour les investigations sur la personne humaine comme présentés dans la déclaration d'Helsinki**
 - **Y compris dans le cadre d'essai sur des populations vulnérables**
- **Processus d'obtention du consentement éclairé**
 - **Il doit être fait état du processus d'obtention du consentement éclairé**
- Effets indésirables, événements indésirables et défauts du DM

- Il faut présenter ici ce qui pourrait être ou conduire à un évènement indésirable, ou effets indésirables du dispositif
- Il faut également tenir compte du degré de sévérité de **l'évènement indésirable**. Par exemple, grave s'il a mis en jeu la vie du patient
- **Il faut montrer le processus de signalement de l'évènement, son traitement, sa résolution, et l'évaluation de sa gravité.**
- Lister les évènements indésirables pouvant se produire
- Informations relatives aux coordonnées des personnes à **contacter en cas d'urgence**
- **Arrêt prématuré ou suspension de l'investigation**
 - **Donner les critères à l'origine d'un arrêt ou d'une suspension**
 - Spécifier les exigences de suivi des sujets
- **Politique en matière de publication**
 - Préciser si les **résultats feront l'objet d'une publication ou non**

Nous avons ainsi présenté **l'obtention de données cliniques par deux voies, à savoir la voie de la littérature et par la mise en place d'investigations cliniques**. Mais **l'évaluation clinique ne se fait pas qu'en vue d'obtenir le marquage CE afin de commercialiser un dispositif médical**. Elle se fait, comme nous l'avons déjà soulignée, tout au long du cycle de vie du **dispositif**. **L'évaluation clinique d'un dispositif sur le marché** est donc très importante et le recueil de données passe par le suivi après commercialisation.

Chapitre V La surveillance après commercialisation (SAC)

La surveillance après commercialisation ou Post market surveillance (PMS) en anglais, est un ensemble de processus et d'activités utilisés pour surveiller les performances d'un dispositif médical. Ces activités sont conçues pour générer des informations concernant l'utilisation du dispositif afin d'identifier rapidement les problèmes de conception et/ou d'utilisation

du dispositif et de caractériser avec précision le comportement du dispositif dans le monde réel et les résultats cliniques.

La directive 93/42/CE stipule que le fabricant doit « *mettre en place et de tenir à jour une procédure systématique d'examen des données acquises sur le dispositif* ». **Il a pour obligation d'informer les autorités compétentes** des incidents qui peuvent survenir, à savoir :

- « *Tout dysfonctionnement ou toute altération des caractéristiques et/ou des performances d'un dispositif ainsi que toute inadéquation dans l'étiquetage ou dans la notice d'instructions susceptibles d'entraîner ou d'avoir entraîné la mort ou une dégradation grave de l'état de santé d'un patient ou d'un utilisateur* »
- « *Toute raison d'ordre technique ou médical liée aux caractéristiques ou aux performances d'un dispositif et ayant entraîné le rappel systématique par le fabricant des dispositifs appartenant au même type* »

Cette surveillance va au-delà du simple traitement des signalements de **matéiovigilance ou des réclamations**. Il s'agit notamment d'obtenir des données cliniques de sécurité mais également de performances du dispositif médical³⁰.

Afin de répondre à cette exigence du règlement, le fabricant doit donc mettre en place la surveillance après commercialisation de son produit. Et, cette surveillance peut être menée de différentes façons :

- Des enquêtes auprès des patients et des utilisateurs, clients
- Réclamations et retours clients
- Vigilance
- Une revue de la littérature,
- Un suivi clinique après commercialisation (SCAC).

Le SAC peut donc être réactif, c'est-à-dire qu'il réagit après un événement. Il en existe de nombreux types, allant des plaintes à celles qui impliquent

des blessures graves ou, dans un cas extrême, lorsqu'une blessure grave ou un décès est survenu, ce que l'on appelle la matériovigilance. Ces activités peuvent être considérées comme passives car il s'agit essentiellement d'activités de collecte de données. D'un autre côté, le SAC peut être proactif, c'est-à-dire qu'il s'agit d'efforts visant à anticiper et à réduire les événements avant qu'ils ne se produisent. Il en existe de nombreux types, tels que les enquêtes auprès des utilisateurs, les études de registre clinique parrainées par les fabricants, les études SCAC. Dans les activités SAC proactives, les informations sont activement recherchées pour obtenir un aperçu et des données sur les performances réelles du dispositif.

Quelle que soit la méthode définie par le fabricant, les données acquises sur le dispositif depuis sa production pourront être regroupées dans un rapport de suivi clinique post-marché. Ce rapport ne visera pas à remplacer le **rapport d'évaluation clinique, au contraire. Il permettra de le mettre à jour, et d'enrichir le dossier en données cliniques acquises après la mise sur le marché.**

Nous présenterons le suivi clinique après commercialisation de façon plus détaillée **car c'est un point important de recueil actif de données cliniques** après la mise sur le marché par le fabricant, qui peut se mettre en place pour certains dispositifs médicaux. Il convient de préciser que la décision **d'un fabricant de ne pas appliquer un rapport de SCAC doit être dûment justifiée.**

Section I Suivi clinique après commercialisation (SCAC)

La mise en place d'un suivi clinique après commercialisation devra toujours être envisagée par le fabricant **dans le cadre d'un dispositif médical où l'évaluation de la sécurité et des performances à long terme est critique. C'est pourquoi le SCAC peut être tout particulièrement intéressant pour les dispositifs médicaux implantables par exemple.** En effet, leurs performances et la sécurité de ces derniers pouvant évoluer en fonction du recul de **l'implantation, cela permettra au fabricant d'avoir des données cliniques de**

performances et de sécurité sur le long terme. Permettant ainsi de répondre à des questions qui pourraient se poser lors de la mise à jour du dossier³⁰.

Mais ce rapport peut également être mené pour d'autres raisons, par exemple :

- Si le fabricant souhaite élargir la population cible du dispositif médical.
- Si le DM est innovant
- Si des changements importants sont apportés au DM
- Pour un DM avec un risque élevé, en rapport avec son design ou ses matériaux
- **S'il existe un risque important** dû à la localisation anatomique
- Pour un dispositif ciblant des populations à risque : Personnes âgées, population pédiatrique
- Si des sous-populations non étudiées sont susceptibles de présenter un rapport bénéfice/risque différent
- Pour avoir plus de données sur des risques déjà identifiés dans la littérature ou **via d'autres sources telles que les données cliniques d'un dispositif médical équivalent**
- **S'il existe des interactions avérées avec d'autres produits.**

Il faut par ailleurs noter que le suivi clinique après commercialisation ne **s'avère pas être nécessaire dans le cadre où il y aurait des données de sécurité et de performances à long terme déjà connues dans le cadre de l'utilisation du dispositif.** Pour réaliser un SCAC, le fabricant peut se baser sur le guide du Meddev 2.12.2 rev2 sur les études de suivi clinique après commercialisation³⁸. L'étude de SCAC doit être conçue pour répondre à l'objectif ou aux objectifs de l'étude. La conception peut varier en fonction du ou des objectifs, de la question de recherche de l'hypothèse de l'étude et des paramètres, et doit être scientifiquement fondée pour permettre de tirer des conclusions valables³⁹. Il revient donc au fabricant de déterminer la méthodologie pour son étude de SCAC, le Meddev 2.12.2 rev2 énonce par exemple la possibilité de faire :

- Le suivi prolongé des patients inscrits dans les enquêtes de pré-commercialisation ;
- Une nouvelle investigation clinique ;
- Un examen des données provenant d'un registre de dispositifs ;
- Un examen des données rétrospectives pertinentes provenant de patients précédemment exposés au dispositif.

Les données et les conclusions de l'étude SCAC seront utilisées pour fournir des preuves cliniques pour le processus d'évaluation clinique du dispositif médical. Il peut en résulter la nécessité de réévaluer si le dispositif continue à être conforme aux exigences essentielles. Cette évaluation peut déboucher sur des actions correctives ou préventives, par exemple des modifications de l'étiquetage et des instructions d'utilisation, des modifications des processus de fabrication, des modifications de la conception du dispositif ou des notifications de santé publique³⁹

Quatrième partie : Les changements apportés par le règlement 2017/745 **en rapport avec l'évaluation clinique**

Pour satisfaire aux exigences essentielles, appelées exigences générales en matière de sécurité et de performance dans le RDM et présentées en annexe I de ce dernier, un fabricant doit mettre en place des données cliniques. **Comme nous avons pu le voir, ces données cliniques peuvent provenir d'une investigation clinique sur le dispositif médical évalué ou d'un dispositif équivalent au dispositif médical en cours d'évaluation.**

Chapitre I : Modifications des règles de **l'évaluation clinique**

Section I Modifications en matière de classification

Le RDM ne change pas le principe de la classification des dispositifs médicaux via les différentes catégories de classes : I, IIa, IIb et III. Cependant, les règles de ces classifications et les exigences de conformité **ont été révisées. Aussi, cela introduit des changements qui peuvent s'avérer** être très importants pour le fabricant. En effet, le passage d'une classe à une classe à risque plus élevé a un impact important sur le processus de marquage CE, car il peut modifier la procédure d'évaluation de la conformité. Par exemple, si un dispositif passe de la classe IIb à la classe III, les investigations cliniques, qui sont facultatives pour la classe IIb, deviennent obligatoires, et le fabricant a un choix plus limité de voies d'évaluation de la conformité²⁸.

Il convient donc pour ces fabricants, mais également ceux dont le REC a **déjà été approuvé, de revoir leurs procédures pour s'assurer qu'il n'y aura** pas de mauvaises surprises en cas de révision de leur dossier technique par leur organisme notifié⁴⁰.

Section II Equivalence

Avec le règlement 2017/745, pour la première fois, les facteurs cliniques, techniques et biologiques, déjà présentés via le Meddev 2.7/1 rev4 qui doivent être pris en compte pour démontrer l'équivalence, ont été introduits dans le droit européen¹³. Bien que reprenant donc les trois caractéristiques (cliniques, techniques et biologiques) nécessaires à la **preuve d'équivalence** avec un dispositif médical équivalent, le RDM précise que les considérations d'équivalence doivent être basées sur une justification scientifique appropriée. Par conséquent, le fabricant doit rassembler des preuves suffisantes sur l'autre dispositif pour chaque caractéristique déclarée équivalente²⁸.

En effet, le règlement stipule **à l'annexe XIV section 3** « *Les questions d'équivalence s'appuient sur une justification scientifique appropriée. Il est démontré clairement que les fabricants ont un accès suffisant aux données relatives aux dispositifs qu'ils considèrent comme équivalents pour justifier leurs allégations d'équivalence* ». **Prouver une équivalence sans l'accord du fabricant concurrent** sera donc un grand défi. Cela aura des conséquences sur l'évaluation clinique, car il faudra davantage de données cliniques pour démontrer l'équivalence. Par exemple, un fabricant d'un nouveau filtre de veine cave inférieure souhaite comparer son dispositif à un autre filtre de veine cave inférieure disponible sur le marché, et il n'y a pas de modifications substantielles. Le fabricant doit prouver, entre autres, que les dispositifs ont la même conception (par exemple, une forme conique), la même indication d'utilisation (par exemple, contre-indication à court terme de l'anticoagulation) et sont fabriqués avec le même matériau. Néanmoins, pour ce faire, le fabricant du nouveau filtre de la veine cave inférieure ne sera pas en mesure de démontrer l'équivalence, de manière pertinente, sans avoir pleinement accès à la documentation technique du dispositif déjà marqué CE²⁸.

Permettre à un autre fabricant d'accéder à la documentation technique sera une étape très difficile pour les fabricants, surtout dans un environnement concurrentiel comme celui du dispositif médical. On peut donc supposer qu'il pourrait être impossible pour les fabricants de parvenir à un accord dans certains cas, notamment par volonté de limiter la concurrence de la part de certains fabricants. En conséquence, la capacité de démontrer l'équivalence serait alors impossible. Cela pourrait également entraîner un resserrement du marché de certains dispositifs ; sans recours à l'équivalence, il est possible que moins de fabricants lancent des dispositifs pour lesquels des dispositifs équivalents existent sur le marché^{28,41}. En outre, il sera alors plus **difficile pour les fabricants de se passer de la mise en place d'une investigation clinique afin d'obtenir des données cliniques probantes et** matière de performances cliniques et de sécurité sur le dispositif médical concerné.

Section III Investigation clinique

Sur le plan de l'investigation clinique il n'y a pas de changements importants à noter dans le règlement 2017/745 par rapport à la norme ISO 14155 : 2011. Il convient cependant de souligner que cette norme a été modifiée et sera bientôt remplacée par la norme ISO/DIS 14155¹⁵.

Enfin, le **règlement stipule à l'article 61, que les investigations cliniques sont** obligatoires pour tous les dispositifs implantables et les dispositifs de classe III. **Bien que l'investigation clinique ne** soit pas obligatoire pour les **dispositifs de classe I, IIa et IIb, le recours à la démonstration d'équivalence** avec un autre dispositif médical étant rendu plus compliqué comme précisé **précédemment, le nombre d'investigations cliniques menées dans l'UE** devraient augmenter significativement avec la mise en place du RDM.

Section IV Suivi après commercialisation

Le RDM renforce les exigences en matière de surveillance après commercialisation³⁸.

L'annexe III du règlement 2017/745 précise la documentation technique que doit mettre en place le fabricant dans le cadre du suivi après commercialisation via le plan de surveillance après commercialisation.

Le fabricant doit mettre en place un rapport de surveillance post-marché. Ce rapport doit présenter, selon le RDM, les actions qui permettent la collecte **d'informations après la commercialisation du dispositif mises en place** par le fabricant, informations diverses qui peuvent être:

- *« Les informations concernant les incidents graves, et les mesures correctives de sécurité,*
- *Les informations concernant les incidents qui ne sont pas des incidents graves et les données relatives aux éventuels effets secondaires indésirables*
- *Les informations provenant du rapport de tendances*
- *Les publications, bases de données et/ou registres techniques ou spécialisés*
- *Les informations fournies par les utilisateurs, les distributeurs et les importateurs, y compris les retours d'informations et de réclamations*
- *Les informations publiques concernant des dispositifs médicaux similaires. »*

Par ailleurs, **à l'instar de la directive 93/42/CE, le rapport de PMCF doit** confirmer les performances et la sécurité clinique du dispositif médical. Cependant, le RDM renforce ici certains points comme par exemple **l'identification de tout mésusage du dispositif médical** pour vérifier **l'adéquation entre l'indication du dispositif et son usage réel**³⁸.

Chapitre II Le besoin de transparence

Section I : Le résumé des caractéristiques de sécurité et des performances cliniques

Nouvelle exigence du règlement (UE) 2017/745 présentée dans l'article 32, le résumé des caractéristiques de sécurité et des performances devra **s'imposer aux** « *dispositifs médicaux implantables et des dispositifs de classe III, autres que des dispositifs sur mesure ou les dispositifs faisant l'objet d'une investigation* ». Les exigences sont précisées dans un guide du Medical Device Coordination Group (MDCG) qui est un groupe qui fournit des conseils à la Commission européenne et aide la Commission et les Etats membres à mettre en **œuvre** une bonne harmonisation du règlement 2017/745⁴².

Le règlement stipule que le résumé des caractéristiques de sécurité et des performances cliniques devra au moins contenir les éléments suivants :

- **L'identifiant du dispositif** et du fabricant
- **L'indication, contre-indications,** destination du dispositif et les populations cibles
- Description du dispositif, de ses accessoires, et des autres dispositifs destinés à être utilisés en combinaison le cas échéant
- Les autres solutions **disponibles dans l'indication concernée**
- Les normes et spécifications communes appliquées
- **Un résumé de l'évaluation clinique présentant les informations aussi bien négatives que positives** sur les performances cliniques et de sécurité
- **Le profil de l'utilisateur** destiné à utiliser le dispositif
- Informations sur les risques résiduels et autres effets indésirables, précautions, mises en gardes.

Ce résumé est donc destiné à fournir un accès public aux données cliniques **en matière de performances et de sécurité d'un dispositif médical entrant** dans la catégorie citée ci-dessus. Il présentera aussi bien les données

cliniques positives que négatives. Il constituera donc une source **d'informations importantes aussi bien pour les patients que pour les professionnels de santé**, contribuant à améliorer la transparence vis-à-vis **de l'accès à l'information sur des dispositifs plus à risque**³⁹. Ceci marque une étape importante pour la réglementation des dispositifs médicaux en Europe, puisque, cela contribuera à faciliter la prise de décision entre les cliniciens et les patients lors de l'examen des options de traitement¹³. Ces résumés seront consultables sur Eudamed.

Section II : Eudamed

La base de données européennes sur les dispositifs médicaux Eudamed est **mentionnée à l'article 33 du règlement**. Eudamed a entre autres objectifs de « *permettre au public d'être correctement informé des dispositifs mis sur le marché, des certificats correspondants délivrés par les organismes notifiés et des opérateurs économiques concernés* » mais également de « *permettre au public d'être correctement informé des investigations cliniques* ».

Pour cela, certaines données du fabricant publiées sur le site seront publiques. Cela concerne notamment :

- Le résumé des caractéristiques de sécurité et de performances cliniques (comme décrit précédemment)
- Les données sur les investigations cliniques : avec la liste des **investigations dans l'UE et le résumé et rapport de l'investigation**
- Et les informations de surveillance et de vigilance du dispositif médical concerné.

Eudamed permettra donc au grand public d'avoir accès à des données en matière de sécurité et de performances cliniques sur un dispositif médical, ce qui constitue, une grande nouveauté en matière de transparence dans le monde du dispositif médical.

Section III Ethique clinique

Comme mentionné précédemment, les investigations cliniques doivent être menées conformément aux principes éthiques qui ont leur origine dans la Déclaration d'Helsinki. Ces principes ont pour vocation de protéger les droits, la sécurité et le bien-être des sujets humains. Ces principes doivent être appliqués à chaque étape de l'investigation clinique³⁷.

La Déclaration d'Helsinki stipule notamment aux paragraphes 35 et 36, que toute étude qui implique des participants humains doit être enregistrée dans une base de données accessible au public, et que, les résultats, **qu'ils soient** positifs ou négatifs, doivent être rendus publics. La directive 93/42 précisait que les investigations cliniques doivent être effectuées selon la déclaration d'Helsinki, mais prévoyait également certaines exceptions, à savoir la **confidentialité à l'égard des renseignements obtenus dans le cadre de l'exécution de l'investigation. Or, cela était en totale** contradiction avec la divulgation des résultats au grand public. Profitant de cette contradiction réglementaire, aucun Etat **membre n'a dévoilé de détail de l'examen** réglementaire des preuves cliniques probantes relatives aux dispositifs médicaux⁴³.

Le nouveau règlement déclare qu'un accès adéquat à l'information est essentiel pour permettre aux professionnels de santé de prendre les meilleures décisions. **C'est pourquoi, comme nous l'avons déjà souligné,** le fabricant devra rendre publiques les performances cliniques et de sécurité. Bien que limitant cette exigence aux dispositifs médicaux de classe III et implantables⁴³, **nous pouvons d'ores et déjà** considérer que cette exigence constitue une bonne réponse à la nécessité de transparence, à apporter aussi bien aux professionnels de santé, **qu'aux patients,** pour les dispositifs médicaux les plus à risque.

Chapitre III **Le panel d'experts européens**

Le RDM introduit également dans l'article 106, le panel d'experts qui est un **groupe d'experts composés de conseillers nommés par la Commission européenne** sur la base de leur expertise clinique, scientifique ou technique dans un domaine particulier concerné.

Dans le domaine de l'évaluation clinique, ce panel d'experts pourra jouer un rôle très important pour le fabricant. En effet, pour les dispositifs médicaux de classe III et les dispositifs médicaux de classe IIb visés à **l'article 54 du RDM (à savoir les dispositifs actifs de classe IIb destinés à administrer dans l'organisme et/ou à retirer de l'organisme un médicament)**, le fabricant pourra, avant d'effectuer son investigation clinique, consulter ce groupe d'experts afin qu'il puisse examiner la stratégie prévue par le fabricant dans le cadre de son évaluation clinique. En outre, le panel d'experts pourra alors exprimer son avis sur la stratégie du fabricant. Cet avis n'est en aucun cas imposable au fabricant, le panel d'experts n'ayant aucun pouvoir de sanction.

Cela n'est pas sans rappeler les avis scientifiques proposés par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) qui peut fournir aux entreprises de médicaments des conseils sur la manière la plus appropriée d'obtenir des preuves de haute qualité sur les avantages cliniques et les risques des médicaments⁴⁴.

Il convient également de noter que selon le règlement 2017/745, pour les catégories de dispositifs médicaux mentionnées ci-dessus, l'organisme notifié responsable de l'évaluation du dossier sera obligé de faire appel à ce panel pour mettre en place une « procédure d'examen » afin d'évaluer le rapport d'évaluation clinique. Le groupe d'experts décide alors s'il souhaite donner son propre avis sur le rapport d'évaluation clinique dans un délai de 60 jours maximum. Si aucun avis n'est donné, cela veut dire que l'organisme notifié peut poursuivre la certification. Si un avis contraire est donné, par exemple le panel d'experts juge que l'évaluation clinique du

dispositif médical n'est pas conforme aux exigences du nouveau règlement alors que l'ON considère que **si, il n'y a pas d'obligation à suivre l'avis du panel d'experts**. Cependant, cet **avis du panel d'experts** sera disponible sur la future plateforme en ligne d'EUDAMED. Une **autorité compétente d'un Etat membre** aurait alors la possibilité de constater que le dispositif a été **autorisé malgré l'avis défavorable du groupe d'experts, et donc, d'appliquer** des sanctions éventuelles au niveau local. On comprend alors que **l'organisme notifié et le fabricant** ont tout intérêt à prendre en compte les remarques du groupe d'experts.

Conclusion

Depuis les années 90 avec la mise en œuvre de la directive 93/42/CE basée sur la nouvelle approche, la réglementation des dispositifs et notamment **l'évaluation clinique, a fait l'objet d'un examen et d'un perfectionnement** continu permettant une amélioration de la qualité et de la sécurité des dispositifs médicaux mis sur le marché en Europe. Le premier guide MEDDEV 2.7/1 de 2003 sur **l'évaluation clinique des dispositifs médicaux** et la modification de la directive 93/42/CE en 2007 ont ajouté des obligations supplémentaires aux fabricants, et sont des exemples marquants de **l'évolution de** la réglementation.

Cependant les défaillances dans la réglementation ayant été à l'origine du scandale des prothèse mammaires PIP, le législateur a décidé de renforcer les exigences en matière de réglementation des dispositifs médicaux et tout particulièrement pour le cadre **de l'évaluation clinique.**

C'est pourquoi, le 25 mai 2017, le nouveau règlement 2017/745 abrogeant la directive 93/42/CE, est mis en place. Le guide MEDDEV 2.7/1 rev4 de 2016 bien que permettant déjà de définir une approche solide de **l'évaluation clinique, n'était pas obligatoire à mettre en œuvre par les** fabricants. Avec le nouveau règlement qui reprend étroitement les exigences de ce guide, le législateur a ainsi fourni un cadre réglementaire **bien précis et opposable en matière d'évaluation clinique.** Le règlement, **rend la notion d'équivalence entre des dispositifs médicaux plus difficile à** mettre en place, poussant ainsi le fabricant à faire des investigations **cliniques dans le but d'obtenir ses propres données en matière de sécurité** et de performances cliniques.

L'évaluation clinique est une activité permanente menée tout au long du cycle de vie du dispositif. Il ne s'agit pas d'une activité isolée, l'évaluation clinique, la gestion des risques et le suivi après commercialisation sont des activités intrinsèquement liées. En effet, les nouvelles données obtenues

par le suivi après commercialisation doivent alimenter le rapport d'évaluation clinique garantissant que l'évaluation du rapport bénéfice/risque du dispositif reste à jour et acceptable, et que les allégations en matière de sécurité et de performances du dispositif continuent à être cohérentes. **Le processus d'évaluation clinique peut ainsi se présenter de la façon suivante :**

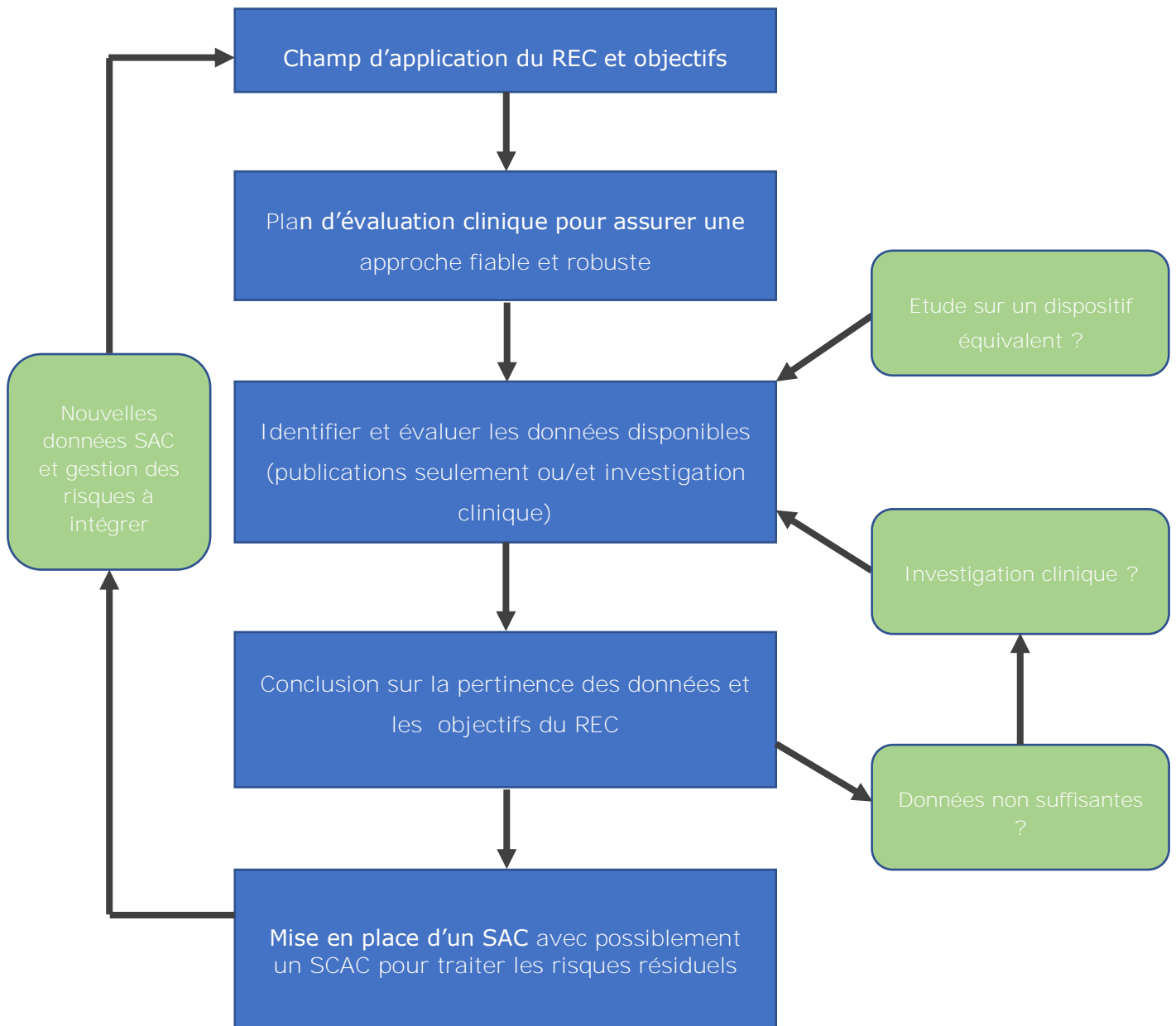


Figure 7 : **Processus d'évaluation clinique**

Enfin, il est important de noter que la nouvelle réglementation impose un nombre important de nouvelles exigences et se révèle être un véritable défi à mettre en application pour les entreprises du secteur. En effet, dans un sondage émis par le SNITEM vis-à-vis des anciens délais de mise en application (avant le report issu de la crise du COVID) **l'impact** réglementaire de la mise en application du nouveau règlement 2017/745 montrait que⁴⁵ :

- 44 % des entreprises constataient le non-respect des délais de certification annoncés par les ON,
- 77 % estimaient que ce retard impactait la mise sur le marché de leur produit,
- **90 % constataient que le niveau d'exigence des organismes notifiés s'était accru,**
- 55 % seulement avaient pu construire un plan stratégique permettant la transition de leurs portefeuilles produits.

Le décalage de un an de la date de mise en vigueur du règlement accordera donc plus temps à de nombreux fabricants pour se préparer et se conformer aux exigences du règlement, **notamment sur le plan de l'évaluation clinique.**

Une fois le dossier complété en accord avec la nouvelle réglementation, il ne restera alors aux **fabricants, qu'à attendre de voir le niveau d'exigence** des organismes notifiés certifiés selon le RDM, qui procéderont à **l'évaluation de leur dossier technique** et plus particulièrement de leur **rapport d'évaluation clinique.**

Bibliographie

1. OMS. **Dispositifs médicaux : comment résoudre l'inadéquation ? Rapport final** du projet dispositifs médicaux prioritaires. (2012).
2. Borowiec, J. W. Clinical research challenges in the era of cardiovascular medical devices. *Kardiochirurgia Torakochirurgia Pol. Pol. J. Cardio-Thorac. Surg.* 13, 236–241 (2016).
3. OMS. Conseil exécutif, 145. (2019). **Standardisation de la nomenclature des dispositifs médicaux : classification, nomenclature et codage internationaux des dispositifs médicaux : rapport du Directeur général.** Organisation mondiale de la Santé (2019).
4. Wilkinson J. The Medical Device Regulation of the European Union Intensifies Focus on Clinical Benefits of Devices. *Medical technology in Europe.* (2019).
5. Cheng, M. *An overview of medical device policy and regulation.* 1–8 <http://documents.worldbank.org/curated/en/568591468337916050/An-overview-of-medical-device-policy-and-regulation> (2007).
6. Drummond, M., Griffin, A. & Tarricone, R. Economic evaluation for devices and drugs--same or different? *Value Health J. Int. Soc. Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 12, 402–404 (2009).
7. Beudet, T. Couty, E. La place des dispositifs médicaux dans la stratégie nationale de santé | Travaux Publiés | Travaux du CESE. <https://www.lecese.fr/travaux-publies/la-place-des-dispositifs-medicaux-dans-la-strategie-nationale-de-sante> (2015).

8. SNITEM. Panorama 2019. *snitem.fr* <https://www.snitem.fr/le-snitem-en-action/les-publications/panorama-2019> (2020).
9. MedTech Europe. The European Medical Technology industry in figures 2019. <https://www.medtecheurope.org/resource-library/the-european-medical-technology-industry-in-figures-2019/>. (2019)
10. **FINANCIÈRE D'UZÈS**. Etude sectorielle Dispositifs Médicaux. <http://www.finuzes.fr/2017/06/etude-sectorielle-dispositifs-medicaux/>. (2017)
11. Gueret, B. LA RECONNAISSANCE MUTUELLE : LA JURISPRUDENCE CASSIS DE DIJON REVIT. http://www.juristes-environnement.com/article_detail.php?id=749. (2012)
12. EUR-Lex - 61978CJ0120 - EN - EUR-Lex. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/ALL/?uri=CELEX%3A61978CJ0120>.
13. Melvin, T. & Torre, M. New medical device regulations: the regulator's view. *Open Rev.* 4, 351–356 (2019).
14. Picaud-Lucet, E. Regulations concerning medical devices : A new legal framework for medical devices of the future?. iGEM Pasteur Paris. (2018)
15. Vasiljeva, K., van Duren, B. H. & Pandit, H. Changing Device Regulations in the European Union: Impact on Research, Innovation and Clinical Practice. *Indian J. Orthop.* 54, 123–129 (2020).
16. BaoQuan, C., ZhenHai, H., EnHui, Z. & GuiRong, W. The Study of Specialized Courses Using the PDCA Cycle. in *Education Management, Education Theory and Education Application* (ed. Wang, Y.) 367–370 (Springer, 2012).

17. Fernandez, A. **Qu'est-ce que la Roue de Deming PDCA.** *Management et Performance, piloter.org* <https://www.piloter.org/qualite/roue-de-deming-PDCA.htm> (2018).
18. ISO - ISO 13485 Dispositifs médicaux. *ISO* <https://www.iso.org/fr/iso-13485-medical-devices.html>.
19. Desprez, T. Comprendre la norme ISO 13485. *Apsalys*. <https://www.apsalys.com/portfolio-item/comprendre-la-norme-iso13485/>. (2015)
20. ISO 14971:2019. *ISO* <https://www.iso.org/cms/render/live/fr/sites/isoorg/contents/data/standard/07/27/72704.html>.
21. Buttron, S. The Importance of Human Factors & Usability Engineering in Medical Devices. *NAMSA* <https://www.namsa.com/european-market/human-factors-usability-engineering-in-medical-devices/> (2017).
22. van der Peijl, J., Klein, J., Grass, C. & Freudenthal, A. Design for risk control: The role of usability engineering in the management of use-related risks. *J. Biomed. Inform.* 45, 795–812 (2012).
23. IEC 62366-1:2015 - Février 2015. <https://www.boutique.afnor.org/norme/cei-62366-12015/dispositifs-medicaux-partie-1-application-de-l-ingenierie-de-l-aptitude-a-l-utilisation-aux-dispositifs-medicaux/article/822788/xs126760>.
24. Egbosimba, D. **L'industrie des dispositifs médicaux : la problématique des rapports d'évaluation clinique.** *Ann. Biol. Clin. (Paris)* 77, 514–516 (2019).

25. Anonymous. Guidance. *Internal Market, Industry, Entrepreneurship and SMEs* - *European Commission* https://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/current-directives/guidance_en (2016).
26. Dills, D. Clinical Evaluation of Medical Devices: The Increasing Responsibilities of Clinical Evaluators. White Paper, 2019. *Cromsource* <https://www.cromsource.com/download/clinical-evaluation-of-medical-devices-the-increasing-responsibilities-of-clinical-evaluators-white-paper-2019-2/>. (2019)
27. European Commission. Clinical evaluation: a guide for manufacturers and notified bodies under directives 93/42 and 90/385. https://ec.europa.eu/docsroom/documents/17522/attachments/1/translation_s/. (2016)
28. Martelli, N. *et al.* New European Regulation for Medical Devices: What Is Changing? *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 42, 1272–1278 (2019).
29. Manita, Deep, A., Vikram, Rana, A. C. & Sharma, P. C. Regulation and Clinical Investigation of Medical Device in the European Union. <https://www.ingentaconnect.com/contentone/ben/acetra/2019/00000006/00000003/art00003#> (2019)
30. ANSM. Essais cliniques portant sur les dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic in vitro - **ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.** [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/Essais-cliniques-portant-sur-les-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/Essais-cliniques-portant-sur-les-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/(offset)/1).

31. Aviesan. **Dispositif médical : marquage CE / aviesan.**
<https://aviesan.fr/aviesan/accueil/menu-header/vademecum-reglementaire/dispositif-medical-marquage-ce>. (2017)
32. AFCROS. Les chiffres clés de la recherche clinique en France. Troisième baromètre AFCROS | | AFCROS. <https://www.afcros.com/les-chiffres-cles-de-la-recherche-clinique-en-france-troisieme-barometre-afcros/>. (2020)
33. Konstam, M. A., Pina, I., Lindenfeld, J. & Packer, M. A device is not a drug. *J. Card. Fail.* 9, 155–157 (2003).
34. Taylor, R. S. & Iglesias, C. P. Assessing the clinical and cost-effectiveness of medical devices and drugs: are they that different? *Value Health J. Int. Soc. Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 12, 404–406 (2009).
35. Mars Stratup Toolkit. Clinical trials: Medical device & drug development | Overview of clinical studies|. *MaRS Startup Toolkit* <https://learn.marsdd.com/article/clinical-trials-medical-device-and-drug-development/>. (2012)
36. Zenner, H. P. & Božić, M. **Clinical Evaluation of Medical Devices in Europe.** in *Personalized Medicine in Healthcare Systems: Legal, Medical and Economic Implications* (eds. Bodiroga-Vukobrat, N., Rukavina, D., Pavelić, K. & Sander, G. G.) 21–32 (Springer International Publishing, 2019).
37. **NF EN ISO 14155 : Norme évaluation des dispositifs médicaux** - Afnor Editions.
<https://www.boutique.afnor.org/norme/nf-en-iso-14155/investigation-clinique-des-dispositifs-medicaux-pour-sujets-humains-bonnes-pratiques-cliniques/article/797224/fa154334>.

- 38 LSI. **LSI vous accompagne sur La surveillance clinique d'un Dispositif Médical.**
La rentrée du DM <https://www.larentreedudm.com/actualite/lisi-vous-accompagne-dans-la-surveillance-clinique-dun-dispositif-medical-apres-commercialisation/>. (2019)
39. European Commission. MDCG 2019-9 :Summary of safety and clinical performance A guide for manufacturers and notified bodies
<https://ec.europa.eu/docsroom/documents/37323>. (2019)
40. Maetrics. CLINICAL EVALUATION OF MEDICAL DEVICES - Maetrics white paper.
<https://maetrics.com/whitepaper/clinical-evaluation-medical-devices/>. (2018)
41. *Promé. G.* **Évaluation clinique des dispositifs médicaux à l'heure du règlement 2017/745.** *Qualitiso* <https://www.qualitiso.com/evaluation-clinique-dispositif-medical/> (2019).
42. European Commission. Register of Commission expert groups and other similar entities.
<https://ec.europa.eu/transparency/regexpert/index.cfm?do=groupDetail.groupDetail&groupID=3565>. (2018)
43. Fraser, A. G. *et al.* The need for transparency of clinical evidence for medical devices in Europe. *The Lancet* 392, 521–530 (2018).
44. Anonymous. Scientific advice and protocol assistance. *European Medicines Agency* <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-advice-protocol-assistance> (2018).
45. SNITEM. Panorama DM. *snitem.fr* <https://www.snitem.fr/dm-et-sante/panorama-dm> (2010).

Serment de Galien

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

- **D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances**

- **D'exercer, dans l'intérêt** de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais **aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité** et du désintéressement ;

- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité

- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état **pour corrompre les mœurs** et favoriser des actes criminels.

- **De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession**

- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens

- De coopérer avec les autres professionnels de santé

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e)

d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

RESUME

L'évaluation clinique n'est pas une nouveauté dans le cadre de l'obtention du marquage CE pour un dispositif médical. Mais au cours des vingt dernières années, les exigences qui l'encadrent se sont considérablement renforcées.

L'évaluation clinique est une activité permanente menée tout au long du cycle de vie du dispositif. Il ne s'agit pas d'une activité isolée, l'évaluation clinique, la gestion des risques et le suivi après commercialisation sont des activités intrinsèquement liées. Il incombe donc au fabricant de mettre en place une évaluation clinique en conformité avec la réglementation en vigueur afin de s'assurer que le rapport bénéfice/risque et que les allégations en matière de sécurité et de performances du dispositif sont acceptables et cohérentes.

DISCIPLINE administrative : Droit Pharmaceutique

MOTS-CLES :

Dispositifs médicaux, évaluation clinique, règlement (UE) 2017/745

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier – Toulouse III
Faculté des sciences pharmaceutiques
35, chemin des maraichers
31062 Toulouse Cedex 9, France

Directeur de thèse : Madame le professeur Florence TABOULET