

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2021

THÈSE 2021/TOU3/2008

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

BOUÉ Carine

**ÉVOLUTION DE LA RÉGLEMENTATION RELATIVE AUX DISPOSITIFS MEDICAUX :
IMPACT SUR L'ÉVALUATION CLINIQUE**

Le 5 mars 2021

Directeur de thèse : Docteur THIVEAUD Dominique

JURY

Président : Professeur CHATELUT Étienne

1^{er} assesseur : Docteur JUILLARD-CONDAT Blandine

2^{ème} assesseur : Docteur CASTEL-MOLIÈRES Marion

3^{ème} assesseur : Docteur MOUTON Yasmine

PERSONNEL ENSEIGNANT

de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1er octobre 2020

Professeurs Émérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
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 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
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
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 Conférence des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	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. BOUAJILA 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
Mme DERA EVE 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 GADEA A.	Pharmacognosie
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. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S.	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 VANSTEELANDT 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
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

M. François-Xavier TOUBLET	Chimie Thérapeutique
----------------------------	----------------------

REMERCIEMENTS

À mes Juges,

À mon directeur de thèse, Dominique THIVEAUD, Docteur en Pharmacie et Président d'Euro-Pharmat,

Merci de m'avoir accordé cet encadrement et surtout merci pour ton aide et ta patience.

À mon Président du Jury, Étienne CHATELUT, Professeur de Pharmacologie, Merci de m'accorder cette présidence, pour vos enseignements, votre transmission et votre personnalité. Je vous remercie aussi pour m'avoir donné l'opportunité de réaliser un stage en Angleterre.

À Blandine JUILLARD-CONDAT, Maître de Conférence en Droit pharmaceutique et Economie de la Santé,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury, de votre présence ce jour et vos enseignements.

À Marion CASTEL-MOLIÈRES, Pharmacien Praticien hospitalier (CHU Toulouse),

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

À Yasmine MOUTON, Pharmacien Manager en Assurance Qualité des Dispositifs Médicaux (Pierre Fabre),

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury, ainsi que pour votre disponibilité et vos conseils professionnels.

À mes collègues,

À Mr CAZES et toute l'équipe de la Pharmacie du Collège,

Ma première expérience en Pharmacie d'officine m'a donné le goût et l'envie de continuer. Merci pour votre accueil et tout ce que j'ai pu apprendre auprès de vous.

À Mr, DRÉAN et toute l'équipe de la Pharmacie de Villebrumier,

Merci pour votre confiance et l'apprentissage que vous m'avez apporté pendant ces expériences.

À mes collègues et amis de chez Sanofi

Quel plaisir d'avoir travaillé dans une bonne ambiance, avec des personnes bienveillantes et d'avoir pu partager un petit peu plus avec vous : un run, un goûter ou une bière !

À Michel VERDEGUER,

Merci pour cette opportunité de VIE qui m'a apporté un enrichissement professionnel non mesurable et une expérience personnelle très intéressante.

À ma famille et mes amis,

À mes parents,

Je ne vous remercierai jamais assez pour votre soutien, votre aide et tout ce que vous m'avez appris. L'éducation que vous m'avez donnée est ma plus grande force. Ma réussite est aussi la vôtre.

À mon frère et sa famille,

Merci Jérôme pour ton exemple, ton soutien et surtout ta présence tout au long de ses années. Avec Pauline et Antoine vous formez une belle et riche famille, merci pour tous ces bons moments passés ensemble.

À ma sœur et sa famille,

Merci Géraldine pour ta présence, ta folie et ta détermination ! J'ai de la chance d'avoir une sœur jumelle comme toi. Et merci à Damien, Lucas et le futur *loulou* qui te complètent à merveille. Votre présence m'est importante.

À Morianne, Charlotte, Julie, Marie et Sophie,

Merci à toutes, vous m'avez apporté beaucoup durant toutes ces années et cela continue toujours.

Nous avons tellement partagé de moments forts que notre amitié est inestimable.

À mes plus anciens amis,

Clément, Florent, Marie, Perrine, Kévin, Jonathan, Damien, Manu...

Vous avez rythmé mon quotidien des bancs de la maternelle à ceux du lycée. Vous êtes toujours là, dans les bons comme les mauvais moments, malgré le peu de fois où l'on peut se voir ; je vous en remercie du fond du cœur.

À mes binômes et amis pharmaciens ;

Anne-Sophie, Clément, Emma, Célia, Aurélien, Johanne, Miléna, Arnaud...

Que cela soit à Toulouse ou à Lyon, j'ai de la chance de vous avoir eu à mes côtés et d'avoir pu partager de si bons moments avec vous. C'est un plaisir de toujours vous côtoyer au fil des années.

À Arnaud, et ses amis ; les Poupous, Sixt&Adri, AnneSo, Cathy, Lulu et son black, Jérôme, Claire, Beubeu, Did, Lele, les St Mich, JC&Helena...

Merci pour votre soutien, tous ces bons moments passés ensemble et votre joie de vivre. La vie ne serait pas aussi belle sans vous.

À mes amis rencontrés en Suède ; Margaux, Sabine, Alice, Thibault, Marcus, Romain, Inès, Olivia, Tristan, Pauline...

J'ai de la chance d'avoir croisé votre chemin et j'espère ne pas le quitter. À très bientôt pour de nouvelles aventures !

TABLE DES MATIERES

Remerciements	5
Table des matières	8
Liste des figures	10
Liste des abréviations	12
Introduction	14
I Etat des lieux de la réglementation des dispositifs médicaux en Europe..	15
I.A Définitions et marché	15
I.B Classification	18
I.C Les acteurs	26
I.C.1 Le fabricant.....	26
I.C.2 L'organisme notifié.....	26
I.C.3 L'autorité compétente	27
I.C.4 La Commission Européenne	27
I.C.5 Les utilisateurs.....	27
I.D Processus de mise sur le marché	27
I.D.1 Processus de développement	28
I.D.2 Statut et classe du dispositif médical.....	28
I.D.3 Marquage CE.....	28
I.D.4 Conception, développement et suivi avant marquage CE.....	30
I.E Les limites de l'ancienne réglementation	30
I.E.1 Contexte environnemental.....	30
I.E.2 Genèse du projet de nouvelle réglementation	33
II La nouvelle réglementation des dispositifs médicaux	36
II.A La période de transition	36
II.B Le calendrier de transition	36
II.C Les grands changements	37
II.C.1 Les définitions.....	38
II.C.2 Exigences de sécurité et de performances.....	40
II.C.3 Nouvelles règles de classification.....	41
II.C.4 La base de données européenne des dispositifs médicaux : EUDAMED	47
II.C.5 Identifiant Unique des Dispositifs (IUD) et traçabilité.....	48
II.C.6 Système de Management de la Qualité (SMQ).....	48

II.C.7	Suivi Clinique Après Commercialisation (SCAC).....	51
II.C.8	L'évaluation clinique	52
III	Analyse croisée de l'évaluation clinique selon les deux approches réglementaires	53
III.A	L'évaluation clinique des dispositifs médicaux selon les directives	54
III.A.1	Rappel du cadre réglementaire.....	54
III.A.2	L'évaluation clinique d'après les directives	56
III.A.3	Conclusion	67
III.B	L'évaluation clinique des dispositifs médicaux selon le nouveau règlement 68	68
III.B.1	Les considérants du règlement.....	68
III.B.2	Les articles de référence.....	71
III.B.3	Annexe XIV, Évaluation clinique	80
III.B.4	Annexe XV, Investigations cliniques	83
IV	Bilan de l'évolution réglementaire relative à l'évaluation clinique des dispositifs médicaux	85
IV.A	Synthèse des cadres réglementaires	85
IV.A.1	Directives	85
IV.A.2	Règlement.....	87
IV.B	Autres textes et outils	87
IV.C	Impacts et risques liés à la mise en application du règlement	91
IV.C.1	Impacts du changement de cadre réglementaire.....	91
IV.C.2	Risques liés au changement de réglementation	93
IV.D	Conclusion	93
V	Annexes	94
V.A	Annexe A	94
V.B	Annexe B	95
V.C	Annexe C	102
VI	Bibliographie	112
VII	Sites internet consultés	115

LISTE DES FIGURES

Figure 1) L'internalisation des entreprises du dispositif médical (Snitem info).....	17
Figure 2) Classification des dispositifs médicaux non invasifs selon la Directive 2007/47/CEE ; règles 1, 2, 3 et 4	20
Figure 3) Classification des dispositifs médicaux invasifs selon la Directive 2007/47/CEE ; règle 5.....	21
Figure 4) Classification des dispositifs médicaux invasifs selon la Directive 2007/47/CEE ; règle 6.....	21
Figure 5) Classification des dispositifs médicaux invasifs selon la Directive 2007/47/CEE ; règle 7	22
Figure 6) Classification des dispositifs médicaux invasifs selon la Directive 2007/47/CEE ; règle 8.....	22
Figure 7) Classification des dispositifs médicaux actifs selon la Directive 2007/47/CEE ; règles 9, 10, 11 et 12	23
Figure 8) Classification des dispositifs médicaux selon la Directive 2007/47/CEE ; règles 13, 14, 15, 16, 17 et 18	23
Figure 9) Exemples de classification de dispositifs médicaux selon marquage CE..	25
Figure 10) Graphisme marquage CE	30
Figure 11) Dates clés d'évolution du cadre réglementaire relatif aux dispositifs médicaux.....	35
Figure 12) Chronologie de transition entre Directives et Règlement.....	37
Figure 13) Classification des dispositifs médicaux non invasifs selon le Règlement 2017/745 ; règles 1, 2, 3 et 4	42
Figure 14) Classification des dispositifs médicaux invasifs selon le Règlement 2017/745 ; règles 4 et 5	43
Figure 15) Classification des dispositifs médicaux invasifs selon le Règlement 2017/745 ; règle 6	43

Figure 16) Classification des dispositifs médicaux invasifs selon le Règlement 2017/745 ; règle 7	44
Figure 17) Classification des dispositifs médicaux invasifs selon le Règlement 2017/745 ; règle 8	44
Figure 18) Classification des dispositifs médicaux invasifs selon le Règlement 2017/745 ; règles 9, 10, 11, 12 et 13	45
Figure 19) Classification des dispositifs médicaux invasifs selon le Règlement 2017/745 ; règles 14, 15, 16, 17, 18 et 19	46
Figure 20) Classification des dispositifs médicaux invasifs selon le Règlement 2017/745 ; règles 20, 21 et 22	46
Figure 21) Principe de la roue de Deming.....	50
Figure 22) Étapes de l'évaluation clinique selon les MEDDEV	64
Figure 23) Caractéristiques clés pour la démonstration d'équivalence entre deux dispositifs médicaux selon les MEDDEV	65
Figure 24) Étapes clés du développement clinique selon la HAS.....	88
Figure 25) Grade des recommandations de preuves scientifiques selon la HAS en 2013	89
Figure 26) Grade des recommandations de preuves scientifiques selon la HAS en 2020	89

LISTE DES ABREVIATIONS

AC	Autorité Compétente
AELE	Association Européenne de Libre-Échange
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
CEE	Communauté Économique Européenne
CSP	Code de la Santé Publique
DM	Dispositif(s) Médical(ux)
DMDIV	Dispositif(s) Médical(ux) de Diagnostic In Vitro
DMI	Dispositif(s) Médical(ux) Implantable(s)
DMIA	Dispositif(s) Médical(ux) Implantable(s) Actif(s)
EUDAMED	European Database on Medical Devices (Base de Données Européenne des Dispositifs Médicaux)
FDA	Food and Drug Administration (Agence Américaine des Aliments et des Médicaments)
GCDM	Groupe de Coordination des autorités nationales en matière de Dispositifs Médicaux
HAS	Haute Autorité de Santé
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IUD	Identifiant Unique des Dispositifs
JOUE	Journal Officiel de l'Union Européenne
ON	Organisme Notifié

PIP	Poly Implants Prothèse
PME	Petites ou Moyennes Entreprises
SCAC	Suivi Clinique Après Commercialisation
SMQ	Système de Management de la Qualité
SNITEM	Syndicat National de l'Industrie des Technologies Médicales
UE	Union Européenne

INTRODUCTION

Les Dispositifs Médicaux (DM) font partie des produits de santé. Nous les utilisons le plus souvent sans même nous rendre compte qu'il s'agit de ce type de produits : ce sont des lits médicalisés, des pansements, des scalpels, des stents, des tensiomètres, des tubulures à perfusion, des aiguilles... Ils regroupent une large et hétérogène catégorie de produits et rentrent dans la stratégie de prise en charge des patients, tout comme les médicaments. Cependant, de par leur mode d'action qui est différent de ces derniers, le cadre réglementaire n'est pas le même. Leur réglementation est née dans les années 1990 et a évolué jusqu'à aujourd'hui. Plusieurs événements concernant notamment les dispositifs implantables ainsi que le développement des nouvelles technologies ont amené à renforcer la réglementation applicable aux dispositifs médicaux.

Au mois de mai 2021, la mise en application du Règlement (UE) 2017/745 fera passer le cadre réglementaire des dispositifs médicaux du format directive à celui du règlement européen directement applicable dans l'ensemble de l'Union Européenne (UE). Cette évolution implique de nombreux changements dans le monde du dispositif médical, c'est l'impact sur leur évaluation clinique qui sera au cœur de ce travail.

L'objectif de ce travail est d'analyser l'impact du changement de cadre réglementaire sur l'évaluation clinique des dispositifs médicaux. Le présent manuscrit s'articule en quatre parties.

La première partie concerne la présentation des dispositifs médicaux et leur environnement pour comprendre le marché dans lequel ils s'inscrivent. La seconde partie présente l'arrivée du règlement et les grands changements qu'il implique. La troisième partie aura pour but de comparer l'évaluation clinique dans l'ancienne réglementation avec celle du nouveau règlement. Enfin, la dernière partie sera une synthèse et critique de l'évolution de l'évaluation clinique des dispositifs médicaux.

I ETAT DES LIEUX DE LA REGLEMENTATION DES DISPOSITIFS MEDICAUX EN EUROPE

Les dispositifs médicaux font partie intégrante de la prise en charge thérapeutique des patients tout comme les traitements médicamenteux, ou le diagnostic clinique. Cependant, ils se différencient des médicaments principalement par leur mode d'action qui n'est pas pharmacologique. Les dispositifs médicaux sont utilisés à tous les niveaux de la prise en charge du patient que ce soit dans la réalisation du diagnostic, lors d'une opération chirurgicale, d'une simple prise en charge hospitalière ou bien dans la rééducation du patient. Cette ubiquité d'utilisation se traduit par l'existence de plus d'un million de types de dispositifs médicaux différents. Aussi, une réglementation adaptée à ce type de produit est nécessaire. Dans l'UE, comme pour les médicaments, les dispositifs médicaux sont encadrés par des textes européens, actuellement des directives. Elles sont transposées en droit national par chaque état membre.

I.A Définitions et marché

Les dispositifs médicaux sont régis par le Code de la Santé Publique (CSP) :

- Cinquième Partie : Produits de santé ;
 - Livre II : dispositifs médicaux, dispositifs médicaux de diagnostic in vitro et autres produits et objets réglementés dans l'intérêt de la santé publique ;
 - Titre Ier : Dispositifs médicaux (Articles L5211-1 à L5214-2).

D'après le CSP, « *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.

Les dispositifs médicaux qui sont conçus pour être implantés en totalité ou en partie dans le corps humain ou placés dans un orifice naturel, et qui dépendent pour leur bon fonctionnement d'une source d'énergie électrique ou de toute source d'énergie autre que celle qui est générée directement par le corps humain ou la pesanteur, sont dénommés dispositifs médicaux implantables actifs ».

La définition suivante fait partie de l'article 1 de la directive 93/42/CEE du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux :

Un dispositif médical est défini comme « *tout instrument, appareil, équipement, matière ou autre article, utilisé seul ou en association, y compris le logiciel nécessaire pour le 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 ».

Ce champ réglementaire s'applique aux dispositifs médicaux et à leurs accessoires considérés comme dispositifs médicaux mais elle ne s'applique pas aux Dispositifs Médicaux de Diagnostic in Vitro (DMDIV), aux dispositifs médicaux implantables actifs et aux médicaments qui sont respectivement régis par les directives 98/79/CE, 90/385/CEE et 65/65/CEE. Les produits cosmétiques, produits sanguins, organes et produits d'origine animale sortent aussi de ce champ d'application.

Le marché des dispositifs médicaux en Europe est extrêmement diversifié et tend à évoluer de plus en plus avec les progrès scientifiques, technologiques et numériques. En comparaison avec le médicament, leur commercialisation est facilitée du fait d'une harmonisation des règles du marché européen, et d'un moindre coût. Les progrès technologiques et la diversité des dispositifs médicaux engendrent une dynamique compétitive dans ce milieu.

En effet, l'environnement des dispositifs médicaux est constitué d'environ 32 000 entreprises en Europe dont 95% sont des Petites ou Moyennes Entreprises (PME), 730 000 employés, et il représente environ 120 milliards d'euros en 2018. L'investissement en recherche et développement est estimé à 8% de cette somme. Les premiers acteurs en Europe sont l'Allemagne, la France et l'Angleterre. Ce marché implique des acteurs tels que de toutes petites start-ups à de grandes multinationales. En 2019, une étude du Syndicat National de l'Industrie des Technologies Médicales (SNITEM) menée en 2017, a conclu que l'export serait le principal facteur de croissance (Figure 1). Les entreprises du dispositif médical visaient alors à conquérir de nouveaux marchés avec globalement de nouveaux produits (1).

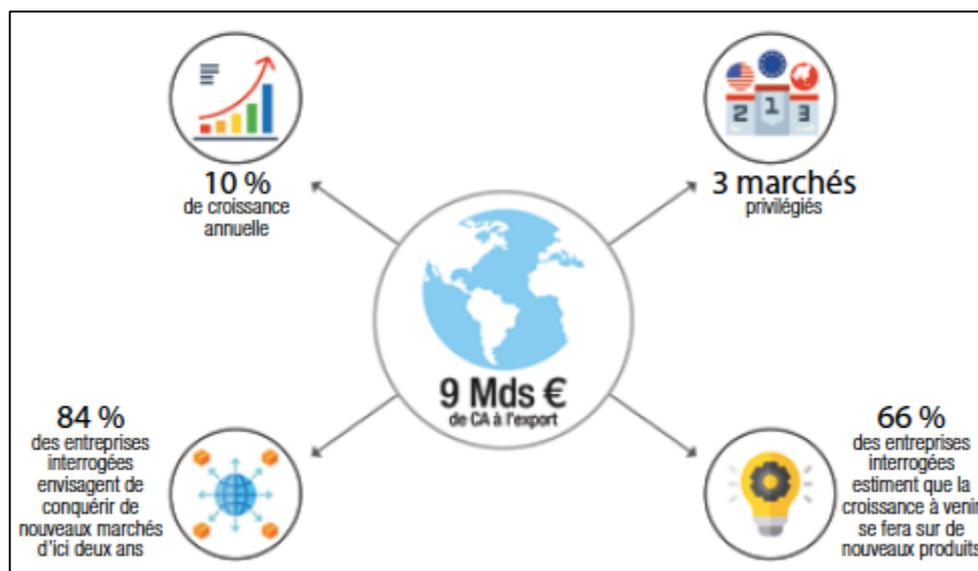


Figure 1) L'internalisation des entreprises du dispositif médical (Snitem info)

Les dispositifs médicaux rassemblent plus de 2 millions de produits disponibles à l'hôpital ou en milieu de soin communautaire. Leur but peut être varié mais il est *in*

fine, d'avoir un bénéfice sur la santé des patients. Pour les patients, les dispositifs médicaux peuvent être utilisés pour leur action thérapeutique mais aussi dans le but d'améliorer leur qualité de vie, d'allonger leur durée de vie, ou afin de les maintenir en vie. Ils améliorent aussi la qualité des soins ainsi que l'efficacité et la durabilité du système de santé. Ce sont des produits issus de l'ingénierie, à forte composante technologique. En Europe en 2015, les dispositifs médicaux représentaient plus de 12 000 demandes de brevets contre 14 000 en 2019. À titre de comparaison, en 2019, le bureau européen des brevets enregistrait environ 7 700 demandes qui concernaient les biotechnologies et 6 800 dans le domaine des médicaments. Aussi, le nombre de brevets accordés parmi ceux déposés ne cesse d'augmenter depuis les 10 dernières années, il a atteint la proportion de 76% (1) (2).

Il s'agit d'un environnement très différent de celui des médicaments en termes de développement, d'innovation et de réglementation. Leur cycle de vie dure environ 18 à 24 mois seulement. Néanmoins, nous verrons que certains dispositifs médicaux vont être employés dans des indications similaires à celles des médicaments.

Les dispositifs médicaux sont donc omniprésents tout autour de nous, là où la santé est présente. Nous les retrouvons chez les patients, dans les établissements de santé, ou encore dans les lieux publics et sous différentes formes telles que les instruments, les matières, les équipements, les implants, les logiciels et bien d'autres. Ils sont de plus en plus connectés et il peut donc être très difficile de les identifier.

I.B Classification

Le type de dispositif médical peut aller d'un simple objet à usage unique comme une compresse ou une sonde vésicale à un objet technologique plus complexe pouvant soit corriger une fonction défaillante comme le stimulateur cardiaque, soit remplacer une partie intégrante du corps humain comme la prothèse de hanche, ou encore permettre un diagnostic comme le scanner ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

La diversité des dispositifs médicaux étant donc importante, avec des destinations très variées, la classification doit permettre de les différencier. Son objectif est d'assigner pour chaque dispositif médical un niveau de risque afin d'affecter un mode de preuve de niveau de complexité proportionnel pour répondre aux exigences

règlementaires. Ainsi, la réglementation actuelle, selon les directives, classe les dispositifs médicaux en fonction du niveau de risque en 4 catégories : de la classe I à la classe III, en passant par les classes IIa et IIb, respectivement du niveau de risque le plus faible au niveau de risque le plus élevé.

Le niveau de risque est défini grâce aux critères suivants :

- La durée d'utilisation : elle sera considérée comme courte lorsque le dispositif médical est utilisé moins de 60 minutes (ex. seringues), intermédiaire s'il est utilisé de 60 minutes à 30 jours (ex. machine de dialyse) et long terme au-delà de 30 jours (ex. stent).
- Le caractère invasif du dispositif médical : il sera dit invasif s'il est utilisé dans le corps via un orifice naturel ; invasif de type chirurgical si une chirurgie est nécessaire à son utilisation et implantable s'il est destiné à rester dans le corps (ex. prothèse de hanche).
- Dispositif médical actif : il s'agit en fait de dispositifs médicaux qui ont besoin d'une source d'énergie pour leur utilisation (ex. IRM).
- Le domaine d'application dans lequel le dispositif médical est utilisé : le système nerveux central (encéphale, moelle épinière, méninges) et le système circulatoire central (cœur) constituent des sites critiques et donc un niveau de risque élevé pour les dispositifs médicaux qui y sont destinés.

Afin de tenir compte de tous ces critères simultanément et des nuances qui peuvent exister, 18 règles d'application sont énoncées dans l'annexe IX de la réglementation en vigueur. Il s'agit de règles ordonnées et exhaustives qui permettent de définir la classe d'un dispositif médical. Les règles de classification s'organisent en fonction de la destination du dispositif médical. Les schémas ci-après sont construits sur la base du guide MEDDEV 2.4/1 révision 9 de 2010, publié par la Commission Européenne et rédigé par un groupe de travail spécifique sur la classification et le statut des dispositifs médicaux (3). Ces guides sont à destination des différents acteurs impliqués dans la mise sur le marché des dispositifs médicaux.

Les règles 1 à 4 permettent de classer les dispositifs médicaux non invasifs (Figure 2) Classification des dispositifs médicaux non invasifs selon la Directive 2007/47/CEE ; règles 1, 2, 3 et 4).

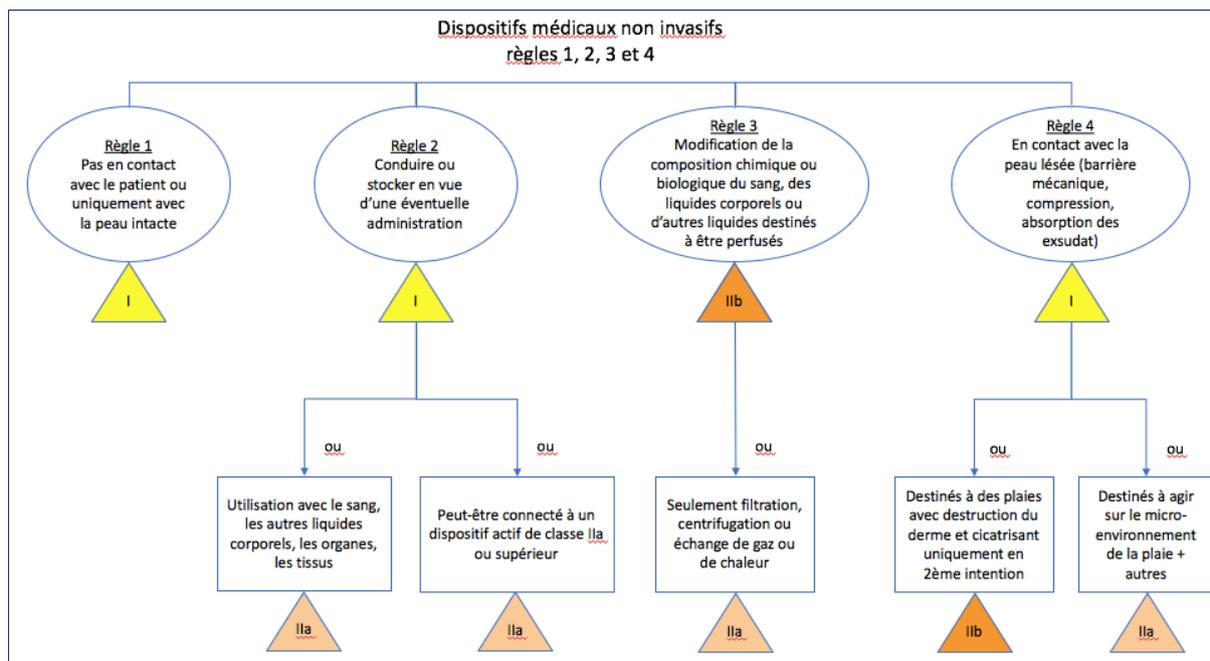


Figure 2) Classification des dispositifs médicaux non invasifs selon la Directive 2007/47/CEE ; règles 1, 2, 3 et 4

Les règles 5 à 8 permettent de classer les dispositifs médicaux invasifs (Figure 3, Figure 4, Figure 5, Figure 6).

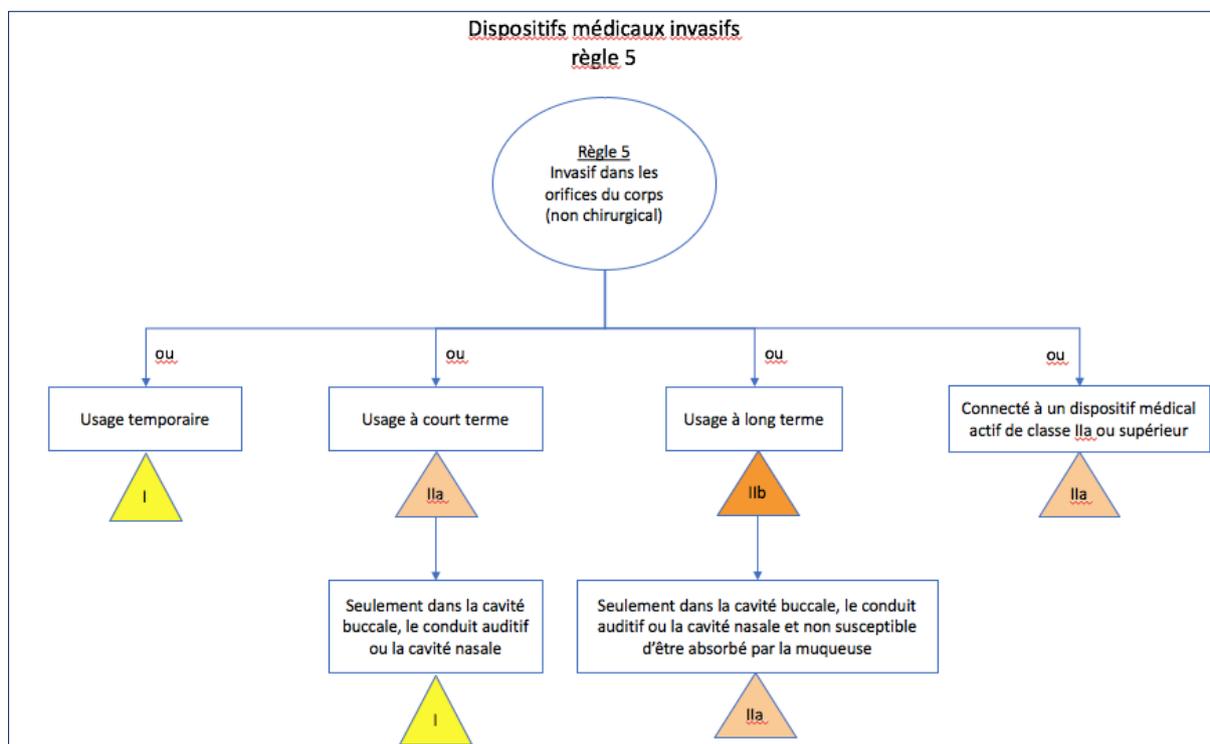


Figure 3) Classification des dispositifs médicaux invasifs selon la Directive 2007/47/CEE ;
règle 5

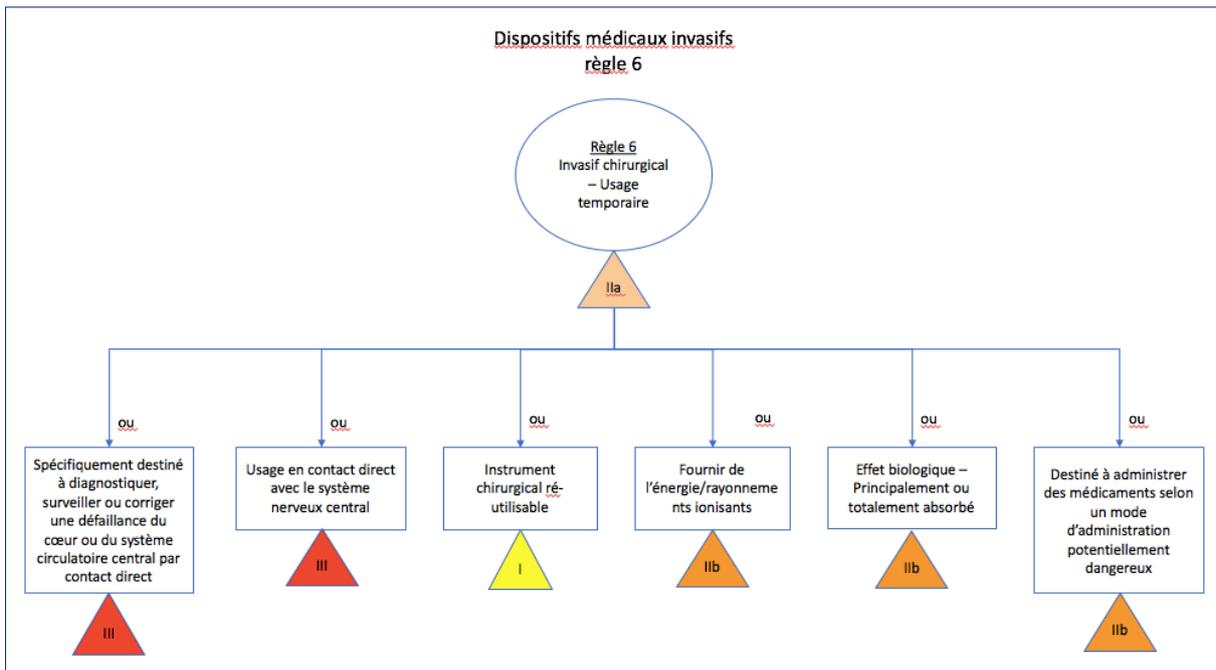


Figure 4) Classification des dispositifs médicaux invasifs selon la Directive 2007/47/CEE ;
règle 6

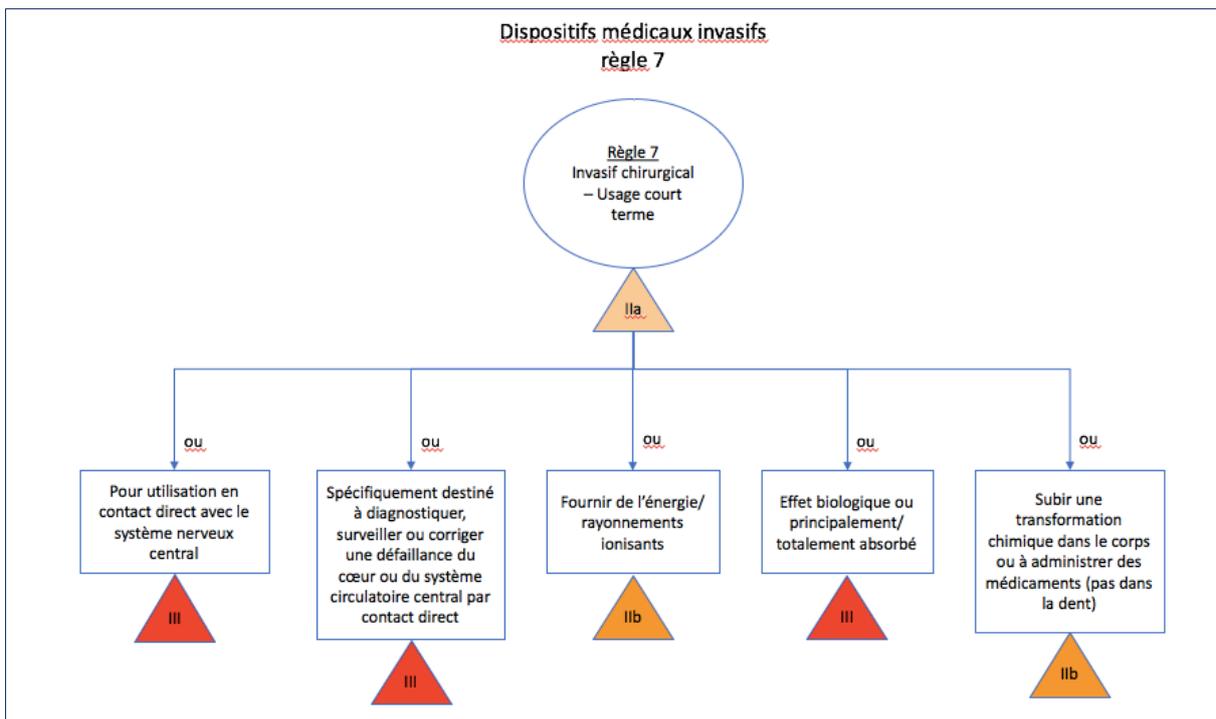


Figure 5) Classification des dispositifs médicaux invasifs selon la Directive 2007/47/CEE ;
règle 7

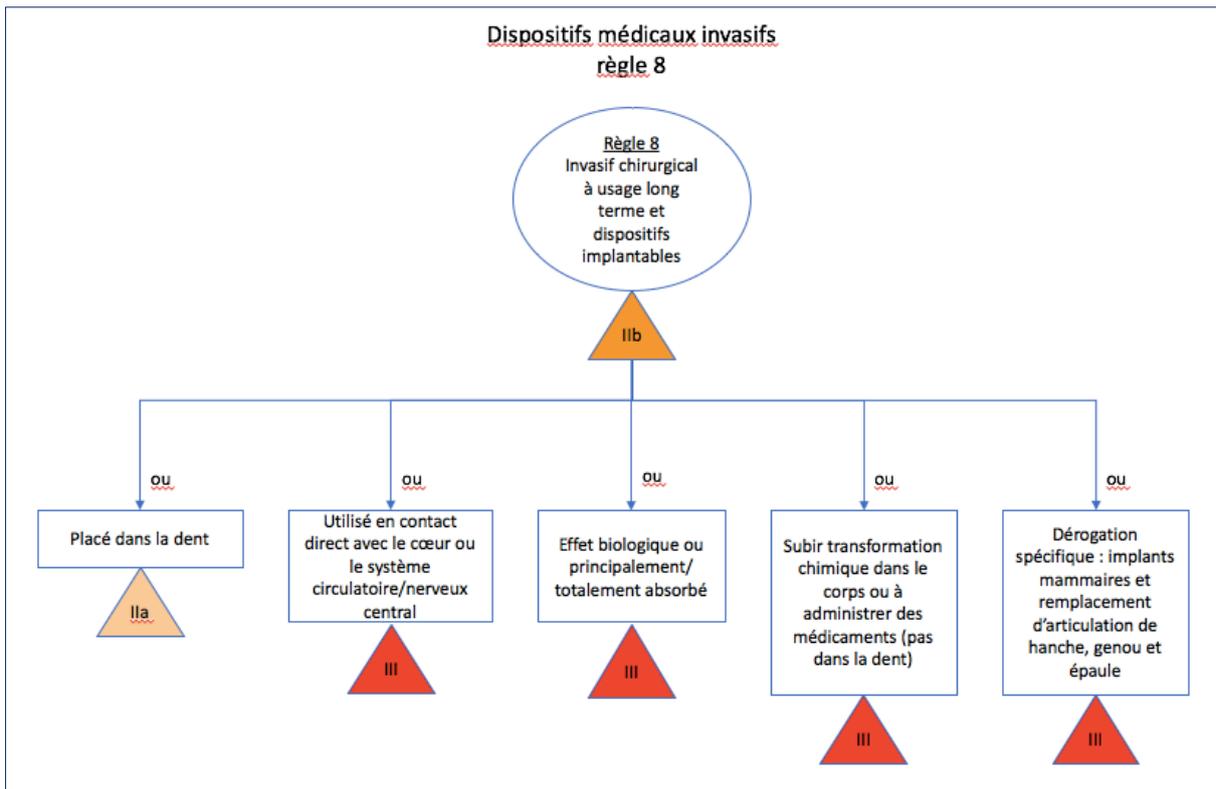


Figure 6) Classification des dispositifs médicaux invasifs selon la Directive 2007/47/CEE ;
règle 8

Les règles 9 à 12 s'appliquent aux dispositifs médicaux actifs (Figure 7).

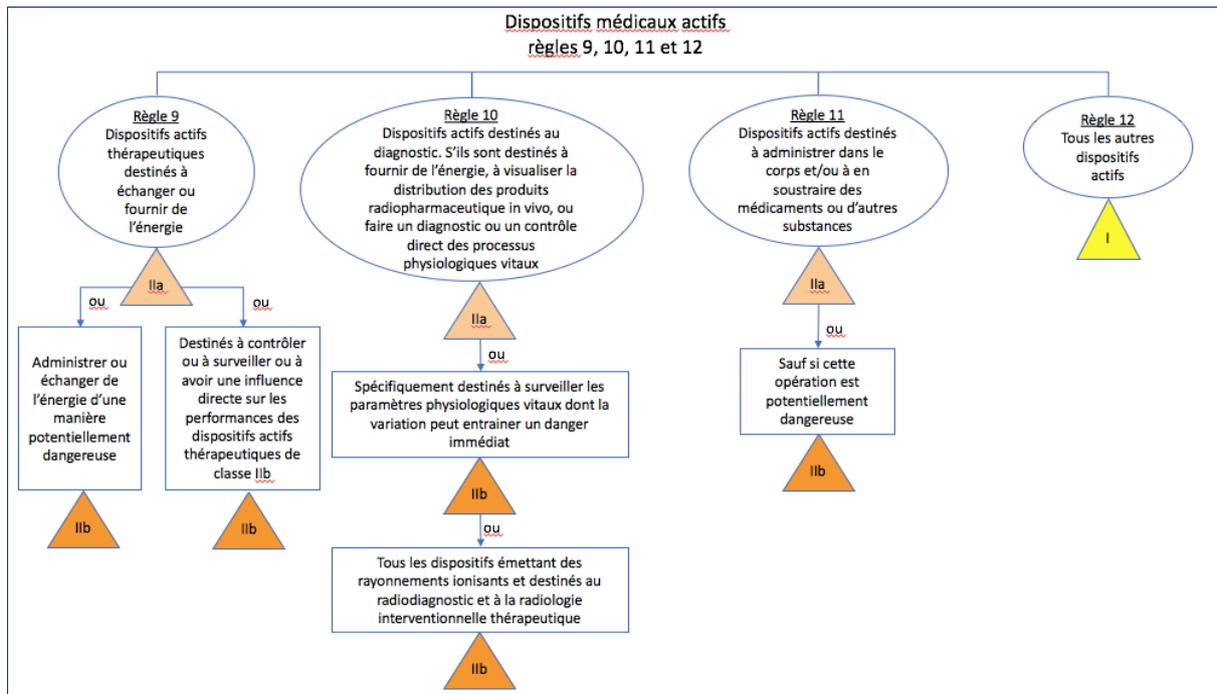


Figure 7) Classification des dispositifs médicaux actifs selon la Directive 2007/47/CEE ; règles 9, 10, 11 et 12

Et les règles 13 à 18 sont des règles dites spéciales (Figure 8).

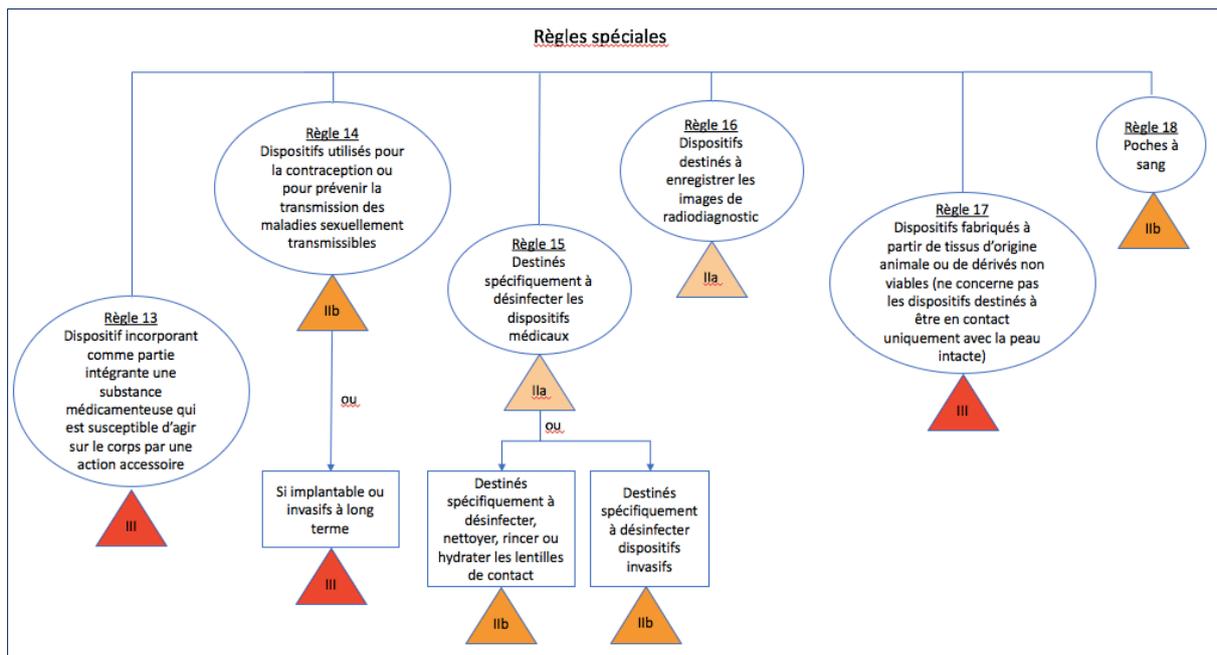


Figure 8) Classification des dispositifs médicaux selon la Directive 2007/47/CEE ; règles 13, 14, 15, 16, 17 et 18

Lorsqu'un fabricant souhaite définir la classe de son produit, il faut donc qu'il applique les règles dans l'ordre croissant afin de savoir dans quelle classe se trouve son dispositif médical. Le tableau ci-dessous résume quelques exemples de dispositifs médicaux classés en fonction de leur niveau de risques (Figure 9).

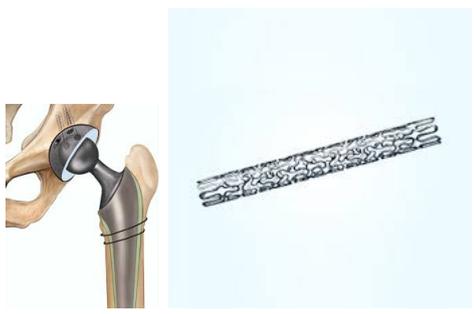
Classe	Niveau de risque	Exemples	
I	Faible	Instruments chirurgicaux réutilisables, compresses, fauteuils roulants (non électriques) ...	
Ila	Moyen	Agrafes cutanées, couronnes dentaires...	
Ilb	Potentiellement élevé	Hémodialyseurs, pompes à perfusion, préservatifs...	
III	Potentiellement très sévère	Prothèses de hanche, stents coronariens actifs...	

Figure 9) Exemples de classification de dispositifs médicaux selon marquage CE

Au sein de la classe I, les dispositifs médicaux peuvent être de classe Is pour stériles ou Im pour les dispositifs médicaux de mesurage.

En fonction de la classe du dispositif médical et donc de son niveau de risque, le processus de développement et notamment la procédure de marquage CE, sera spécifique afin de tenir compte du niveau d'exigence de sécurité requise. En effet, le

développement d'un dispositif médical de classe I, une compresse par exemple, est différent et moins contraignant que le développement d'un implant, qui correspond à un dispositif médical de classe III.

I.C Les acteurs

Lors du cycle de vie des dispositifs médicaux, différents acteurs entrent en jeu : les fabricants, les Organismes Notifiés (ON), les Autorités Compétentes (AC), la Commission Européenne et les utilisateurs.

I.C.1 Le fabricant

Celui-ci est responsable de la mise sur le marché de son dispositif et du respect des obligations qui s'y rattachent. D'après l'article R 5211-4 du CSP, le fabricant est « *la personne physique ou morale responsable de la conception, de la fabrication, du conditionnement et de l'étiquetage d'un dispositif médical en vue de sa mise sur le marché en son nom propre, que ces opérations soient effectuées par cette personne ou pour son compte par une autre personne ; les obligations qui s'imposent au fabricant en vertu du présent titre s'imposent également à la personne physique ou morale qui assemble, conditionne, traite, remet à neuf ou étiquette des dispositifs médicaux, ou assigne à des produits préfabriqués la destination de dispositifs médicaux, en vue de les mettre sur le marché en son nom propre* » (4).

Lorsqu'il choisit de commercialiser un dispositif, le fabricant décrit son produit et notamment sa destination. Selon le CSP la destination d'un DM est « *l'utilisation à laquelle un dispositif médical est destiné d'après les indications fournies par le fabricant dans l'étiquetage, la notice d'instruction ou les matériels promotionnels* » (4).

I.C.2 L'organisme notifié

En UE, un organisme notifié ou organisme habilité est désigné par un état membre de l'UE pour évaluer la conformité de produits avant d'être mis sur le marché, selon les exigences essentielles.

En France, « *les organismes chargés de mettre en œuvre les procédures d'évaluation prévues par le présent titre sont habilités à cet effet par une décision du directeur général de l'ANSM publiée sur le site internet de l'agence. L'habilitation est donnée*

pour une durée maximale de cinq ans et précise les tâches pour lesquelles elle est accordée » (4). Le seul ON habilité sous les directives sur le territoire français est le GMED. L'ANSM est l'Agence Nationale des produits de Santé et des Médicaments en France.

Ces organismes ont un rôle de contrôle pour tous les dispositifs présents sur le marché, ils doivent donc être compétents et indépendants, pour faire preuve d'intégrité et d'impartialité.

I.C.3 L'autorité compétente

En France il s'agit de l'ANSM. Elle agit essentiellement après mise sur le marché des dispositifs médicaux. Elle est en charge de la surveillance du marché avec des obligations de notification à la Commission Européenne des mesures prises dans le domaine. Elle est responsable de la désignation et de la surveillance des ON en France ainsi que de l'autorisation des essais cliniques. Elle effectue cela par l'évaluation des incidents de vigilance, le contrôle du marché, l'inspection des sites et le contrôle en laboratoire.

I.C.4 La Commission Européenne

Elle assure la coordination de la régulation du secteur. Elle dispose de larges prérogatives qu'elle peut mettre en œuvre par voie d'actes d'exécution.

I.C.5 Les utilisateurs

Les utilisateurs de dispositifs médicaux peuvent être des professionnels de santé, des patients ou bien des tiers.

I.D Processus de mise sur le marché

L'article R.5211-4 du CSP dispose :

« On entend par mise sur le marché :

a) la mise en vente, la vente, la mise à disposition à titre onéreux ou gratuit, la cession à quelque titre que ce soit, d'un dispositif médical autre qu'un dispositif devant faire l'objet d'investigations cliniques qu'il soit neuf ou remis à neuf ;

b) l'importation sur le territoire douanier d'un tel dispositif, dès lors qu'il n'a pas le statut de marchandise communautaire ».

I.D.1 Processus de développement

Le fabricant qui souhaite commercialiser un dispositif médical est responsable du processus de mise sur le marché.

I.D.2 Statut et classe du dispositif médical

Lors du développement de son dispositif médical, le fabricant devra tout d'abord définir le statut de son produit en fonction de la finalité revendiquée pour sa commercialisation. Il existe deux types de statuts possibles : le dispositif médical et l'accessoire de dispositif médical.

En fonction de l'utilisation revendiquée par le fabricant et des caractéristiques du dispositif médical, le fabricant définit le risque de son dispositif médical grâce aux règles de classification mentionnées dans la directive 93/42/CEE.

Les modes de preuve de conformité aux exigences essentielles seront très différents en fonction de la classe du dispositif médical.

I.D.3 Marquage CE

Afin de pouvoir être mis sur le marché et de pouvoir circuler librement dans l'Union Européenne, les dispositifs médicaux doivent disposer du marquage CE. Pour cela, le dispositif médical doit suivre le cadre réglementaire en vigueur. Les exceptions à ce marquage sont les dispositifs médicaux destinés à des investigations cliniques, les dispositifs médicaux sur mesure et, à titre exceptionnel, les dispositifs médicaux disposant, à titre exceptionnel, d'une dérogation. En fonction des caractéristiques du dispositif médical et au vu de la réglementation, le fabricant devra définir la classe de

son dispositif médical et ainsi répondre à un certain nombre d'exigences afin d'obtenir le marquage CE.

Le marquage CE est entré en vigueur en 1993 dans le cadre de la nouvelle approche et s'est substitué à la « marque CE ». L'abréviation CE ne veut rien dire et il n'est pas non plus une indication géographique de fabrication. Il signifie que le produit marqué répond à des exigences essentielles et qu'il respecte donc les directives européennes. De ce fait, le marquage CE permet d'assurer un niveau européen requis en termes de sécurité et de performance.

La nouvelle approche ne s'applique pas qu'aux dispositifs médicaux mais aussi à un certain nombre d'autres produits tels que les machines, les appareils à gaz, les jouets, les ascenseurs, etc.

En fonction du type de produit, les directives à suivre seront différentes (il en existe plus de 20). Mais si la démarche est superposable, les exigences essentielles sont spécifiques au type de produit.

Le processus de marquage CE se fait en 6 étapes pour le fabricant qui devra :

- Définir les directives qui s'appliquent au produit concerné
- Décrire les exigences essentielles auxquelles doit répondre le produit
- Savoir s'il faut que la certification soit faite par un tiers
- Evaluer la conformité du produit
- Rédiger la documentation technique
- Faire la déclaration de conformité et apposer le marquage

Les exigences essentielles sont des obligations relatives entre autres à la sécurité, la santé et la protection des consommateurs. Pour la démonstration de la conformité le fabricant suit des normes techniques et garantit par exemple la sécurité électrique, la stérilité, la compatibilité biologique tout en se basant sur des données cliniques. Le marquage signifie que le produit a démontré sa performance et la sécurité lors de son utilisation. Ainsi, les risques éventuels dus à l'utilisation du dispositif médical doivent être acceptables au regard des bienfaits apportés au patient.

La déclaration de conformité des DM a une durée limitée à 5 ans et doit donc être renouvelée. L'apposition du marquage CE confère aux produits concernés leur mise sur le marché, leur libre circulation et leur utilisation dans l'Espace Economique Européen qui se compose de :

- 27 états membres de l'UE
- 4 états membres de l'Association Européenne de Libre-Echange (AELE) : Islande, Norvège, Liechtenstein et Suisse.

Les dispositifs médicaux posséderont le graphisme CE sur le produit (Figure 10), son emballage ou sa notice, accompagné du numéro d'identification de l'organisme notifié s'il rentre en jeu.

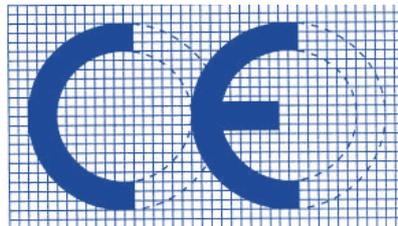


Figure 10) Graphisme marquage CE

Sauf exceptions (DM classe I non stériles et sans fonction de mesurage pour lesquels il s'agit d'une auto-certification), le fabricant choisit un organisme notifié qui a la responsabilité de faire l'évaluation du marquage CE.

I.D.4 Conception, développement et suivi avant marquage CE

Le fabricant doit mettre en place un système qualité. Ce système doit tenir compte du mode de démonstration aux exigences essentielles. Il est responsable de la mise à jour des informations sur les produits qu'il commercialise (documentation technique, étiquetage, notice). Il a aussi l'obligation d'établir une surveillance de ses produits tout au long de la commercialisation.

I.E Les limites de l'ancienne réglementation

I.E.1 Contexte environnemental

I.E.1.a Les prothèses mammaires

L'affaire des prothèses mammaires Poly Implants Prothèse (PIP) est une fraude qui a été jugée à Aix-en-Provence. Elle concerne l'utilisation de gel non conforme dans les implants mammaires en silicone de la société PIP. Entre 2001 et 2010, environ 1

million de prothèses mammaires ont été utilisées. En 2009, de nombreux cas de rupture d'implant avaient été rapportés auprès des autorités. En mars 2010, après traitement des données reçues et investigation, la commercialisation de ces implants mammaires avec gel PIP a été suspendue. Cette affaire montre bien l'utilité d'une base de données plus ouverte et dynamique regroupant les données de sécurité des dispositifs médicaux sur le marché tout en limitant la sous déclaration des incidents. De plus, il y a un réel besoin de contrôle et d'action des autorités compétentes (5).

Cette fraude a participé au besoin d'identifier une personne responsable, juridiquement, de la conformité aux exigences et à la nécessité de la mise en place d'audits inopinés par les ON.

I.E.1.b Dispositif médical de stérilisation tubaire

Le dispositif médical Essure® a été commercialisé à partir de 2002. Ce dispositif médical implantable de stérilisation tubaire, définitive et irréversible a été utilisé chez les femmes majeures en âge de procréer. Certaines d'entre elles ont rapporté des symptômes tels que des douleurs musculosquelettiques, une asthénie, des troubles du sommeil ou des douleurs pelviennes. Cette méthode de stérilisation définitive est une alternative à la ligature des trompes par voie coelioscopique.

On note une importance pour les professionnels de santé de connaître les signes évocateurs d'effets indésirables liés à l'implant. L'explantation permet l'amélioration de l'état de santé des femmes qui présentent des effets indésirables importants. Des études ont été menées afin de décrire, par exemple, l'évolution des symptômes après retrait du dispositif, la qualité de vie après ablation coelioscopique, les signes cliniques avant et après retrait des dispositifs Essure®.

Les évènements liés à ce dispositif ont amené l'ANSM à pratiquer une surveillance renforcée à partir de 2015, elle se déploie en plusieurs axes :

- Matériorivigilance
- Évaluation des données précliniques et de biocompatibilité
- Évaluation des données cliniques

- Lancement d'une étude épidémiologique réalisée à partir des données de l'assurance maladie (6).

En 2017, un comité scientifique spécialisé temporaire a été créé afin de donner un avis sur le rapport bénéfice/risque de ce dispositif. Ce groupe se compose d'experts indépendants multidisciplinaires. À l'issue de cette étude, il a été conclu que la balance bénéfice/risque de cet implant était favorable, de nouvelles conditions en termes de réglementation n'étaient pas nécessaires au regard des connaissances scientifiques actuelles et qu'une information indépendante devait être délivrée aux femmes qui envisageaient ce type de contraception (6).

Ce dispositif médical a finalement été retiré du marché en septembre 2017 par le fabricant.

I.E.1.c Prothèse totale de hanche

Les prothèses totales de hanche impliquent des couples de frottement dans l'articulation. Parmi ces couples de frottement, nous retrouvons les frottements de type métal/métal.

L'utilisation des prothèses de hanche métal/métal a conduit les autorités de santé de différents pays comme la Food and Drug Administration (FDA) en Amérique ou l'ANSM en France à émettre des recommandations supplémentaires après mise sur le marché (8). En effet, les frottements métal contre métal de ce type de prothèse peuvent engendrer une libération d'ions (cobalt en particulier) pouvant en fonction de la dose, présenter une toxicité locale et systémique.

Suite à l'évaluation des informations disponibles concernant ces dispositifs, l'ANSM a recommandé de ne pas utiliser les prothèses de hanche chez les femmes en âge de procréer et chez les patients allergiques à des métaux.

Des recommandations de suivi ont aussi été publiées concernant l'imagerie et la cobaltémie (9).

I.E.1.d Le manque de données cliniques

En 2012, les hôpitaux de Lyon s'alarmaient concernant la pauvreté des données cliniques disponibles lors du référencement de dispositifs médicaux (11).

Ils se sont alors rapprochés de petites et moyennes entreprises du dispositif médical pour les inciter à produire des études cliniques. L'action a duré 3 ans et a permis de générer 8 protocoles de recherche clinique et de mettre réellement en œuvre 4 études cliniques.

« Cette expérience pilote a permis de former des PME à la recherche clinique et de générer des études cliniques pour l'évaluation de DM. Sa pérennisation pourrait inciter les industriels à réaliser des essais cliniques de bonne qualité ».

Avant 2010, les fabricants n'avaient pas nécessité de réaliser des évaluations cliniques aussi complètes. En effet c'est la directive de 2007 qui les a rendues obligatoires.

I.E.2 Genèse du projet de nouvelle réglementation

Comme les médicaments, les dispositifs médicaux sont des produits de santé, ils doivent donc répondre à des exigences de qualité, d'efficacité et de sécurité.

En 20 ans, la réglementation européenne n'a cessé d'évoluer (Figure 11). Une analyse de la situation par la Commission Européenne, après enquête publique effectuée en 2005, a montré :

- Que le cadre réglementaire était globalement approprié,
- Qu'il existait un besoin d'accroître les contrôles de bonne application,
- Qu'il serait nécessaire de modifier du texte afin de clarifier certaines dispositions,
- Qu'il serait peut-être plus utile de mettre à disposition des guides d'application plutôt que de fixer de nouvelles mesures réglementaires.

Finalement, le texte initial a été revu avec la publication de la directive 2007/47 relative aux dispositifs médicaux, dispositifs médicaux implantable actifs (DMIA) et à la mise sur le marché des biocides. Sa mise en application en France par transposition

a été mis sous forme réglementaire par le décret n°2009-482 du 28/04/2009 opposable depuis le 21 mars 2010.

En 2008, une nouvelle consultation publique a été réalisée concernant le besoin de refonte des directives applicables aux dispositifs médicaux. Parmi les résultats, une amélioration est souhaitée concernant :

- La surveillance des ON pour leur uniformité, qualification et expertise,
- La considération des produits frontières,
- La vigilance et surveillance des produits après mise sur le marché (6).

Cependant, il était nécessaire d'attendre les effets de la directive 2007/47/CEE avant d'appliquer de nouvelles mesures.

Le 26 septembre 2012, la Commission Européenne exprime le projet de refonte visant à garantir des dispositifs médicaux plus sûrs, efficaces et innovants. Cette refonte du cadre réglementaire doit permettre une évaluation plus poussée des dispositifs médicaux qui seront commercialisés tout en permettant aux patients et utilisateurs d'accéder rapidement aux dispositifs médicaux innovants (7). Par la suite, en 2013, le Comité économique et social européen publiait son avis sur la Proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil relatif aux dispositifs médicaux, et modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement N° 178/2002 et le règlement N° 1223/2009. Cette publication met en avant la nécessité de modifier le cadre réglementaire des dispositifs médicaux qui est devenu obsolète avec pour principales lacunes :

- *« L'interprétation et la mise en œuvre de la réglementation diffèrent selon les États membres de l'UE, ce qui crée une inégalité entre les citoyens ainsi que des obstacles au marché unique ;*
- *Il n'est pas toujours possible de garantir la traçabilité des dispositifs médicaux jusqu'au fournisseur ;*
- *Les patients et les professionnels des soins de santé n'ont pas accès aux informations essentielles relatives aux investigations et aux preuves cliniques ;*
- *L'absence de coordination entre les autorités nationales et la Commission ;*
- *Les lacunes réglementaires en ce qui concerne certains produits » (8)*

Le 2 avril 2014, la position du Parlement européen a été publiée en vue de l'adoption du nouveau Règlement : « *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 et qui garantisse un niveau élevé de sécurité et de protection de la santé tout en favorisant l'innovation* » (15).

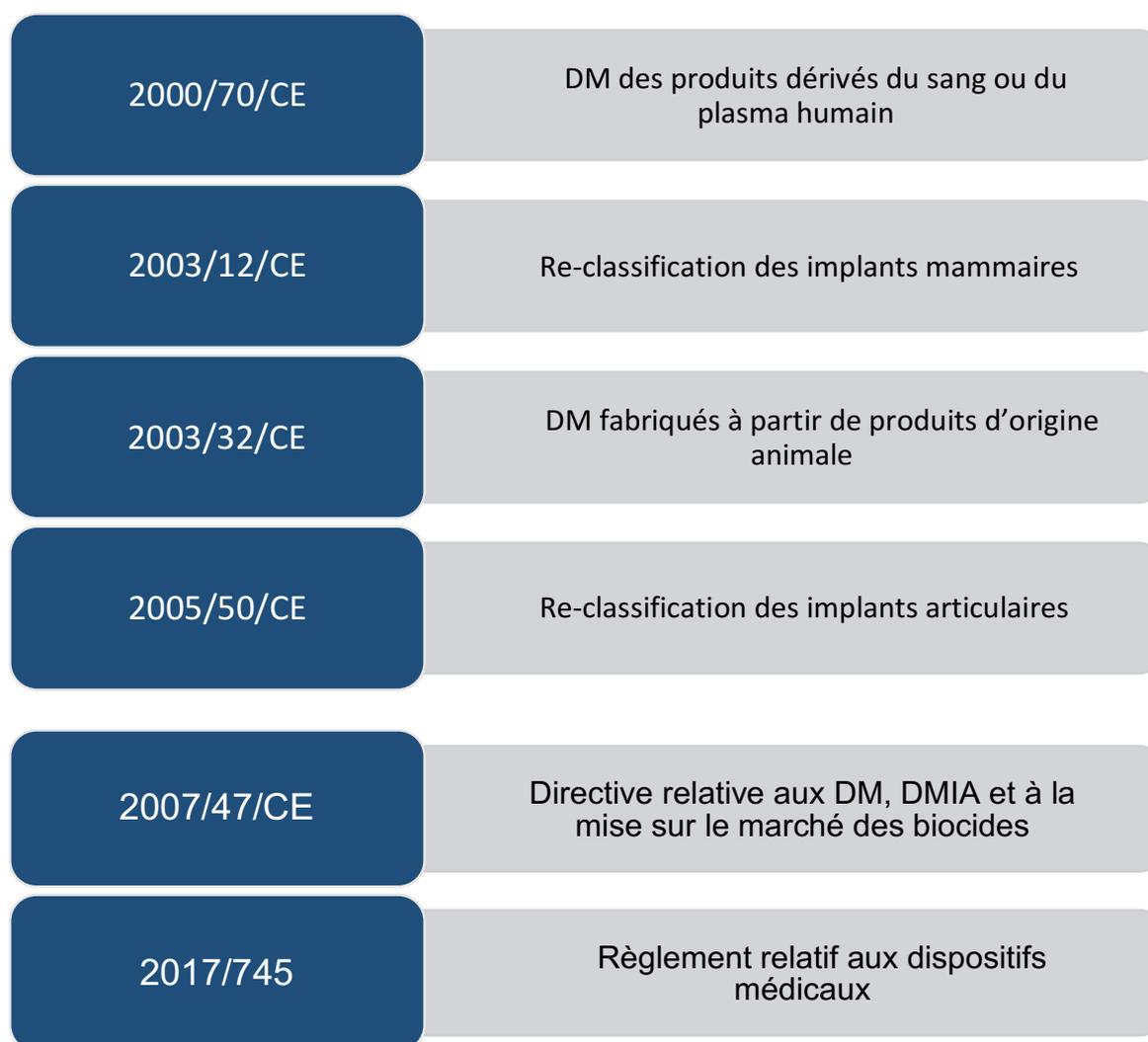


Figure 11) Dates clés d'évolution du cadre réglementaire relatif aux dispositifs médicaux

Le nouveau règlement a été promulgué au Journal Officiel le 5 mai 2017 pour une entrée en vigueur le 26 mai 2017 et une mise en application au 26 mai 2020.

II LA NOUVELLE REGLEMENTATION DES DISPOSITIFS MEDICAUX

II.A La période de transition

Le nouveau règlement permet d'harmoniser le cadre réglementaire des dispositifs médicaux dans l'ensemble des pays de l'Union Européenne.

Alors que les directives nécessitent une transposition en droit national, c'est-à-dire dans le code de la santé publique en France, les règlements s'appliquent directement dans tous les états membres. Ce changement de texte permet donc une uniformité et une application simultanée pour tous les pays de l'Union Européenne.

Compte tenu de la grande diversité des dispositifs médicaux et des nombreux changements engendrés par le Règlement (UE) 2017/745, des mesures transitoires sont définies par consensus des états membres. En fonction de leur date de validité, des certificats délivrés sous les directives pourront être reconnus jusqu'au 27 mai 2025. Une abrogation progressive des certificats sous les directives est prévue en commençant par ceux des dispositifs médicaux de classe III et au plus tard pour les DM les moins risqués, de classe I.

II.B Le calendrier de transition

Depuis l'entrée en vigueur du Règlement (UE) 2017/745 le 26 mai 2017, voire avant, tous les acteurs du cycle de vie des dispositifs médicaux se préparent à intégrer les changements nécessaires pour répondre au nouveau cadre réglementaire. La date de mise en application du règlement initialement prévue le 26 mai 2020 a été repoussée d'un an à cause du contexte pandémique de la pandémie COVID-19 liée au virus SARS-CoV-2. Il entrera donc en application au 26 mai 2021 pour les DM alors que la date au 26 mai 2022 pour les DMDIV reste inchangée.

La Figure 12 ci-dessous représente l'intégration progressive du nouveau règlement et le croisement transitoire entre les 2 cadres réglementaires.

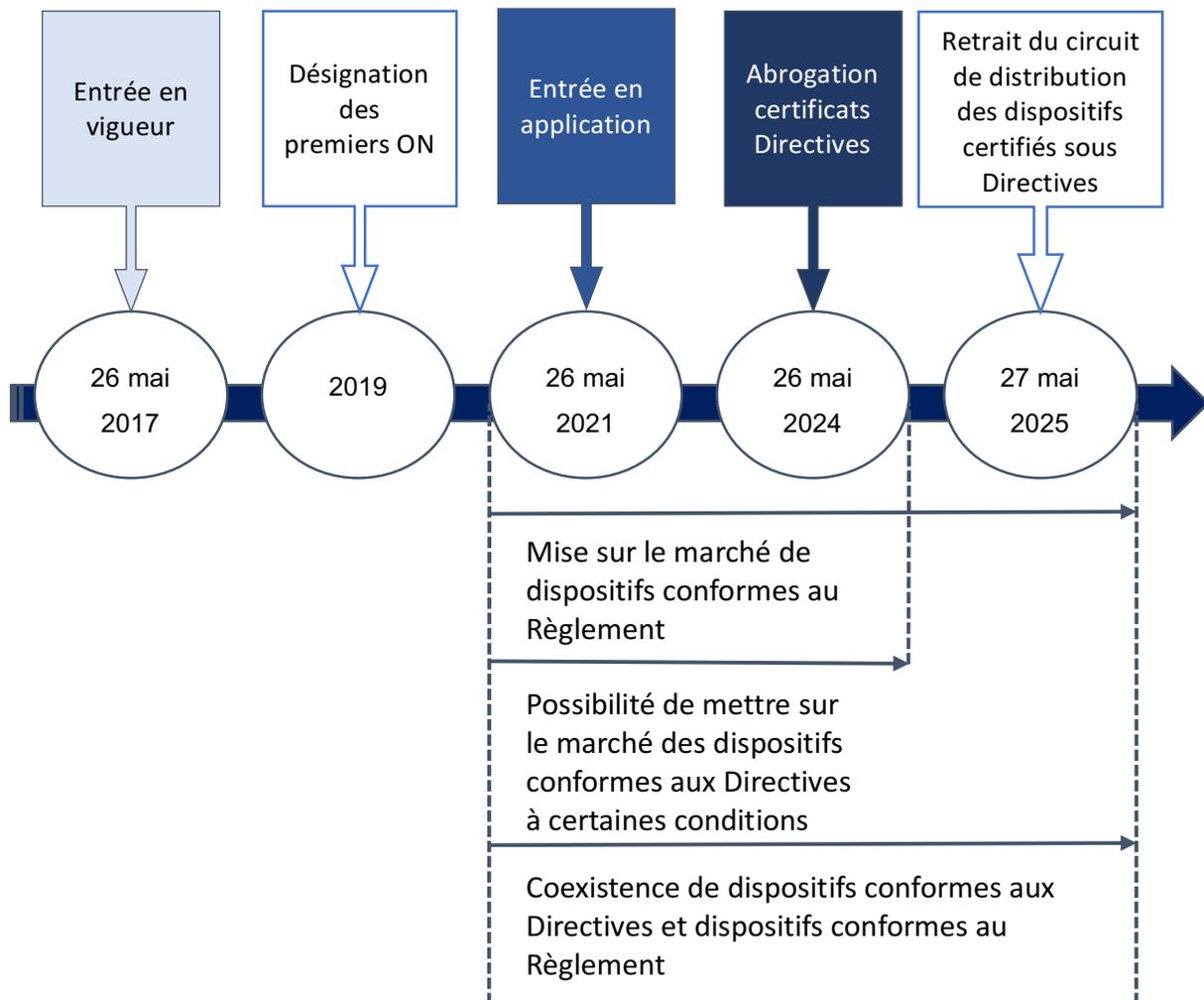


Figure 12) Chronologie de transition entre Directives et Règlement

En conséquence, il sera possible pendant une certaine période de retrouver un même produit, référencé par un même fabricant sous des cadres réglementaires différents : l'un marqué CE selon la Directive et l'autre marqué CE selon le règlement (9).

II.C Les grands changements

Les grands changements de la nouvelle réglementation ont pour but d'optimiser la qualité, l'efficacité et la sécurité des dispositifs médicaux. Parmi les changements qui nous intéressent dans ce travail, nous retrouvons la définition des dispositifs médicaux, le champ d'application, un changement d'appellation, les exigences essentielles deviennent les exigences en matière de sécurité et de performance, de

nouvelles règles de classification des dispositifs médicaux, des exigences plus précises sur les ON, des évolutions en matière d'évaluation clinique, avec, en particulier, un focus important sur les investigations cliniques, une reformulation de la documentation technique et en matière de transparence, la mise en place de la base de données EUDAMED (European Database on Medical Devices).

II.C.1 Les définitions

II.C.1.a La définition du dispositif médical

D'après le Règlement (UE) 2017/745, la définition du dispositif médical a été modifiée comme suit par les parties identifiées en gras :

*Un « dispositif médical » est tout instrument, appareil, équipement, logiciel, **implant, réactif, matière** ou autre article, destiné par le fabricant à être utilisé, seul ou en association, chez l'homme pour l'une ou plusieurs des fins médicales précises suivantes :*

- diagnostic, prévention, contrôle, **prédiction, pronostic**, traitement ou atténuation d'une maladie,*
- diagnostic, contrôle, traitement, atténuation d'une blessure ou d'un handicap ou compensation de ceux-ci,*
- investigation, remplacement ou modification d'une **structure ou fonction anatomique** ou d'un processus ou état physiologique ou **pathologique**,*
- **communication d'informations au moyen d'un examen in vitro d'échantillons provenant du corps humain, y compris les dons d'organes, de sang et de tissus,** 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 ».*

II.C.1.b Intégration dans le champ du règlement de produit non DM

Le champ du règlement outre celui des produits répondant à la définition du DM telle qu'énoncée ci-dessus couvre aussi certains groupes de produits pour lesquels un

fabricant ne fait valoir qu'une fonction esthétique ou une autre destination non médicale mais dont le fonctionnement est similaire à des dispositifs médicaux de par leur fonctionnement (article 1^{er} §2). La liste est définie dans l'annexe XVI, il s'agit de :

« 1. *Lentilles de contact ou autres articles destinés à être introduits dans l'œil ou posés sur l'œil.*

2. *Produits destinés à être totalement ou partiellement introduits dans le corps humain par un moyen invasif chirurgical en vue de modifier l'anatomie ou de fixer des parties anatomiques, à l'exception des produits de tatouage et des piercings.*

3. *Substances, combinaisons de substances ou articles destinés à effectuer un comblement du visage, de la peau ou des muqueuses par injection sous-cutanée, sous-muqueuse ou intradermique ou toute autre mode d'introduction, sauf ceux destinés au tatouage.*

4. *Équipements destinés à être utilisés pour réduire, enlever ou détruire des tissus adipeux, tels que ceux destinés à la liposuction, la lipolyse et la lipoplastie.*

5. *Équipements émettant des rayonnements électromagnétiques à haute intensité (infrarouge, lumière visible, ultraviolet par exemple) et destinés à être utilisés sur le corps humain, y compris les sources cohérentes et non cohérentes, monochromes et à large spectre, tels que les lasers et les équipements à lumière intense pulsée utilisés pour le resurfaçage cutané, la suppression de tatouages, l'épilation ou d'autres traitements cutanés.*

6. *Équipements destinés à la stimulation cérébrale transcrânienne au moyen de courants électriques ou de champs magnétiques ou électromagnétiques afin de modifier l'activité neuronale du cerveau ».*

II.C.1.c Le fabricant

La notion de fabricant évolue aussi avec la nouvelle réglementation. Elle devient : « *Personne physique ou morale qui fabrique ou remet à neuf un dispositif ou fait concevoir, fabriquer ou remettre à neuf un dispositif, et commercialise ce dispositif sous son nom ou sous sa marque* ».

Le cadre réglementaire inclue désormais la notion de « remise à neuf », ainsi définie : « *la restauration complète d'un dispositif déjà mis sur le marché ou mis en service, ou la fabrication d'un nouveau dispositif à partir de dispositifs usagés, de manière à le rendre conforme au présent règlement, ainsi que l'attribution d'une nouvelle durée de vie au dispositif remis à neuf* ».

De même, la définition de destination du dispositif médical évolue dans le règlement pour devenir « *l'utilisation à laquelle un dispositif est destiné d'après les indications fournies par le fabricant sur l'étiquette, dans la notice d'utilisation **ou dans les documents ou indications publicitaires ou de vente, et comme celles présentées par le fabricant dans l'évaluation clinique*** ». Elle inclue désormais la notion d'évaluation clinique qui est devenue obligatoire pour tout DM.

II.C.2 Exigences de sécurité et de performances

Avec l'arrivée du Règlement (UE) 2017/745, les exigences essentielles ont été remplacées par les exigences générales en matière de sécurité et performances.

Dans la Directive, l'Article 3 concernant les exigences essentielles renvoie directement à l'Annexe I. D'après les exigences générales décrites, « *le fabricant doit appliquer les principes suivants dans l'ordre indiqué* :

- Eliminer ou réduire autant que possible les risques (sécurité inhérente à la conception et à la fabrication),
- Le cas échéant, prendre les mesures de protection appropriées, y compris des dispositifs d'alarme au besoin, pour les risques qui ne peuvent être éliminés,
- Informer les utilisateurs des risques résiduels dus à l'insuffisance des mesures de protection adoptées ».

Dans cette annexe, les exigences générales se composent d'exigences essentielles et d'exigences relatives à la conception et à la construction, applicables selon les dispositifs et leurs caractéristiques.

Le fabricant doit s'assurer que son dispositif médical remplisse bien les performances revendiquées tout en garantissant la sécurité des patients et des utilisateurs. Les risques connus d'effets indésirables liés à l'utilisation du dispositif médical doivent être acceptables.

Dans le règlement, les exigences sont fixées dans l'article 5 concernant la mise sur le marché du dispositif médical. Elles sont détaillées dans l'Annexe I Exigences générales en matière de sécurité et de performances, et déclinées en 3 chapitres :

- Exigences générales,
- Exigences relatives à la conception et à la fabrication et
- Exigences relatives aux informations fournies avec le dispositif.

Les exigences générales reprennent ici les mêmes principes que ceux décrits dans la directive en ce qui concerne les performances et la sécurité liées au dispositif. Cependant, il est précisé en leur point 3 qu'il incombe aux fabricants d'établir, appliquer, documenter et maintenir un système de gestion des risques. Ce système de gestion des risques doit être un processus itératif continu permettant de maîtriser des risques tout au long du cycle de vie de leurs dispositifs. C'est une formulation plus renforcée que la précédente en matière de prise en compte des risques.

Pour les produits n'ayant pas de destination médicale, les spécifications communes applicables portent à minima sur « *l'application de la gestion des risques telle qu'elle est définie à l'annexe I pour le groupe de produits en question et, au besoin, sur l'évaluation clinique en ce qui concerne la sécurité* ».

La gestion des risques applicables aux dispositifs médicaux est décrite dans les textes normatifs ISO « Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux » (17).

II.C.3 Nouvelles règles de classification

Le principe des 4 classes I, IIa, IIb et III est maintenu. Les règles de classification sont revues. Elles sont décrites à l'annexe VIII du règlement (UE) 2017/745.

Parmi les 22 règles de classification, un des principaux changements concerne les logiciels, décrits dans la règle 11 qui les catégorise en classe IIa, IIb ou III en fonction de l'incidence que les informations fournies par le logiciel peuvent causer : grave détérioration de l'état de santé, mort ou détérioration irréversible. Les quatre nouvelles règles sont les suivantes :

- La règle 19 s'applique aux dispositifs médicaux intégrant des nanomatériaux et permet de les classer en classe IIa, IIb et III en fonction de leur potentiel d'exposition interne respectivement négligeable, faible ou élevé.
- D'après la règle 20, les dispositifs invasifs en rapport avec les orifices du corps qui permettent d'administrer des médicaments relèvent de la classe IIa si cela est par inhalation et de la classe IIb s'ils sont destinés à traiter une affection susceptible de mettre la vie en danger.
- La règle 21 classe les dispositifs médicaux composés de substances destinées à être introduites dans le corps humain en classe IIa, IIb ou III en fonction de leur destination (absorbés, tractus gastro-intestinal, peau, cavité nasale ou buccale...).
- La règle 22 concerne les dispositifs médicaux actifs ayant une fonction de diagnostic qui détermine la PEC du patient en classe III.

Dans les diagrammes présentés ci-dessous, les modifications apportées par le nouveau règlement sont en rouge.

Les règles 1 à 4 permettent de classer les dispositifs médicaux non invasifs (Figure 13).

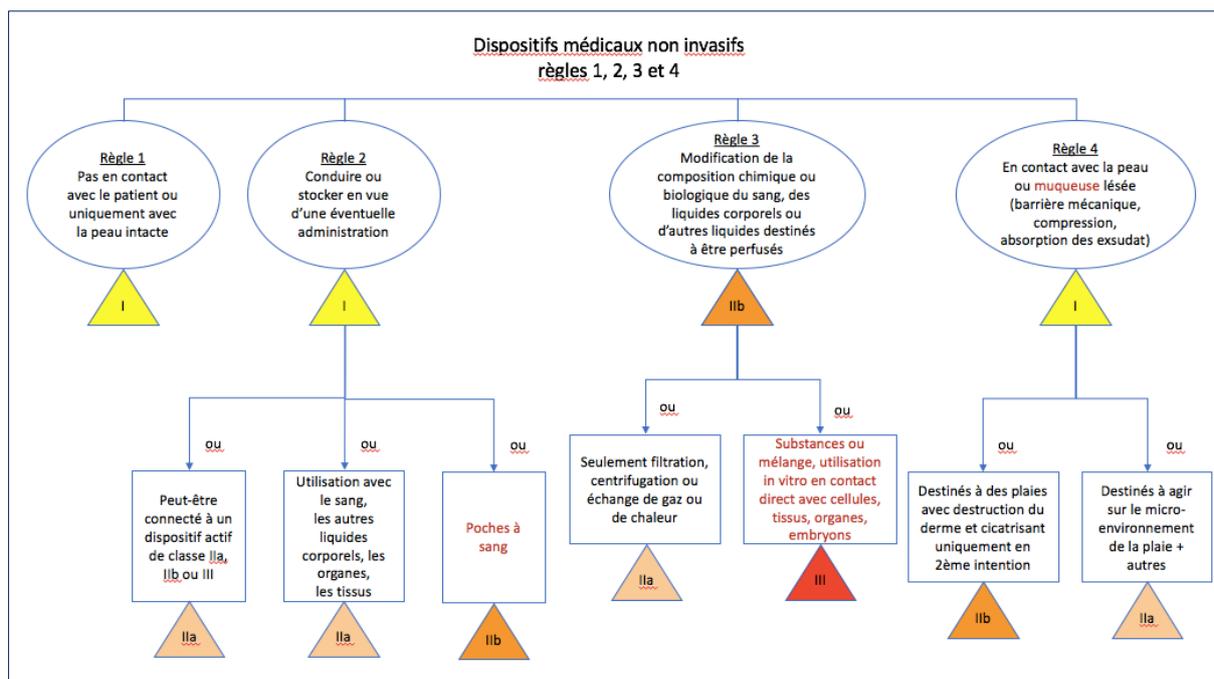


Figure 13) Classification des dispositifs médicaux non invasifs selon le Règlement 2017/745 ; règles 1, 2, 3 et 4

Les règles 4, 5, 6, 7 et 8 permettent de classer les dispositifs médicaux invasifs (Figure 14, Figure 15, Figure 16, Figure 17).

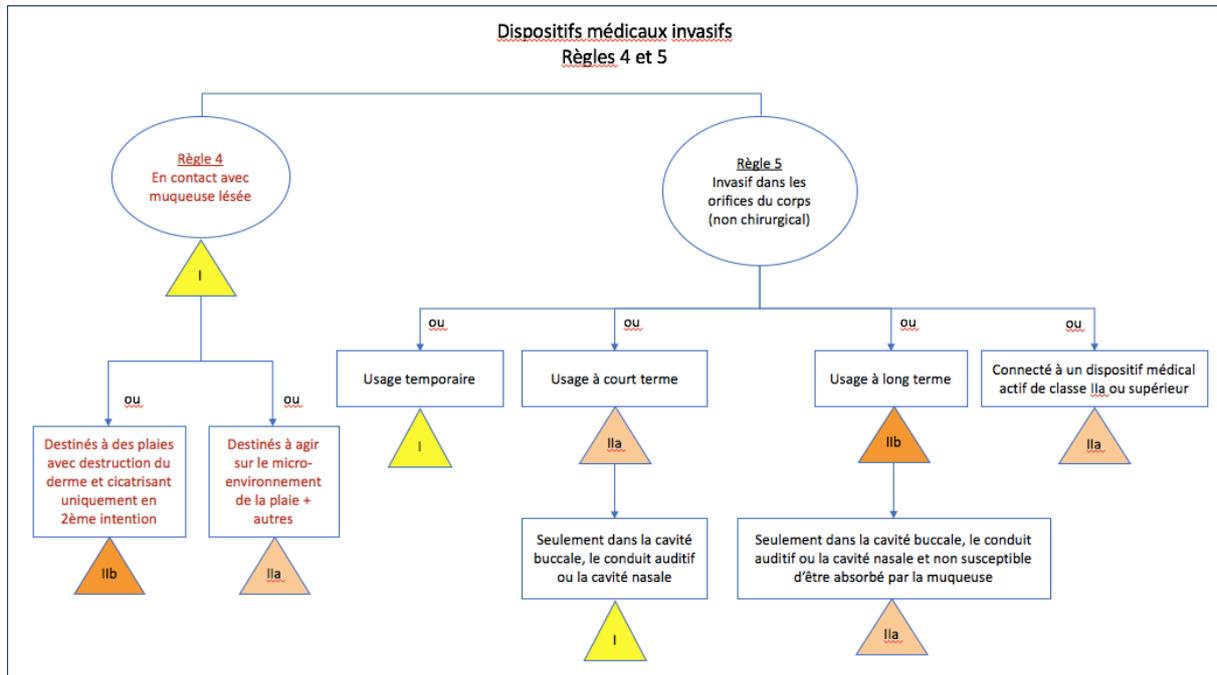


Figure 14) Classification des dispositifs médicaux invasifs selon le Règlement 2017/745 ; règles 4 et 5

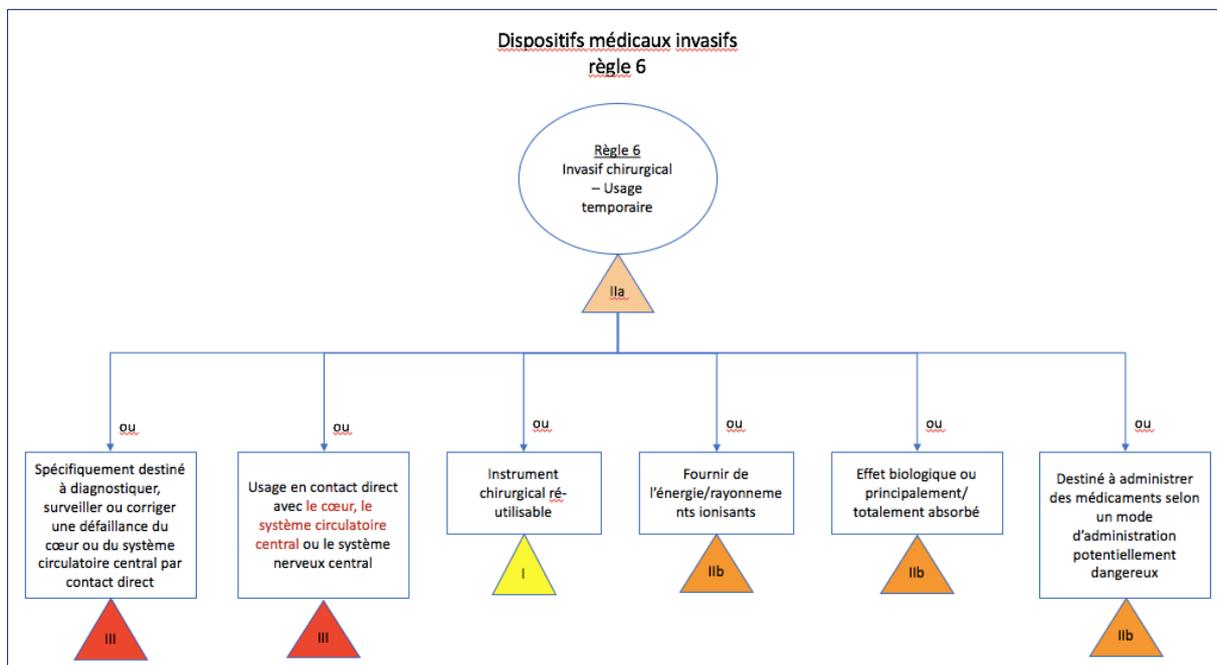


Figure 15) Classification des dispositifs médicaux invasifs selon le Règlement 2017/745 ; règle 6

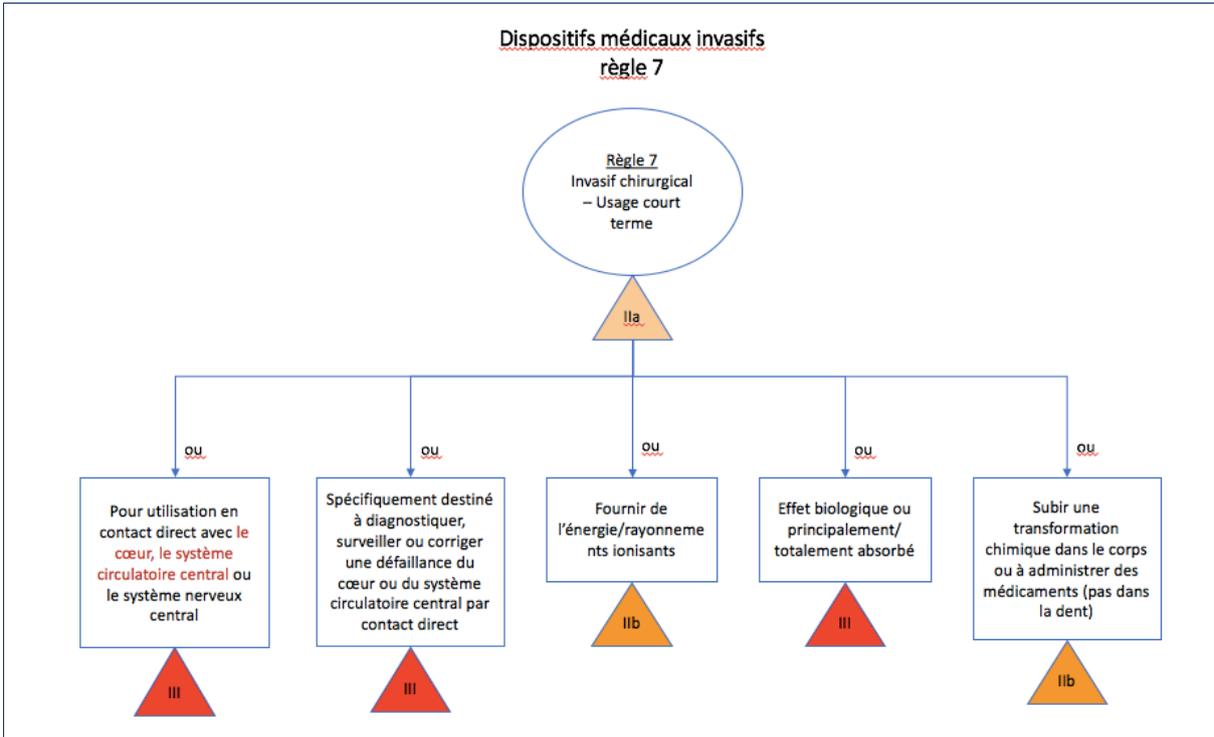


Figure 16) Classification des dispositifs médicaux invasifs selon le Règlement 2017/745 ;
règle 7

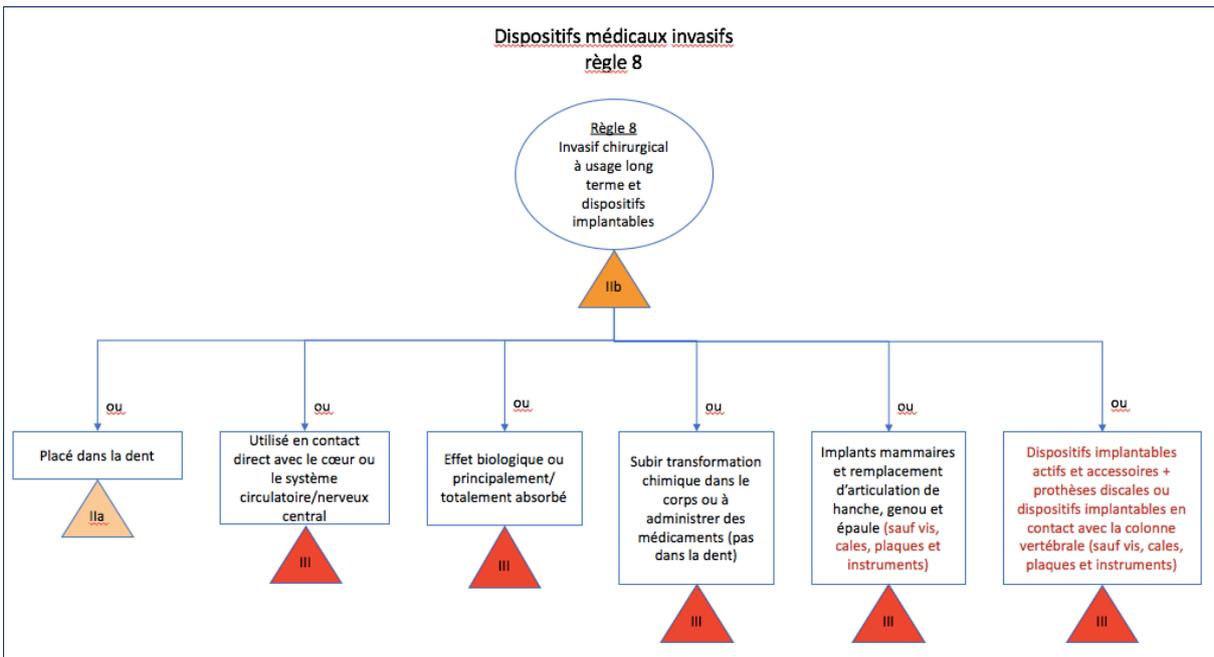


Figure 17) Classification des dispositifs médicaux invasifs selon le Règlement 2017/745 ;
règle 8

Les règles 9 à 13 permettent de classer les dispositifs médicaux actifs (Figure 18).

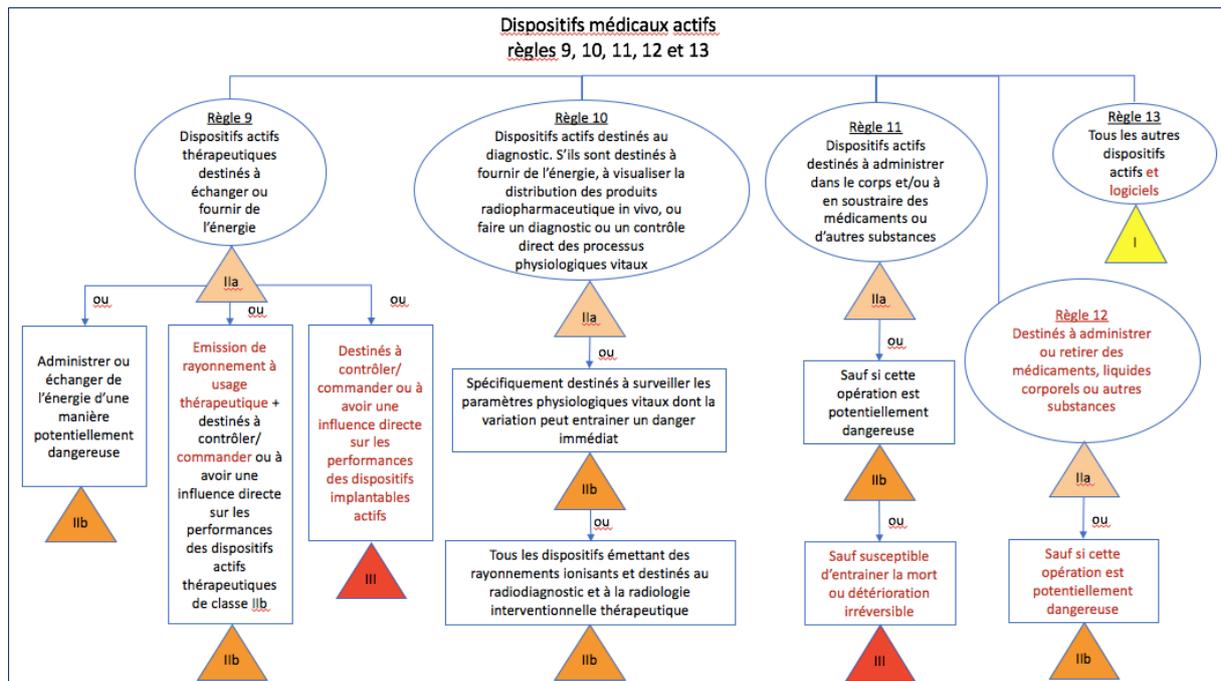


Figure 18) Classification des dispositifs médicaux invasifs selon le Règlement 2017/745 ; règles 9, 10, 11, 12 et 13

Les règles particulières (Figure 19, Figure 20) permettent de classer les autres dispositifs médicaux.

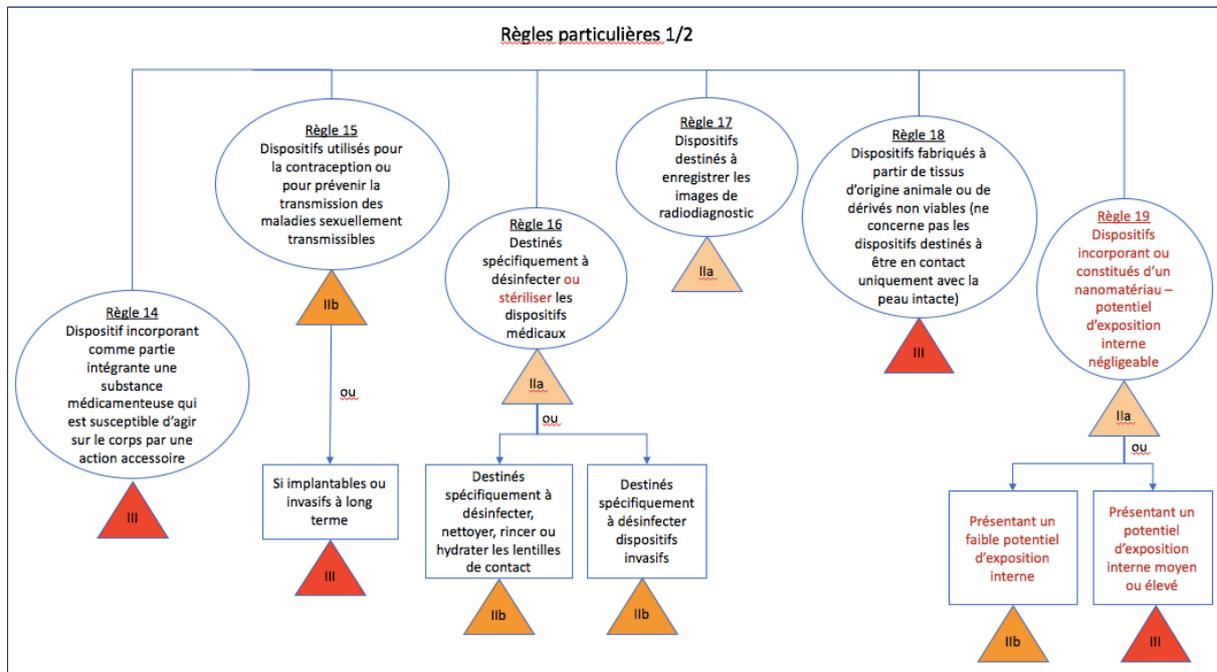


Figure 19) Classification des dispositifs médicaux invasifs selon le Règlement 2017/745 ; règles 14, 15, 16, 17, 18 et 19

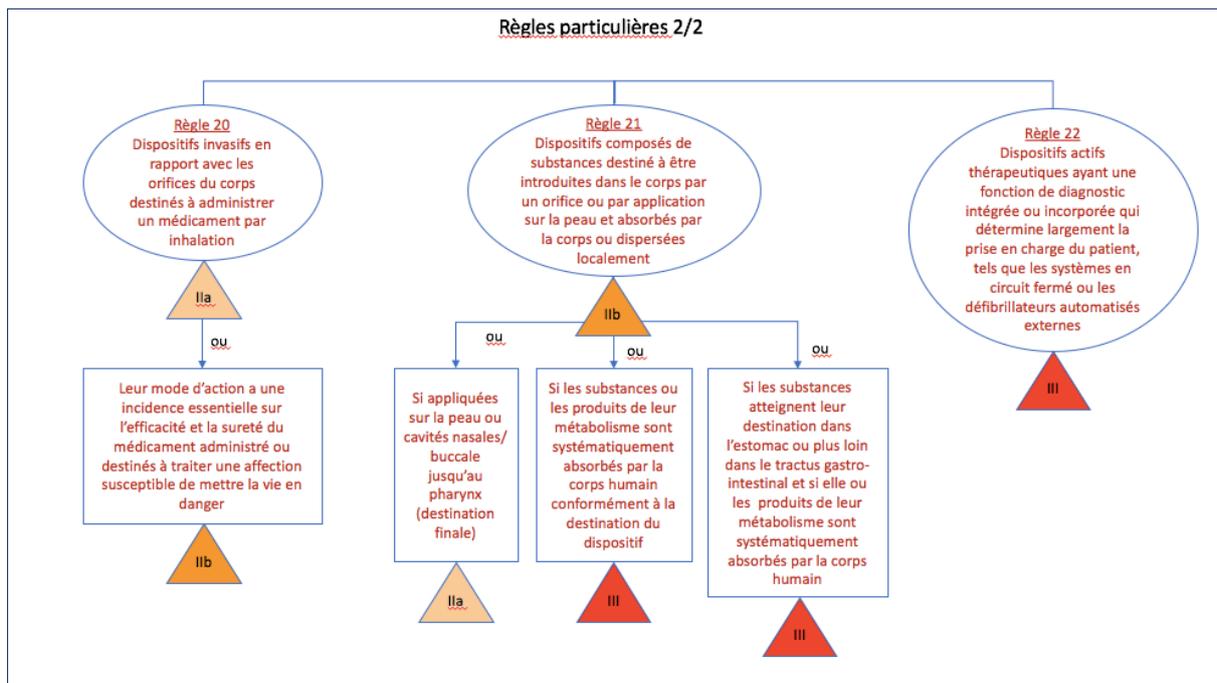


Figure 20) Classification des dispositifs médicaux invasifs selon le Règlement 2017/745 ; règles 20, 21 et 22

Suite à ces modifications de règles de classification, de nombreux dispositifs médicaux vont changer de classe et passeront dans des classes supérieures.

II.C.4 La base de données européenne des dispositifs médicaux : EUDAMED

EUDAMED est la base de données européenne pour les dispositifs médicaux, elle est administrée par la Commission européenne et elle se compose de 6 modules interconnectés et d'un site web. Les modules concernent :

- Les enregistrements des opérateurs économiques,
- Les identifiants uniques des dispositifs,
- L'enregistrement des dispositifs médicaux,
- Les ON et certificats,
- Les investigations cliniques et études de performance,
- La vigilance et la surveillance du marché.

Celle-ci doit permettre de faire le lien entre différents acteurs comme les autorités compétentes et les fabricants pour les informations liées aux dispositifs médicaux commercialisés en Union Européenne. Elle permet de partager des informations, comme les incidents liés aux dispositifs médicaux, les certificats ou les investigations cliniques sans frontières. Une partie de cette base sera par la suite ouverte au public afin de consulter des informations adéquates à l'utilisation des dispositifs médicaux. Les résumés des caractéristiques de sécurité et des performances cliniques des dispositifs médicaux ainsi que d'autres informations comme les mises en gardes et contre-indications importantes seront accessibles au public.

La base de données EUDAMED permet effectivement de renforcer la transparence et la traçabilité des dispositifs médicaux. Celle-ci a commencé à être mise en place et le module d'enregistrement des opérateurs économiques est devenu accessible en décembre 2020 (15).

II.C.5 Identifiant Unique des Dispositifs (IUD) et traçabilité

Un des grands changements liés à cette nouvelle réglementation est la mise en place et l'obligation d'utiliser l'IUD.

L'IUD est « *Une série de chiffres ou de lettres créée selon des normes internationalement acceptées d'identification et de codification de dispositifs et qui permet l'identification formelle de dispositifs donnés sur le marché* » (18). Ce nouveau système permet de tracer chaque dispositif médical tout le long de son circuit de vie ; de son développement et sa mise sur le marché, à son retrait du marché (recyclage, fin d'utilisation) en passant par l'administration ou l'utilisation. Chaque dispositif médical possède son propre IUD et chaque acteur potentiel lié aux dispositifs médicaux (le fabricant, le vendeur, le prescripteur, etc...) doit être capable de l'identifier. Il est aussi à prendre en compte par les établissements de santé pour les Dispositifs Médicaux Implantables (DMI) dans le cadre de la traçabilité.

Ce traçage des dispositifs médicaux est une mesure de sécurité et permet d'effectuer des rappels de lot si besoin, en cas par exemple, de produit défectueux, de falsification de produits ou de détection d'incident indésirable. Après attribution de l'IUD pour chaque dispositif médical, celui-ci sera progressivement apposé sur le dispositif médical lui-même, le conditionnement et/ou l'étiquette en fonction des cas. Un calendrier définit les dates auxquelles, selon la classe des DM, l'IUD doit être apposé : pour les DM de classe III, c'est le 27 mai 2022.

Toutefois, son utilisation par les établissements de santé pour les DMI débute à la date de mise en application du règlement soit le 26 mai 2021.

II.C.6 Système de Management de la Qualité (SMQ)

Afin de répondre aux exigences du règlement, le fabricant doit mettre en place un SMQ. Selon l'article 10 point 9, quel que soit la classe du DM, « *Les fabricants de dispositifs, autres que des dispositifs faisant l'objet d'une investigation, établissent, documentent, appliquent, maintiennent, mettent à jour et améliorent en permanence un système de gestion de la qualité qui garantit la conformité avec les dispositions du présent règlement et ce, de la façon la plus efficace possible et d'une manière qui soit proportionnée à la classe de risque et au type de dispositif* ». Le SMQ est un processus systématique, général et continu tout au long de la vie des dispositifs médicaux.

« Le système de gestion de la qualité porte au moins sur les aspects suivants :

a) une stratégie de respect de la réglementation, notamment le respect des procédures d'évaluation de la conformité et des procédures de gestion des modifications apportées aux dispositifs concernés par le système ;

b) l'identification des exigences générales en matière de sécurité et de performances et la recherche de solutions pour les respecter ;

c) la responsabilité de la gestion ;

d) la gestion des ressources, et notamment la sélection et le contrôle des fournisseurs et sous-traitants ;

e) la gestion des risques visée à l'annexe I, section 3 ;

f) l'évaluation clinique conformément à l'article 61 et à l'annexe XIV, y compris le SCAC ;

g) la réalisation du produit, y compris la planification, la conception, l'élaboration, la production et la fourniture de services ;

h) la vérification des attributions d'IUD conformément à l'article 27, paragraphe 3, à l'ensemble des dispositifs concernés en veillant à la cohérence et à la validité des informations fournies conformément à l'article 29 ;

i) l'élaboration, la mise en œuvre et le maintien d'un système de surveillance après commercialisation conformément à l'article 83 ;

j) la gestion de la communication avec les autorités compétentes, les organismes notifiés, les autres opérateurs économiques, les clients et/ou d'autres parties prenantes ;

k) les processus de notification des incidents graves et des mesures correctives de sécurité dans un contexte de vigilance ;

l) la gestion des mesures correctives et préventives et la vérification de leur efficacité ;

m) les procédures de contrôle et de mesure des résultats, d'analyse des données et d'amélioration des produits ».

Le SCAC est le Suivi Clinique Après Commercialisation, notion incluse à partir du règlement.

Ce système permet de garantir la qualité des produits mis sur marché européen.

La norme harmonisée NF EN ISO 13485 est la référence pour les exigences relatives au SMQ des dispositifs médicaux (19). Le règlement n'impose pas cette certification mais celle-ci vaut présomption de conformité aux exigences réglementaires du marquage CE (9).

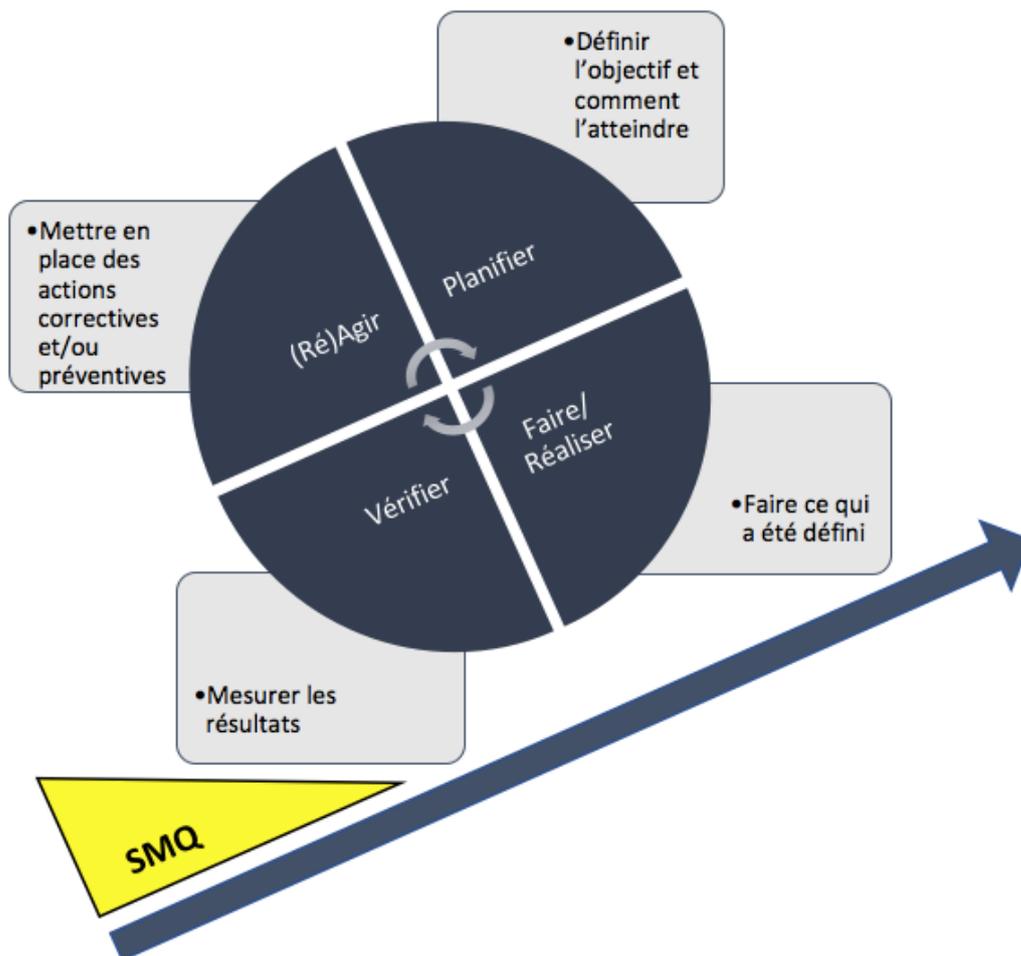


Figure 21) Principe de la roue de Deming

La Figure 21 ci-dessus représente le principe d'amélioration continue au moyen de la roue de Deming et inclue le système de management de la qualité.

II.C.7 Suivi Clinique Après Commercialisation (SCAC)

La matériovigilance et la surveillance du marché existent déjà dans les directives mais ces activités sont renforcées par le Règlement (UE) 2017/745. Le but du SCAC est de :

- Confirmer la sécurité et les performances du dispositif médical,
- Identifier et surveiller les effets secondaires inconnus ainsi que les contre-indications,
- Identifier et analyser les risques émergents,
- Réévaluer le rapport bénéfice /risque,
- Identifier toute mauvaise utilisation ou utilisation éventuelle hors destination du dispositif médical.

Le point 5 de la partie B de l'Annexe XIV (Evaluation clinique et suivi clinique après commercialisation) précise « *Le SCAC s'entend comme un processus continu de mise à jour de l'évaluation clinique visée à l'article 61 et à la partie A de la présente annexe et il s'inscrit dans le plan de surveillance après commercialisation établi par le fabricant. Dans le cadre du SCAC, le fabricant collecte et évalue de manière proactive les données cliniques résultant de l'utilisation chez ou sur les humains d'un dispositif qui porte le marquage CE et est mis sur le marché ou mis en service conformément à sa destination, comme prévu dans la procédure d'évaluation de la conformité correspondante, dans le but de confirmer la sécurité et les performances pendant toute la durée de vie prévue du dispositif, d'assurer le caractère constamment acceptable des risques identifiés et de détecter les risques émergents sur la base d'éléments de preuve concrets* ».

Les fabricants doivent mettre en place un plan de surveillance des dispositifs médicaux commercialisés lors de leur mise sur le marché en détaillant la méthodologie et les procédures utilisées avec des objectifs spécifiques. Les données prises en compte de façon proactive pourront être issues d'une collecte de l'expérience clinique du dispositif médical, de retours d'informations d'utilisateurs mais aussi de la littérature scientifique. L'analyse des résultats su SCAC doit être documentée et fera partie du rapport sur l'évaluation clinique et de la documentation technique du dispositif médical comme prévue au point 7 de l'Annexe XIV.

II.C.8 L'évaluation clinique

Enfin, parmi les grands changements apportés par le règlement, l'évaluation clinique des dispositifs médicaux. Nous allons voir dans la partie suivante en quoi l'évaluation clinique des dispositifs médicaux est modifiée.

III ANALYSE CROISEE DE L'EVALUATION CLINIQUE SELON LES DEUX APPROCHES REGLEMENTAIRES

L'évaluation clinique d'un dispositif médical est une étape clé et déterminante dans le développement de celui-ci. L'objectif est principalement de démontrer la qualité, l'efficacité et la sécurité du dispositif, trois notions indispensables pour la mise sur le marché de tout produit de santé en France et en Europe.

Afin de pouvoir comprendre les changements de l'évaluation clinique des dispositifs médicaux au cours des 30 dernières années, nous allons procéder à une analyse croisée des informations issues des textes réglementaires, d'une part sous les directives, et d'autre part avec le nouveau règlement. Les sommaires de ces textes réglementaires sont respectivement présentés en Annexe A et Annexe B. Le choix du référentiel va être défini par le cadre réglementaire français des dispositifs médicaux.

La Haute Autorité de Santé (HAS), créée en 2004, est une autorité publique indépendante à caractère scientifique qui vise à développer la qualité dans le champ sanitaire, social et médico-social, au bénéfice des personnes. Ses 3 missions principales sont :

- D'évaluer les médicaments, dispositifs médicaux et actes en vue de leur remboursement,
- De recommander les bonnes pratiques et
- De mesurer et d'améliorer la qualité des hôpitaux, cliniques, médecines de ville et établissements sociaux et médico-sociaux.

Nous allons voir quelle place le cadre réglementaire donne concrètement à l'évaluation clinique des dispositifs médicaux sous les directives. Nous analyserons ensuite l'évaluation clinique dans le Règlement (UE) 2017/745.

III.A L'évaluation clinique des dispositifs médicaux selon les directives

III.A.1 Rappel du cadre réglementaire

Comme nous l'avons vu, le cadre réglementaire des DM a été défini initialement en Europe, par 3 directives qui couvrent l'ensemble des dispositifs médicaux jusqu'à l'entrée en application du Règlement (UE) 2017/745 :

- La directive 90/385/CEE du Conseil, du 20 juin 1990, concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs,
- La directive 93/42/CEE du Conseil du 14 juin 1993 relative aux Dispositifs Médicaux,
- Et la directive 2007/47/CEE modifiant la directive relative aux dispositifs médicaux implantables actifs (90/385/CEE), la directive relative aux dispositifs médicaux (93/42/CEE) et la directive mise sur le marché des produits biocides (98/8/CE).

Les directives 90/385/CEE et 93/42/CEE en vigueur en Europe, ont été transposées, en droit français, initialement dans le livre V bis du CSP par :

- La loi n° 94-43 du 18 janvier 1994 (articles L.665-1 à L.665-9),
- Le décret n°95-292 du 16 mars 1995 (articles R.665-1 à R.665-47),
- Le décret n°96-32 du 15 janvier 1996 (articles R.665-48 à R.665-64).

La directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux, parue en 1993, encadrait la majeure partie des dispositifs médicaux. Par la suite, des modifications ont eu lieu pendant environ 25 ans, soit en 1998, 2000, 2001, 2003 et enfin, en 2007.

En 2007, la directive 2007/47/CEE du Parlement européen et du Conseil du 5 septembre 2007 est venue modifier 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. Cette version amendée a entraîné ensuite l'évaluation clinique systématique des dispositifs médicaux.

Cette directive 2007/47/CE a été transposée en droit national en France par publication :

- Du décret n°2009-482 relatif aux conditions de mise sur le marché des dispositifs médicaux,
- De l'ordonnance n°2010-250 le 11 mars 2010 (JO 12/03/2010) dans laquelle nous pouvons noter l'insertion d'un article L. 5211-3-2 qui impose une appréciation du respect des exigences essentielles, une évaluation des effets indésirables et du caractère acceptable du rapport entre les bénéfices et les risques, fondées sur des données cliniques ou des investigations cliniques.
- Du décret n°2010-270 le 15 mars 2010 relatif à l'évaluation clinique des dispositifs médicaux et à la communication des données d'identification à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, nouvellement appelée ANSM : Il concerne les catégories de dispositifs médicaux pour lesquelles des investigations cliniques sont requises et les conditions dans lesquelles ces investigations doivent être menées. En outre, ce décret vient étendre l'obligation d'information prévue par l'article L. 5211-4 du CSP touchant les dispositifs médicaux présentant un potentiel élevé de risque pour la santé humaine. Il est ajouté pour les classe IIa, l'obligation de communication aux autorités de santé lors de la mise sur le marché ou mise en service.
- De trois arrêtés le 15 mars 2010 (JO 16/03/2010) qui transposent les dispositions contenues dans les annexes de la directive 2007/47/CE et notamment, celles relatives aux :
 - ✓ Conditions de mise en œuvre des exigences essentielles applicables aux dispositifs médicaux,
 - ✓ Règles de classification des dispositifs médicaux,
 - ✓ Modalités d'application des procédures de certification de la conformité et les risques, fondées sur des données cliniques ou des investigations cliniques.

III.A.2 L'évaluation clinique d'après les directives

III.A.2.a Données cliniques – processus d'évaluation et de conformité

Dans cette partie, nous allons voir quelle est la place de l'évaluation clinique des dispositifs médicaux dans le cadre réglementaire des directives.

Si la directive de 2007 a apporté plusieurs modifications aux deux anciennes directives, comme les règles de classification pour certains dispositifs médicaux entraînant un changement de classe, c'est la prise en compte de l'évaluation clinique qui nous intéresse ici.

En effet, les données cliniques y ont été définies à l'article 1 point 2 k : « *les informations relatives à la sécurité et aux performances obtenues dans le cadre de l'utilisation clinique d'un dispositif. Les données cliniques proviennent soit :*

- a) Des investigations cliniques du dispositif concerné ;*
- b) Des investigations cliniques ou d'autres études citées dans la littérature scientifique d'un dispositif similaire pour lequel l'équivalence avec le dispositif concerné peut être démontrée ;*
- c) Des rapports, publiés ou non, relatifs à une autre expérience clinique acquise sur le dispositif concerné ou un dispositif similaire pour lequel l'équivalence avec le dispositif concerné peut être démontrée ; » (11).*

Le processus d'évaluation clinique pour les dispositifs médicaux est abordé dans les annexes II, VII pour la déclaration CE de conformité ainsi que l'annexe X du cadre réglementaire des dispositifs médicaux.

- ✓ D'après l'annexe II faisant référence au système complet d'assurance qualité, le fabricant s'engage à réévaluer continuellement à compter de la fabrication, les données de son dispositif et notamment les données cliniques, ainsi qu'à mettre en œuvre les mesures nécessaires afin de garantir les performances et la sécurité de son dispositif dans les conditions normales d'utilisation : « *un engagement du fabricant de mettre en place et de tenir à jour une procédure systématique d'examen des données acquises sur le dispositif depuis sa production, y compris les dispositions visées à l'annexe X, et de mettre en œuvre des moyens appropriés pour appliquer*

les mesures correctives nécessaires ». Il s'agit d'une partie de texte que l'on retrouve dans l'annexe VII.

- ✓ L'annexe VII de la Directive décrit la procédure de déclaration CE de conformité. Comme insérée dans la Directive en 2007, la démonstration de la conformité aux exigences essentielles doit inclure une évaluation clinique. Pour cela la documentation technique du dispositif doit comprendre, entre autres, « *les rapports d'essai et, le cas échéant, les données cliniques selon l'annexe X ; l'évaluation clinique conformément à l'annexe X* ». Tout comme dans l'annexe II, le point 4 précise que « *le fabricant met en place et tient à jour une procédure systématique d'examen des données acquises sur les dispositifs depuis leur production, y compris les dispositions visées à l'annexe X, et s'engage à mettre en œuvre des moyens appropriés pour appliquer toutes les mesures correctives nécessaires en tenant compte de la nature du produit et des risques qui y sont liés* ».
- ✓ Le fabricant est tenu de communiquer aux autorités tout élément susceptible d'entraîner ou d'avoir entraîné la mort ou une dégradation grave de l'état de santé d'un patient ou d'un utilisateur mais aussi ayant entraîné le rappel systématique de dispositifs. Que cela soit lié à un dysfonctionnement, à une altération, à une raison d'ordre technique ou médical liés aux caractéristiques et/ou aux performances d'un dispositif ou à un problème de notice ou d'étiquetage, il est important pour le fabricant d'avoir en place un système permettant de récupérer et analyser les données de ses produits.

III.A.2.b L'évaluation clinique

L'évaluation clinique est détaillée dans l'annexe X de la Directive. Elle mentionne les exigences et les obligations incombant aux fabricants en se déclinant en 2 parties : les dispositions générales de l'évaluation clinique et les investigations cliniques.

III.A.2.b.i Dispositions générales

En premier lieu, voyons les dispositions générales concernant les données cliniques prises en compte pour l'évaluation clinique des dispositifs médicaux.

Le but de l'évaluation clinique est de prouver que dans les conditions normales d'utilisation du dispositif médical, les caractéristiques et les performances revendiquées par le fabricant sont respectées tout en assurant la sécurité des utilisateurs. Pour cela, les données cliniques sont le meilleur moyen de se rapprocher de la "vie réelle". Ces données cliniques doivent aussi permettre d'évaluer les potentiels effets indésirables liés à l'utilisation du dispositif médical, ce qui permet de dresser le profil de sécurité du produit.

L'évaluation clinique se base sur une évaluation critique de données cliniques qui peuvent être constituées de trois façons différentes :

- Provenant de la littérature scientifique pertinente
- Ou les résultats d'investigations cliniques
- Ou une combinaison des deux points précédents soit, une évaluation critique des données issues de la littérature scientifique et des résultats d'investigations cliniques.

La première possibilité 1.1.1 évoquée dans les Directives, correspond à « *une évaluation critique de la littérature scientifique pertinente actuellement disponible concernant la sécurité, les performances, les caractéristiques de conception et de la destination du dispositif démontrant :*

- *L'équivalence du dispositif avec le dispositif auquel se rapportent les données, et*
- *Le respect des exigences essentielles concernées ».*

Cette méthodologie semble être la plus accessible et pratique en matière de temps et de coût pour le fabricant. Cependant, le recours à la littérature est conditionné à la démonstration de l'équivalence.

La seconde option 1.1.2 qui s'offre au fabricant repose sur la réalisation d'investigations cliniques : « *soit sur une évaluation critique des résultats de toutes les investigations cliniques réalisées ;* ». La seconde partie de l'annexe X est consacrée aux investigations cliniques.

Et enfin la troisième possibilité 1.1.3 est une combinaison des deux précédentes : « *soit sur une évaluation critique de la combinaison des données*

cliniques visées aux points 1.1.1 et 1.1.2 », c'est-à-dire une combinaison de données issues de la littérature et de celles résultant d'investigations cliniques menées par le fabricant.

Cette première partie « Dispositions générales » de l'annexe X explique le but de l'évaluation clinique. Les objectifs de cette évaluation clinique sont de garantir la performance lors de l'utilisation du dispositif médical dans les conditions normales d'utilisation ainsi que connaître le profil de sécurité du dispositif médical. Le fabricant doit mener cette évaluation afin de démontrer la sécurité et la performance pour chaque indication revendiquée. Le fabricant a donc le choix, d'après le texte, entre trois méthodes qui définissent les données sur lesquelles se base l'évaluation clinique. Cependant, excepté le paragraphe 1.1 bis de cette annexe X : « *Dans le cas de dispositifs implantables et de dispositifs faisant partie de la classe III, les investigations cliniques doivent être réalisées, sauf si le recours aux données cliniques existantes peut être dûment justifié* » qui précise que des investigations cliniques, c'est à dire la deuxième option proposée 1.1.2, doivent être réalisées pour les DMI et DM de classe III, rien ne précise dans cet article ce qui doit aider le fabricant à faire son choix parmi le type de données sur lesquelles il va réaliser son évaluation clinique. Et même cette précision applicable aux dispositifs médicaux les plus à risque détaille une exception sur justification.

Alors que l'annexe X de la Directive de 1993 était très peu détaillée, la Directive de 2007 apporte un peu plus d'éléments : le cas des dispositifs implantables et de classe III pour lesquels des investigations cliniques doivent être réalisées. L'évaluation clinique doit être détaillée dans la documentation technique des dispositifs médicaux et elle doit être mise à jour activement avec les données de surveillance après commercialisation.

En 2007, une dérogation a été insérée dans les dispositions générales de l'annexe X : « Lorsque la démonstration de la conformité aux exigences essentielles basée sur les données cliniques n'est pas considérée comme appropriée, une justification appropriée doit être donnée sur la base des résultats de la gestion des risques et en tenant compte des caractéristiques spécifiques de l'interaction entre le dispositif et le corps humain, des performances cliniques recherchées et des revendications du fabricant. Si la démonstration de la conformité aux exigences essentielles est fondée uniquement sur l'évaluation de la performance, les bancs

d'essai et l'évaluation préclinique, la validité de cette démonstration doit être dûment étayée ». Ce sont des produits qui ne peuvent pas être évalués cliniquement. Ce sont les données techniques qui garantissent la sécurité et les performances de ce type de produit.

III.A.2.b.ii Les investigations cliniques

La seconde partie de l'annexe X concerne les investigations cliniques.

L'investigation clinique est une méthode qui permet d'étudier et de connaître les caractéristiques entre autres cliniques d'un produit. Celle-ci est détaillée à l'article 15 de la Directive. Les investigations cliniques servent à prouver l'efficacité d'un produit. Les données cliniques obtenues lors des investigations permettent d'argumenter l'évaluation clinique des dispositifs.

Cette seconde partie détaille les objectifs, les considérations éthiques et les méthodes pour caractériser la performance et le profil de sécurité du dispositif médical lors de la réalisation d'investigation clinique.

✓ « *Les objectifs des investigations cliniques sont :*

- *de vérifier que, dans des conditions normales d'utilisation, les performances du dispositif sont conformes à celles visées à l'annexe I point 3*
- *et de déterminer les éventuels effets secondaires indésirables dans des conditions normales d'utilisation et d'évaluer si ceux-ci constituent des risques au regard des performances assignées au dispositif ».*

Ces objectifs sont similaires à ceux de l'évaluation clinique puisque les fabricants ont recours à ces investigations lorsqu'il y a peu ou qu'il n'y a pas de données cliniques disponibles relatives à leur dispositif ou aux dispositifs équivalents déjà présents sur le marché.

Il est donc nécessaire lors de ces investigations de prouver que les performances du dispositif médical revendiquées par le fabricant sont vérifiées lors de l'utilisation de celui-ci. Ces investigations doivent être menées dans les conditions de commercialisation en tenant compte de la conception, de la fabrication et du conditionnement du dispositif à l'étude.

- ✓ En ce qui concerne les méthodes détaillées dans cette annexe, « *Les investigations cliniques sont effectuées selon un plan d'essai approprié correspondant au dernier état de la science et de la technique, défini de manière à confirmer ou à réfuter les affirmations du fabricant à propos du dispositif ; ces investigations comportent un nombre d'observations suffisant pour garantir la validité scientifique des conclusions. Les investigations cliniques sont effectuées selon un plan d'essai approprié correspondant au dernier état de la science et de la technique, défini de manière à confirmer ou à réfuter les affirmations du fabricant à propos du dispositif ; ces investigations comportent un nombre d'observations suffisant pour garantir la validité scientifique des conclusions* ».

Le fabricant doit s'assurer d'adapter ses investigations cliniques au dispositif médical, à ses caractéristiques et à son utilisation, donc de procéder dans les conditions réelles d'utilisation. Il doit aussi enregistrer et déclarer aux autorités compétentes tous les événements indésirables graves consécutivement à leur déclaration.

Ces investigations se déroulent sous la responsabilité d'un médecin ou autre personne autorisée ayant accès aux données techniques et cliniques du dispositif médical étudié. *In fine*, un rapport critique doit être rédigé par le médecin ou une autre personne autorisée contenant toutes les données obtenues.

L'évaluation clinique des dispositifs médicaux fait partie des impacts majeurs de la directive de 2007 puisque le devoir d'apporter des données cliniques est devenu systématique pour le fabricant : « *6 bis. La démonstration de la conformité aux exigences essentielles doit inclure une évaluation clinique conformément à l'annexe X* ».

Nous pouvons noter que tous les termes relatifs à l'évaluation clinique apparaissent plus précisément dans les textes lors de l'amendement de la directive en 2007. Avant cette date, les termes d'évaluation clinique, excepté dans le titre de l'annexe X, n'apparaissaient pas dans les directives en vigueur. Lors du passage à la directive de 2007, le terme « données cliniques » a été remplacé par le terme « évaluation clinique ».

Dans ce cadre réglementaire ou très prochainement ancienne réglementation, l'évaluation clinique fait déjà partie intégrante du dossier de marquage CE et s'inscrit dans un processus continu relatif au cycle de vie des dispositifs médicaux. En effet, le fabricant doit tenir compte de toutes les données cliniques disponibles provenant de la littérature scientifique, d'investigations cliniques, de la matériovigilance de ses dispositifs mais aussi de ceux provenant de dispositifs similaires. Cependant les textes réglementaires cités restent très théoriques sur les méthodes à mettre en place pour répondre à de telles exigences.

III.A.2.c Des outils d'aide pour l'évaluation clinique : les MEDDEV

Les MEDDEV sont des textes européens de référence, élaborés par la commission européenne, mais sans valeur légale. Ces guides sont des lignes directrices concernant des questions d'application des directives. Ils permettent de guider les fabricants et les organismes notifiés en fonction des étapes du cycle de vie des dispositifs en adéquation avec le cadre réglementaire. Il existe plusieurs guides numérotés de 2.1 à 2.15 abordant différents thèmes :

- 2.1 Scope, field of application, definition
- 2.2 Essential requirements
- 2.4 Classification of MD
- 2.5 Conformity assessment procedure
- 2.7 Clinical investigation, clinical evaluation
- 2.10 Notified bodies
- 2.12 Post-Market surveillance
- 2.13 Transitional period
- 2.14 IVD
- 2.15 Other guidance

Ces guides n'ont pas été tous modifiés depuis l'entrée en vigueur de la Directive 2007/47/CE. Les guides qui nous intéressent ici pour ce travail sont les MEDDEV 2.7 et 2.12.

III.A.2.c.i MEDDEV 2.7/1 L'évaluation clinique, un guide pour les fabricants et les organismes notifiés sous les directives 93/42/EEC et 90/385/EEC

Le MEDDEV 2.7/1 révision 4 est la référence actuelle pour l'évaluation clinique et les investigations cliniques. Sa dernière mise à jour date de 2016 (12).

Ce guide décrit la nécessité d'effectuer une évaluation clinique lors du développement des dispositifs médicaux ainsi que tout au long de la vie de ceux-ci avec un processus continu. Le but est pour le fabricant de recueillir des données afin de confirmer et justifier de la conformité aux exigences essentielles des dispositifs auprès des ON et des autorités de santé. Pour démontrer la conformité d'un dispositif médical aux exigences essentielles, les données cliniques doivent être en ligne avec les connaissances actuelles, l'état de l'art, et être scientifiquement valables. L'évaluation clinique va être effectuée, avant mise sur le marché du dispositif médical, pour le marquage CE initial et mis à jour régulièrement tous les 1 an ou 2 à 5 ans en fonction du niveau de risque associé au dispositif médical et des connaissances acquises de celui-ci.

Avant mise sur le marché, cette évaluation permet d'établir la sécurité et les performances cliniques des dispositifs. En cas d'utilisation de données de dispositifs équivalents, cela permet d'évaluer si suffisamment de données cliniques sont disponibles en vue de démontrer la sécurité et les performances. Enfin, si des données cliniques supplémentaires sont nécessaires, l'évaluation clinique va donner lieu à une analyse afin de savoir si des investigations cliniques doivent être menées et dans quelles conditions.

Cette analyse, représentée en Figure 22, se déroule en 5 étapes :

- Étape 0 : définir le dispositif médical et le plan d'évaluation clinique
- Étape 1 : identifier les données pertinentes
- Étape 2 : évaluer les données individuelles en matière de validité scientifique, pertinence et pondération des données
- Étape 3 : Analyser des données pour conclure
 - o à la conformité aux exigences essentielles pour la performance et la sécurité du dispositif médical, incluant le rapport bénéfice/risque

- au risque résiduel et aux incertitudes afin de savoir si ceux-ci sont acceptables pour le marquage et si ceux-ci doivent être approfondis durant les études après commercialisation.
- Étape 4 : finaliser le rapport d'évaluation clinique qui résume et rassemble l'évaluation de toutes les données cliniques documentées. Ce rapport et les données cliniques constituent les preuves cliniques pour l'évaluation de conformité.

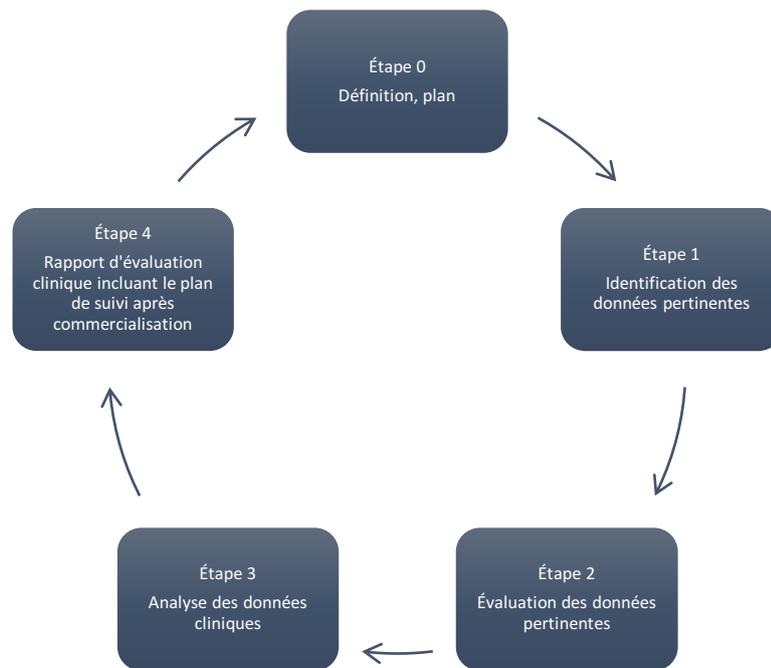


Figure 22) Étapes de l'évaluation clinique selon les MEDDEV

Lors de l'utilisation de données de la littérature pour l'évaluation clinique, le fabricant doit prouver la notion d'équivalence entre son dispositif médical et celui ou ceux dont les données cliniques vont être utilisées. Le principe d'équivalence entre deux dispositifs médicaux est basé sur la preuve de similarité concernant les 3 éléments suivants présentés dans la Figure 23 ci-dessous :

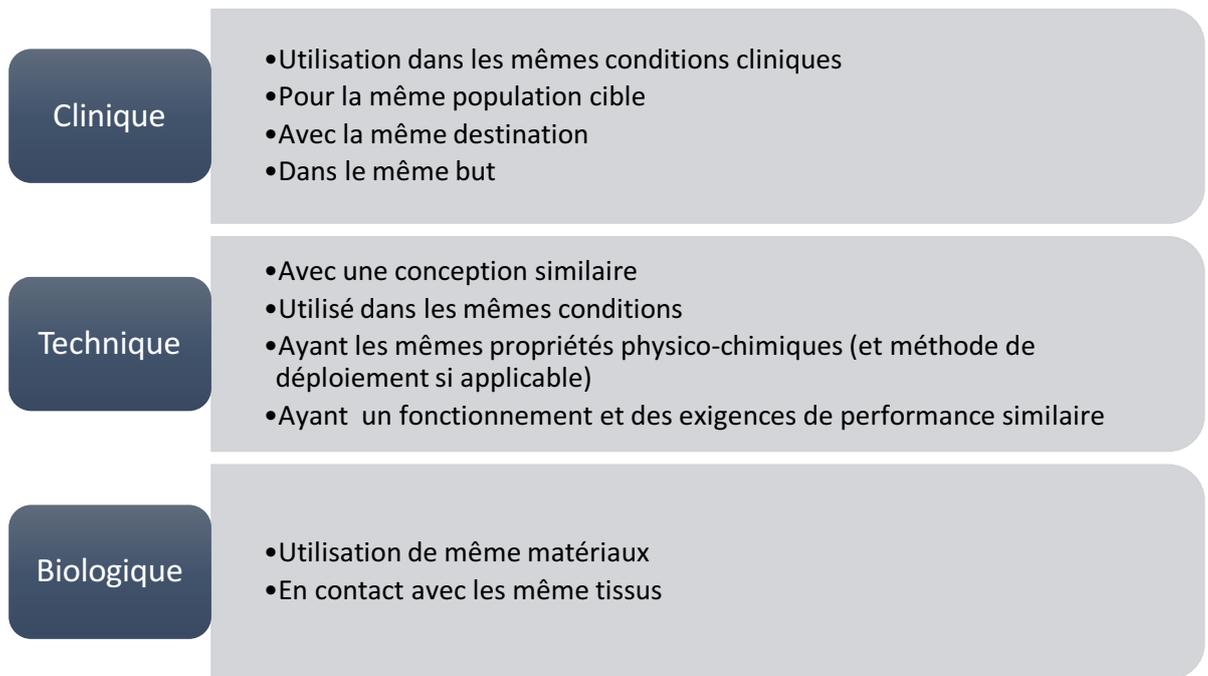


Figure 23) Caractéristiques clés pour la démonstration d'équivalence entre deux dispositifs médicaux selon les MEDDEV

En cas d'écart ou de manque de données, des investigations cliniques devront être menées. Le besoin d'investigations cliniques dépend donc des données déjà existantes d'une part mais aussi du profil bénéfice/risque et des effets indésirables connus ou inattendus du dispositif médical.

Comme précisé, l'évaluation clinique d'un dispositif médical permet de démontrer que celui-ci répond bien aux exigences essentielles en termes de sécurité et de performance tout au long de son cycle de vie. Il est d'autant plus important donc de mettre en place un suivi après commercialisation afin de collecter et analyser les données liées à l'utilisation du dispositif médical en vie réelle.

III.A.2.c.ii MEDDEV 2.12/2 Études cliniques de suivi après commercialisation, un guide pour les fabricants et les organismes notifiés

Le guide MEDDEV 2.12/2 révision 2 a été mis à jour en janvier 2012.

Alors que pour un nouveau dispositif médical l'évaluation clinique a lieu avant commercialisation, les données d'utilisation des dispositifs médicaux deviennent plus abondantes et très intéressantes après commercialisation, en situation réelle d'utilisation. Le nombre de patients et utilisateurs peut alors être plus grand, les délais moins restreints, les sujets plus hétérogènes. Tous ces éléments permettent de diminuer le biais de sélection lors de la conduite d'investigations cliniques. En effet il est souvent plus rare de faire face à un évènement grave, dans un délai de temps court. Le fabricant a donc la responsabilité de mettre en place un système approprié avec un plan de surveillance après commercialisation lui permettant d'identifier et d'analyser les risques liés à l'utilisation de son DM. Cette surveillance doit être mise en place grâce à des études de suivi clinique après commercialisation.

Certaines circonstances peuvent justifier la mise en place de ces études :

- Innovation,
- Changement significatif dans le produit ou son utilisation,
- Niveau de risque élevé de par son design, ses matériaux et composants, son caractère invasif ou la procédure clinique utilisée, sa localisation, la population (âgée ou pédiatrique), la maladie dans laquelle il est utilisé,
- Données cliniques initiales limitées, besoin de données à long terme, sur des sous populations,
- Rapport bénéfice/risque modifié,
- Matéiovigilance, mésusage, interactions avec d'autres produits ou traitements,
- Lorsque le marquage CE est réalisé par équivalence.

Lors de leur mise en place ces études de suivi doivent être planifiées et être pertinentes pour le DM et son utilisation. Elles doivent permettre de répondre à une ou des questions bien établies concernant la sécurité et/ou la performance du dispositif, décrire les objectifs et leur critères associés. Leur conception doit être scientifiquement établie avec un rationnel et un plan d'analyse statistique adéquat. Le plan d'analyse des données doit permettre de tirer des conclusions fiables au sujet des questions soulevées.

III.A.3 Conclusion

De manière générale, l'évaluation clinique comme présentée dans l'annexe X repose sur une évaluation critique de données. Comme nous avons pu le voir plus en détail précédemment, ces données peuvent être issues de la littérature et donc d'autres fabricants ou bien du même fabricant si celui-ci fait évoluer l'un de ses dispositifs médicaux déjà commercialisé ou s'il réalise des investigations cliniques.

L'analyse critique des données cliniques doit suivre une procédure définie et fondée sur un plan méthodologique. Le fabricant s'engage sur la pertinence des données utilisées ainsi que sur le plan méthodologique. Lors de la revue critique de la littérature scientifique, il doit tenir compte des caractéristiques techniques, de la destination du dispositif médical, de sa sécurité et de ses performances pour démontrer l'équivalence des dispositifs médicaux auxquels se rapportent les données cliniques d'une part, et le respect des exigences essentielles d'autre part.

III.B L'évaluation clinique des dispositifs médicaux selon le nouveau règlement

Comme écrit précédemment, le nouveau cadre réglementaire a été adopté par l'Union Européenne pour réformer la législation des dispositifs médicaux.

Le 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 (JOUE L117 du 5 mai 2017 p.1) doit entrer en application en mai 2021, après décalage d'un an dû aux circonstances de la pandémie COVID-19 liée au virus SARS-CoV-2.

D'un premier abord le nouveau règlement est nettement plus détaillé et donc approfondi comparé à l'ancienne réglementation. Il se compose de 101 articles considérants puis il s'organise en 10 chapitres avec un total de 123 articles. Enfin 17 annexes viennent le compléter.

Nous allons ci-dessous, détailler les parties concernant l'évaluation clinique dans ce nouveau cadre réglementaire. Tout d'abord nous allons énumérer les considérations pré-règlement, ensuite nous verrons les articles de référence à l'évaluation clinique et enfin nous analyserons les annexes s'y référant.

III.B.1 Les considérants du règlement

Dans les 101 considérations pré règlement voici ceux qui mentionnent l'évaluation clinique :

- Le considérant 4 précise que pour améliorer la santé et la sécurité : « *Il convient de renforcer considérablement certains aspects essentiels de l'approche réglementaire en vigueur, tels que la supervision des organismes notifiés, les procédures d'évaluation de la conformité, **les investigations cliniques et l'évaluation clinique**, la vigilance et la surveillance du marché, et d'introduire des dispositions garantissant la transparence et la traçabilité des dispositifs médicaux* ».
- Le considérant 12 concerne la généralisation de la gestion des risques et de **l'évaluation clinique** pour des produits n'étant pas à destination médicale soit,

non classés dispositifs médicaux, mais ayant une fonction esthétique ou une destination similaire à des dispositifs médicaux par leur fonctionnement et profil de risque, grâce à des spécifications communes.

- Le considérant 20 précise l'harmonisation des définitions employées sur les pratiques européennes et internationales dont **l'évaluation clinique et les investigations cliniques**.
- Le considérant 29 concernant l'intégration d'obligations incombant au fabricant (initialement que dans les annexes), met en avant certaines responsabilités qui incombent aux fabricants, dont **l'évaluation clinique**.
- Le considérant 33 souligne **l'association et l'alignement de la gestion de risque et de l'évaluation clinique** qui devraient dépendre l'une de l'autre en considérant les risques cliniques lors des investigations cliniques et le SCAC :
« *Le processus de gestion des risques et le processus d'évaluation clinique devraient être interdépendants et être mis à jour régulièrement* ».
- Selon le considérant 48, les fabricants devraient rendre public un document résumant les principaux aspects liés à la sécurité et aux performances ainsi que **les résultats de l'évaluation clinique** des dispositifs implantables et des DM de classe III, étant donné leur risque élevé.
- Le considérant 49 soutient le besoin d'inclure la place du dispositif médical dans le cadre des solutions diagnostiques ou thérapeutiques en tenant compte de **l'évaluation clinique**. Ces éléments devraient être spécifiés dans le résumé des caractéristiques de sécurité et des performances cliniques.
- Lors du considérant 51, le règlement demande une évaluation critique « *de la documentation technique des fabricants, en particulier de la documentation concernant l'évaluation clinique* » par l'autorité responsable des organismes notifiés. Ce point met en relief le besoin d'un double contrôle en ce qui concerne l'évaluation clinique des dispositifs médicaux.
- De même, le considérant 56 aborde la nécessité d'un double contrôle par des groupes d'experts afin de contrôler le rapport des organismes notifiés fait sur **l'évaluation clinique** des dispositifs médicaux les plus à risque. Le but de cette démarche est une harmonisation de l'évaluation des dispositifs médicaux à haut risque.
- Le considérant 57 propose aussi pour les dispositifs médicaux à haut risque (classes III et IIb) la consultation volontaire par le fabricant, de groupes

d'experts, préalablement à **l'évaluation clinique et/ou l'investigation clinique** en amont de ces étapes afin d'éclairer « sur sa stratégie de développement clinique ainsi que sur des propositions d'investigations cliniques ».

- Le considérant 74 détaille le rôle actif que doit avoir le fabricant après commercialisation, par la mise à jour de la documentation technique dans un objectif de transparence : « *Les données et les informations pertinentes collectées grâce à la surveillance après commercialisation, ainsi que les enseignements tirés des mesures préventives et/ou correctives mises en œuvre, devraient être utilisés pour mettre à jour toute partie pertinente de la documentation technique, concernant par exemple l'évaluation des risques et **l'évaluation clinique**, et devraient également servir l'objectif de transparence* ».
- Dans le considérant 83 nous retrouvons de nouveau l'aspect d'un double contrôle et la mise en avant du rôle des groupes d'experts. Nous voyons ici l'utilité pour la Commission, le Groupe de Coordination en matière de Dispositifs Médicaux (GCDM), les fabricants et les ON d'avoir une « assistance scientifique, technique et clinique » pour l'application de ce nouveau règlement. Ce considérant se place aussi dans les cas de DM à haut risque : « *les groupes d'experts devraient s'acquitter de la tâche consistant à fournir un **avis sur les rapports d'évaluation sur l'évaluation clinique** des organismes notifiés dans le cas de certains dispositifs à haut risque* ». Tout comme le considérant 56, le 83 revient sur l'expertise requise lors de l'évaluation d'évaluation clinique par les ON dans le cas des dispositifs médicaux à haut risques.

Le GCDM est un groupe composé d'experts désignés par les états membres. Une des principales fonctions de ce groupe sera de veiller à la coordination des actions de surveillance du marché. Il s'agit donc d'une régulation et d'une surveillance au niveau européen pour le secteur des dispositifs médicaux.

On note dans l'ensemble des considérants, une mise en avant de l'étape d'évaluation clinique qui fait partie intégrante du dossier gestion des risques du fabricant et dont 12 paragraphes y portent directement précision.

III.B.2 Les articles de référence

Nous allons tout d'abord analyser les articles du règlement qui participent à l'encadrement réglementaire de l'évaluation clinique des dispositifs médicaux.

III.B.2.a Article 1er, Objets et champs d'application

Selon l'article premier, détaillant le champ d'application du règlement, les groupes de produits n'ayant pas de destination médicale, listé à l'annexe XVI, suivent les spécifications communes si besoin sur l'évaluation clinique en ce qui concerne la sécurité. On note un renforcement de l'évaluation clinique, ici au même niveau que le système qualité pour les produits, même ceux sans destination médicale.

III.B.2.b Article 5, Mise sur le marché et mise en service

Il renvoie directement à l'article 61, soit le chapitre VI (Évaluation clinique et investigation clinique) : « *La démonstration de la conformité avec les exigences générales en matière de sécurité et de performances comprend une évaluation clinique telle qu'elle est prévue à l'article 61* ».

III.B.2.c Article 8, Application des normes harmonisées

L'article 8 rappelle le principe de présomption de conformité aux exigences du fait d'une certification selon une norme harmonisée. Ainsi tout dispositif certifié conforme aux normes harmonisées applicables est présumé conforme au règlement. Cela s'applique aux opérateurs économiques ou aux promoteurs en ce qui concerne, entre autres, les investigations cliniques et l'évaluation clinique.

III.B.2.d Article 9, Spécifications communes

Si « *les normes harmonisées applicables ne suffisent pas, ou lorsqu'il y a lieu de répondre à des préoccupations de santé publique, en ce qui concerne les exigences générales en matière de sécurité et de performances énoncées à l'annexe*

I, la documentation technique prévue aux annexes II et III, l'évaluation clinique et SCAC prévus à l'annexe XIV ou les exigences relatives aux investigations cliniques énoncées à l'annexe XV », la commission peut alors adopter des spécifications communes après consultation du GCDM.

III.B.2.e Article 10, Obligations générales des fabricants.

D'après le paragraphe 3, « *Les fabricants réalisent une évaluation clinique conformément aux exigences énoncées à l'article 61 et à l'annexe XIV, notamment un SCAC* ». Même s'il reprend la notion de collecte et d'analyse des données qui existe depuis la directive de 2007, le suivi clinique après commercialisation est une nouveauté du règlement. Il s'agit d'un processus continu de mise à jour de l'évaluation clinique. L'évaluation clinique ainsi que le SCAC doivent faire partie du système de gestion de la qualité. Le fabricant a la responsabilité d'informer les autres acteurs tels que les autorités compétentes ou l'ON ayant délivré le certificat ainsi que prendre des mesures correctives, rappeler ou retirer le DM en cas de risque de non-conformité ou de risque grave. Le système de gestion de la qualité permet d'assurer cette obligation.

III.B.2.f Article 32, Résumé des caractéristiques de sécurité et des performances cliniques

« *Dans le cas des dispositifs implantables et des dispositifs de classe III, autres que des dispositifs sur mesure ou les dispositifs faisant l'objet d'une investigation, le fabricant produit un résumé des caractéristiques de sécurité et des performances cliniques* ».

Pour les dispositifs médicaux de classe III et les dispositifs implantables, le résumé des caractéristiques de sécurité et des performances cliniques sera mis à disposition des utilisateurs et donc des patients, si nécessaire, sur la base de données EUDAMED. Il est fourni à l'ON lors de l'évaluation de la conformité.

Le résumé de l'évaluation clinique ainsi que les informations pertinentes sur le SCAC doivent faire partie du résumé des caractéristiques de sécurité et des performances cliniques du dispositif médical. Il est intégré dans la documentation technique détaillée en annexe II du règlement.

III.B.2.g Article 54, Procédure de consultation dans le cadre de l'évaluation clinique pour certains dispositifs des classes IIb et III

L'article 54 ne concerne que les dispositifs médicaux implantables de classe III et les dispositifs médicaux de classe IIb destinés à administrer dans l'organisme et/ou à retirer de l'organisme un médicament, règle 12 annexe VIII section 6.4, soit les plus à risque. « *Un organisme notifié suit la procédure de consultation dans le cadre de l'évaluation clinique visée à l'annexe IX, section 5.1, ou à l'annexe X, section 6, selon le cas, lorsqu'il procède à l'évaluation de la conformité des dispositifs suivants* ».

Quelques exceptions sont précisées comme le renouvellement d'un certificat, les dispositifs conçus par modification d'un dispositif déjà commercialisé par le même fabricant ou lorsque l'évaluation clinique fait l'objet de spécifications communes. Cependant, il a été relevé que l'exception 2.b) pouvait porter à confusion : « *lorsque le dispositif a été conçu en modifiant un dispositif déjà commercialisé par le même fabricant pour la même destination pour autant que le fabricant ait démontré, à la satisfaction de l'organisme notifié, que les modifications n'ont pas d'incidence négative sur le rapport bénéfice/risque du dispositif* ». La question soulevée concerne le cadre réglementaire sous lequel le dispositif de référence qui est modifié amène à la commercialisation d'un autre, sous le règlement. Cela signifie qu'il peut exister plusieurs situations qui ne sont pas détaillées dans le règlement :

- Un dispositif déjà commercialisé, l'a été sous la Directive et il est ensuite modifié donnant un second dispositif qui sera commercialisé sous le règlement,
- Le dispositif qui a été modifié pour commercialiser un autre dispositif a été commercialisé sous le règlement.

Il est donc judicieux de se demander si les deux situations engendrent la même exemption de la procédure de consultation dans le cadre de l'évaluation clinique. En effet cette précision est mentionnée au point 2.a) « *en cas de renouvellement du certificat délivré au titre du présent règlement* ».

La désignation d'un « appareil déjà commercialisé » ne peut pas être restreinte à ceux commercialisés sous le règlement et inclut de fait ceux commercialisés sous la directive (13).

III.B.2.h L'article 61, L'évaluation clinique

III.B.2.h.i Méthodologie de base

L'objectif de l'évaluation clinique est bien de prouver la conformité aux exigences générales pertinentes en matière de sécurité et de performances : « *Le fabricant précise et justifie le niveau de preuve clinique nécessaire pour démontrer la conformité aux exigences générales pertinentes en matière de sécurité et de performances. Ce niveau de preuve clinique est approprié, eu égard aux caractéristiques du dispositif et à sa destination* ». L'évaluation clinique doit bien tenir compte des conditions normales d'utilisation et des effets indésirables potentiels, le rapport bénéfice/risque doit être acceptable. Pour l'évaluation clinique de son dispositif médical, le fabricant doit se conformer à cet article et l'annexe XIV, partie A.

Dans cet article, la méthodologie à suivre afin de réaliser l'évaluation clinique est détaillée comme suit :

« a) *une évaluation critique des publications scientifiques pertinentes actuellement disponibles concernant la sécurité, les performances, les caractéristiques de conception et la destination du dispositif, à condition que :*

- l'équivalence du dispositif faisant l'objet de l'évaluation clinique, en ce qui concerne la destination, et du dispositif auquel se rapportent les données soit démontrée, conformément à l'annexe XIV, section 3, et

- le respect des exigences générales pertinentes en matière de sécurité et de performances soit dûment établi ;

b) une évaluation critique des résultats de toutes les investigations cliniques disponibles, en tenant dûment compte de la question de savoir si les investigations ont été conduites au titre des articles 62 à 80, de tout acte adopté en vertu de l'article 81 et de l'annexe XV ; et

c) la prise en compte des alternatives de traitement actuellement disponibles à cette fin, s'il en existe ».

La méthodologie de l'évaluation clinique décrite dans cet article repose sur une évaluation critique des données de la littérature, une évaluation critique des résultats d'investigations cliniques mais aussi sur la prise en compte des alternatives de

traitements disponibles à cette fin, s'il en existe. Ce dernier point n'était pas détaillé auparavant dans les directives.

Grace à l'application de son plan SCAC, le fabricant a la responsabilité d'actualiser l'évaluation clinique et sa documentation tout au long du cycle de vie du dispositif concerné.

III.B.2.h.ii Exceptions

Une exception à la nécessité d'investigation clinique pour les dispositifs implantables et les dispositifs de classe III est possible en réunissant les conditions suivantes :

- Dispositif conçu par modification d'un dispositif déjà commercialisé par le même fabricant,
- Le fabricant ayant démontré que le dispositif modifié est équivalent au dispositif commercialisé,
- L'évaluation clinique du dispositif commercialisé suffit à démontrer la conformité du dispositif modifié avec les exigences pertinentes de sécurité et de performances.

Une autre exception à la conduite d'investigation clinique peut être utilisée dans le cas où le dispositif de référence, déjà commercialisé, de référence, n'est pas fabriqué par le même fabricant en réunissant les conditions précédemment listées et :

- Qu'un contrat permettant l'accès total et permanent à la documentation technique du dispositif déjà commercialisé au fabricant souhaitant l'utiliser comme référence soit conclu,
- L'évaluation clinique d'origine ait été effectuée conformément aux exigences du règlement.

De plus, les dispositifs implantables ou de classe III, qui ont été légalement mis sur le marché, ou mis en service conformément à la directive 90/385/CEE ou à la directive 93/42/CEE et pour lesquels l'évaluation clinique est fondée sur des données cliniques suffisantes et conforme à la spécification commune par produit lorsqu'il en existe une, n'ont pas l'obligation de conduite des investigations cliniques.

Les sutures, agrafes, produits d'obturation dentaire, appareils orthodontiques, couronnes dentaires, vis, cales, plaques, guides, broches, clips ou dispositifs de connexion pour lesquels l'évaluation clinique est,

- fondée sur des données cliniques suffisantes,
- et est conforme à la spécification commune par produit qui est applicable, lorsqu'il en existe une,

sont aussi exemptés.

III.B.2.h.iii Produits n'ayant pas de destination médicale

Si le produit n'a pas de destination médicale, l'obligation de démontrer un bénéfice clinique s'entend comme une obligation de démontrer la performance du dispositif. Dans ce cas, l'évaluation clinique de ces produits est alors fondée sur les données pertinentes concernant la sécurité provenant de la surveillance après commercialisation, le SCAC et/ou des investigations cliniques spécifiques.

III.B.2.i L'article 62, Exigences générales relatives aux investigations cliniques conduites pour établir la conformité des dispositifs

La partie concernant les investigations cliniques se compose d'exigences générales, de la documentation et d'autres obligations incombant au promoteur.

Dans le cadre de l'évaluation clinique et en vue de l'évaluation de la conformité du dispositif, les investigations cliniques permettent de répondre à l'un des objectifs suivants :

- Établir et vérifier que, dans les conditions normales d'utilisation, il est conçu, fabriqué et conditionné de manière à convenir à l'une ou plusieurs des fins énumérées dans la définition d'un dispositif médical et qu'il atteint les performances prévues par son fabricant
- Établir et vérifier les bénéfices cliniques tels que spécifiés par son fabricant

- Établir et vérifier la sécurité clinique, détecter les éventuels effets secondaires indésirables dans les conditions normales d'utilisation afin d'évaluer si ceux-ci constituent un risque acceptable au regard des bénéfices attendus du dispositif.

L'article 62 énumère les conditions requises afin que les investigations cliniques soient menées dans les objectifs ci-dessus :

« a) l'investigation clinique fait l'objet d'une autorisation par le ou les États membres dans lesquels elle doit être conduite, conformément au présent règlement, sauf dispositions contraires;

b) un comité d'éthique, instauré conformément au droit national, n'a pas émis d'avis défavorable en rapport avec l'investigation clinique, qui soit valable pour l'ensemble de cet État membre en vertu de son droit national ;

c) le promoteur, ou son représentant légal ou une personne de contact au sens du paragraphe 2, est établi dans l'Union ;

d) les populations et participants vulnérables bénéficient d'une protection appropriée, conformément aux articles 64 à 68 ;

e) les bénéfices attendus pour les participants ou la santé publique justifient les risques et inconvénients prévisibles et le respect de cette condition est contrôlé en permanence ;

f) le participant ou, s'il n'est pas en mesure de le faire, son représentant légal a donné son consentement éclairé conformément à l'article 63 ;

g) le participant ou, s'il n'est pas en mesure de donner son consentement éclairé, son représentant légal a reçu les coordonnées d'une entité auprès de laquelle il peut recevoir de plus amples informations en cas de besoin ;

h) les droits du participant à l'intégrité physique et mentale, au respect de la vie privée et à la protection des données le concernant conformément à la directive 95/46/CE sont préservés ;

i) l'investigation clinique a été conçue pour causer aussi peu de douleur, de désagrément et de peur que possible et pour réduire autant que possible tout autre risque prévisible pour les participants, et tant le seuil de risque que le degré d'angoisse

sont définis expressément dans le protocole d'investigation clinique et contrôlés en permanence ;

j) les soins médicaux dispensés aux participants sont de la responsabilité d'un médecin dûment qualifié ou, le cas échéant, d'un dentiste qualifié ou de toute autre personne habilitée par le droit national à dispenser les soins concernés aux patients dans des conditions d'investigation clinique ;

k) aucune contrainte, y compris de nature financière, n'est exercée sur le participant ou, le cas échéant, son représentant légal, pour qu'il participe à l'investigation clinique ; Les exigences générales reprennent les principes éthiques et la méthode qui doit être suivie.

l) le ou les dispositifs en question faisant l'objet d'une investigation respectent les exigences générales en matière de sécurité et de performances énoncées à l'annexe I, sauf pour ce qui est des aspects relevant de l'investigation clinique et, en ce qui concerne ces aspects, toutes les précautions ont été prises pour protéger la santé et la sécurité des participants. Il s'agit notamment, le cas échéant, de tests portant sur la sécurité biologique et technique et d'évaluation préclinique, ainsi que de dispositions dans le domaine de la sécurité au travail et de prévention des accidents, compte tenu de l'état de l'art ;

m) les exigences figurant à l'annexe XV sont respectées ».

Les investigations cliniques doivent être menées selon une méthodologie scientifique et bien adaptée :

- Protocole d'investigation,
- Nombre suffisant d'utilisateurs,
- Environnement clinique représentatif,
- Caractéristiques techniques et fonctionnelles notamment sécurité et performance,
- Critères d'évaluation (destination, bénéfices cliniques, performance et sécurité)
- Investigateurs, formations du personnel, Bonnes Pratiques Cliniques (BPC), protocoles (formation validée par le promoteur et documentée),

Le rapport de l'évaluation clinique, contenant une évaluation critique, doit être signé par l'investigateur.

III.B.2.j Article 106, Avis et conseils scientifiques, techniques et cliniques

Des groupes d'experts sont désignés pour évaluer l'évaluation clinique. Ces groupes d'experts accomplissent leurs tâches avec impartialité et objectivité. Ils sont répartis en fonction de leur expertise. Selon les besoins, ils peuvent :

a) « *fournir une assistance scientifique, technique et clinique à la Commission et au GCDM en rapport avec l'application du présent règlement ;*

b) *contribuer à l'élaboration et au maintien d'orientations et de spécifications communes appropriées pour :*

- les investigations cliniques,

- l'évaluation clinique et le SCAC,

- les études de performances,

- l'évaluation des performances et le suivi des performances après commercialisation,

- la caractérisation physico-chimique, et

- les méthodes d'essai microbiologiques, de biocompatibilité, mécaniques, électriques, électroniques ou toxicologiques non cliniques pour des dispositifs donnés ou une catégorie ou un groupe de dispositifs, ou pour des dangers particuliers liés à une catégorie ou un groupe de dispositifs ;

c) *élaborer et examiner des orientations pour l'évaluation clinique et pour l'évaluation des performances aux fins de la réalisation de l'évaluation de la conformité correspondant à l'état de l'art en ce qui concerne l'évaluation clinique, l'évaluation des performances, la caractérisation physico-chimique, et les méthodes d'essai microbiologique, de biocompatibilité, mécaniques, électriques, électroniques ou toxicologiques non cliniques ;*

d) *contribuer à l'élaboration de normes au niveau international, en veillant à ce qu'elles correspondent à l'état de l'art ;*

e) émettre des avis sur consultation des fabricants conformément à l'article 61, paragraphe 2, des organismes notifiés et des États membres conformément aux paragraphes 11 à 13 du présent article ;

f) contribuer à identifier les préoccupations et les questions qui se font jour en matière de sécurité et de performances des dispositifs médicaux ;

g) communiquer leurs points de vue sur l'évaluation des performances de certains dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, conformément à l'article 48, paragraphe 4, du règlement (UE) 2017/746. »

Les annexes XIV et XV du règlement (UE) 2017/745 décrivent l'évaluation clinique, le SCAC et les investigations cliniques selon le nouveau cadre réglementaires. Ces textes sont présentés en Annexe C du présent document.

III.B.3 Annexe XIV, Évaluation clinique

Dans l'article 2 du règlement, l'évaluation clinique est définie dans celui-ci comme « un processus systématique et planifié visant à produire, collecter, analyser et évaluer en continu les données cliniques relatives à un dispositif afin de vérifier la sécurité et les performances, y compris les bénéfices cliniques, de celui-ci lorsqu'il est utilisé conformément à la destination prévue par le fabricant ».

Les données cliniques sont « *des informations relatives à la sécurité ou aux performances obtenues dans le cadre de l'utilisation d'un dispositif et qui proviennent des sources suivantes :*

- *la ou les investigations cliniques du dispositif concerné,*
- *la ou les investigations cliniques ou d'autres études citées dans des publications scientifiques d'un dispositif dont l'équivalence avec le dispositif concerné peut être démontrée,*
- *les rapports figurant dans des publications scientifiques à comité de lecture relatifs à toute autre expérimentation clinique du dispositif concerné ou d'un dispositif dont l'équivalence avec le dispositif concerné peut être démontrée,*

- *des informations pertinentes sur le plan clinique provenant de la surveillance après commercialisation, en particulier le suivi clinique après commercialisation ».*

Une preuve clinique correspond aux « données cliniques et les résultats de l'évaluation clinique relatifs à un dispositif, dont le volume et la qualité sont suffisants pour permettre d'évaluer, en connaissance de cause, si le dispositif est sûr et offre le ou les bénéfices cliniques attendus lorsqu'il est utilisé conformément à la destination prévue par le fabricant ».

III.B.3.a Méthodologie

L'évaluation clinique doit être continue et objective. Elle doit être adaptée à la nature, la classification, la destination et aux risques du dispositif, ainsi qu'aux allégations du fabricant.

Les fabricants doivent :

- Établir et mettre à jour un plan d'évaluation clinique,
- Recenser les données cliniques disponibles ayant un intérêt pour le dispositif et sa destination,
- Évaluer ces données tout en appréciant leur validité pour la détermination de la sécurité et des performances,
- Obtenir de nouvelles données cliniques nécessaires pour traiter les questions non résolues grâce à des investigations cliniques adéquates et conformément au plan de développement clinique,
- Analyser toutes les données cliniques pertinentes pour pouvoir conclure en matière de sécurité et de performance clinique.

Le plan d'évaluation clinique comprend, à minima les éléments suivants :

- « Recense les exigences générales en matière de sécurité et de performances qui devront être étayées par des données cliniques pertinentes,
- Précise la destination du dispositif,

- Indique clairement les groupes cibles prévus, en précisant les indications et contre-indications,
- Décrit en détail les bénéfices cliniques recherchés pour les patients, au moyen de paramètres pertinents et précis en matière de résultats cliniques,
- Précise les méthodes à utiliser pour l'examen des aspects quantitatifs et qualitatifs de la sécurité clinique, avec une référence claire à l'identification des risques résiduels et des effets secondaires,
- Énumère à titre indicatif et décrit les paramètres à utiliser pour établir, sur la base de l'état de l'art dans le domaine médical, le caractère acceptable du rapport bénéfice/risque au regard des différentes indications et de la ou des destinations du dispositif,
- Indique comment traiter les questions liées au rapport bénéfice/risque concernant des composants spécifiques, telles que le recours à des produits pharmaceutiques ou à des tissus d'origine humaine ou animale non viables, et
- Comporte un plan de développement clinique décrivant le passage des investigations exploratoires, telles que la première étude chez l'humain la faisabilité et les études pilotes, aux investigations de confirmation, telles que les investigations cliniques pivots, et un SCAC tel que visé à la partie B de la présente annexe, avec indication des échéances et des critères d'acceptation potentiels ».

III.B.3.b Équivalence

Si l'évaluation clinique d'un dispositif repose sur les données cliniques d'un autre dispositif pour lequel l'équivalence peut être démontrée, celle-ci sera prouvée par démonstration de l'équivalence sur les plans technique, biologique et clinique comme décrit précédemment dans les MEDDEV 2.7/1 (21). Le règlement reprend en détail ces éléments et décrit qu'il faut « *démontrer l'équivalence* :

- **Sur le plan technique** : *le dispositif est de conception similaire ; est utilisé dans des conditions similaires; possède des spécifications et des propriétés similaires, notamment des propriétés physicochimiques telles que l'intensité énergétique, la résistance à la traction, la viscosité, les propriétés de surface,*

la longueur d'onde et les algorithmes ; utilise des méthodes d'installation similaires, le cas échéant ; est sujet aux mêmes principes opératoires et exigences en matière de performances critiques,

- **Sur le plan biologique** : *le dispositif emploie les mêmes matériaux ou substances en contact avec les mêmes tissus humains ou fluides corporels pour un même type ou une même durée de contact et des caractéristiques de libération des substances similaires, y compris les produits de dégradation et substances relargables,*
- **Sur le plan clinique** : *le dispositif est utilisé pour un même état clinique, ou une même destination, notamment sévérité et stade similaires de la maladie, en un même endroit du corps, auprès d'une population similaire, notamment pour ce qui est de l'âge, l'anatomie et la physiologie ; a le même type d'utilisateur ; a des performances critiques pertinentes similaires au regard de l'effet clinique escompté pour une destination donnée. »*

III.B.3.c Suivi clinique après commercialisation

Il s'agit d'un processus continu de mise à jour de l'évaluation clinique qui vise à collecter et évaluer de manière proactive les données cliniques résultant de l'utilisation en conditions réelles d'un dispositif qui porte le marquage CE. Le but est de confirmer sa sécurité et ses performances pendant toute sa durée de vie, d'assurer le caractère acceptable du risque connu ainsi que de détecter tout risque émergent provenant de son utilisation.

III.B.4 Annexe XV, Investigations cliniques

Comme vu précédemment dans le cadre de l'évaluation clinique, la démonstration de la conformité aux exigences générales en matière de sécurité et de performances peut inclure une investigation clinique.

Dans l'article 2 du règlement, une investigation clinique correspond à « *toute investigation systématique impliquant un ou plusieurs participants humains destinée à évaluer la sécurité ou les performances d'un dispositif* ». Les investigations cliniques

permettent de répondre à une question concernant l'utilisation d'un DM et de collecter des données cliniques afin d'agrémenter l'évaluation clinique.

L'annexe reprend la méthodologie à appliquer ainsi que les principes éthiques à respecter. « *Les investigations cliniques sont conduites selon un protocole d'investigation approprié correspondant au dernier état de la science et de la technique et défini de manière à confirmer ou à réfuter les allégations du fabricant concernant la sécurité, les performances et les aspects relatifs au rapport bénéfice/risque des dispositifs* ».

Les bonnes pratiques cliniques sont décrites dans la norme ISO 14155 : 2020 (24). Ces textes traitent des BPC applicables à la conception, la conduite, l'enregistrement et les rapports concernant les investigations cliniques avant mise sur le marché, menées sur des sujets humains en vue d'évaluer les performances cliniques ou l'efficacité et la sécurité des dispositifs médicaux Investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains. La dernière version, mise à jour en 2020, garde les mêmes objectifs concernant les investigations cliniques :

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

Le règlement est un texte bien plus complet et contraignant que les directives.

Ainsi, nous pouvons constater une volonté de transparence et de veille de sécurité pour les dispositifs présents sur le marché.

IV BILAN DE L'EVOLUTION REGLEMENTAIRE RELATIVE A L'EVALUATION CLINIQUE DES DISPOSITIFS MEDICAUX

IV.A Synthèse des cadres réglementaires

IV.A.1 Directives

En prenant compte des éléments vus dans la partie III.A (L'évaluation clinique des dispositifs médicaux selon les directives), nous pouvons constater des biais potentiels. En effet, si les données qui servent à la validation et à la mise sur le marché de celui-ci se basent sur des données de sécurité provenant d'un autre produit, et la littérature scientifique sélectionnée par le fabricant sur la base de ses propres recherches, nous pouvons envisager un biais de sélection.

Nous avons vu beaucoup de distinction de procédures dans cette ancienne réglementation notamment en fonction des classes par exemple, en exigeant plus de contraintes pour les classes de dispositifs médicaux les plus à risque.

Une prise en compte des données issues après la mise sur le marché et donc résultant de l'utilisation de données en conditions réelles demeure indispensable. Avant commercialisation, les dispositifs médicaux sont étudiés de façon théorique et si des investigations cliniques sont réalisées, cela se fait sur des populations cibles bien définies dans des conditions éloignées des conditions normales d'utilisation. Il est important de considérer et de mesurer l'écart qui peut exister entre les études réalisées avant commercialisation et l'utilisation du même dispositif médical à grande échelle, après sa mise sur le marché.

Le suivi clinique après commercialisation est devenu obligatoire à partir de la directive 2007/47/CE. Des données de surveillance doivent donc être incluses dans le système de qualité et ce, continuellement après commercialisation. Les études de suivi après commercialisation sont le seul moyen permettant de connaître les effets inattendus, les dérives d'utilisation ou autres événements indésirables que peut engendrer le dispositif médical. Ce suivi permet ensuite de mettre en place des mesures correctives et préventives et donc de diminuer le risque résiduel existant lié à l'utilisation d'un dispositif médical. Cette méthodologie garantit ainsi la sécurité des utilisateurs et des patients.

Cette étape d'évaluation est une étape décisive dans le développement du dispositif médical. En effet, elle va mettre en évidence le besoin ou non de procéder à des investigations cliniques. De fait, elle aura une influence considérable sur le budget et la durée du développement du dispositif médical puisque les investigations cliniques alourdissent considérablement le coût et la durée du développement d'un produit avant sa mise sur le marché.

Depuis 1993 et la sortie de la dernière modification de l'ancienne réglementation, le marché du dispositif médical ne cesse d'évoluer. De même les technologies et la gestion des données sont de plus en plus performantes. En autant d'années, les Directives n'ont pas été grandement modifiées. Cependant les guides MEDDEV donnent des éléments aidant en pratique les acteurs des dispositifs médicaux à répondre aux exigences réglementaires, tant lors du développement d'un dispositif médical et de sa mise sur le marché que pour son suivi après commercialisation.

Dans l'ensemble des directives constituant l'ancien cadre réglementaire, il semblerait qu'il y ait une totale confiance et responsabilité attribuée au fabricant en ce qui concerne l'évaluation clinique des dispositifs médicaux. Le niveau de preuve et d'exigence ont longuement reposé sur l'état de l'art dans le milieu des dispositifs.

Nous pouvons constater que cette méthode présente plusieurs biais :

- Biais de sélection : lors des recherches de documentations et d'informations puisque en effet, il peut être difficile de retrouver certaines données, elles peuvent ne pas être disponibles à tout public, être plus compliquées à trouver ou payantes. Aussi, selon les sources des informations, les données peuvent être publiées de façon subjective.
- Biais d'interprétation : notion de juge et partie lorsqu'un fabricant souhaite à tout prix commercialiser un produit, il se peut que son jugement soit faussé ainsi que ses choix.
- Biais de présentation : des données utilisées une fois sorties de leur contexte peuvent donner une image différente de ce pourquoi elles sont utilisées initialement.

Pour rappel, un biais est un ajustement intentionnel ou non dans la conception et/ou la conduite d'un essai clinique, dans l'analyse et dans l'évaluation des données, qui peut affecter les résultats.

Dans la méthode de l'ancienne réglementation, il est évident qu'un manque de données ne permettait pas une sécurité optimale.

IV.A.2 Règlement

Le Règlement (UE) 2017/745 apporte des éléments importants concernant l'évaluation clinique des dispositifs médicaux.

L'évaluation clinique devient obligatoire et doit se présenter sous forme de processus planifié et systématique. Le fabricant doit l'adapter aux caractéristiques de son dispositif afin de répondre aux exigences essentielles.

Lors de la réalisation de la documentation technique, le fabricant doit prendre en considération des alternatives thérapeutiques.

La mise en place du SCAC permet de garantir une sécurité tout au long du cycle de vie des dispositifs après commercialisation. Ce processus permet aussi d'alerter en cas de risque identifier et de mettre en place des actions telles que la mise à disposition d'informations complémentaires pour le patient et/ou les professionnels de santé.

La transparence des évaluations et des informations est renforcée avec la création de la base de données EUDAMED et les résumés de caractéristiques.

Sauf exception, l'investigation clinique est requise pour les DMI et DM de classe III.

Aussi, la balance bénéfique/risque des dispositifs médicaux est prise en compte en plus des critères de sécurité et de performance.

IV.B Autres textes et outils

L'évaluation clinique doit relever d'une démarche scientifique et objective afin qu'une tierce personne, comme un expert, un organisme notifié ou une autorité

compétente, puisse la consulter. Les conseils concernent les bases de données à utiliser, les mots clés, les critères utilisés, la documentation de la démarche et des choix et la qualification des personnes réalisant cette évaluation.

Les étapes clés du développement clinique selon le guide pratique de la HAS publié en novembre 2017 et mis à jour en octobre 2020 sont rappelées sur la Figure 24 ci-après :

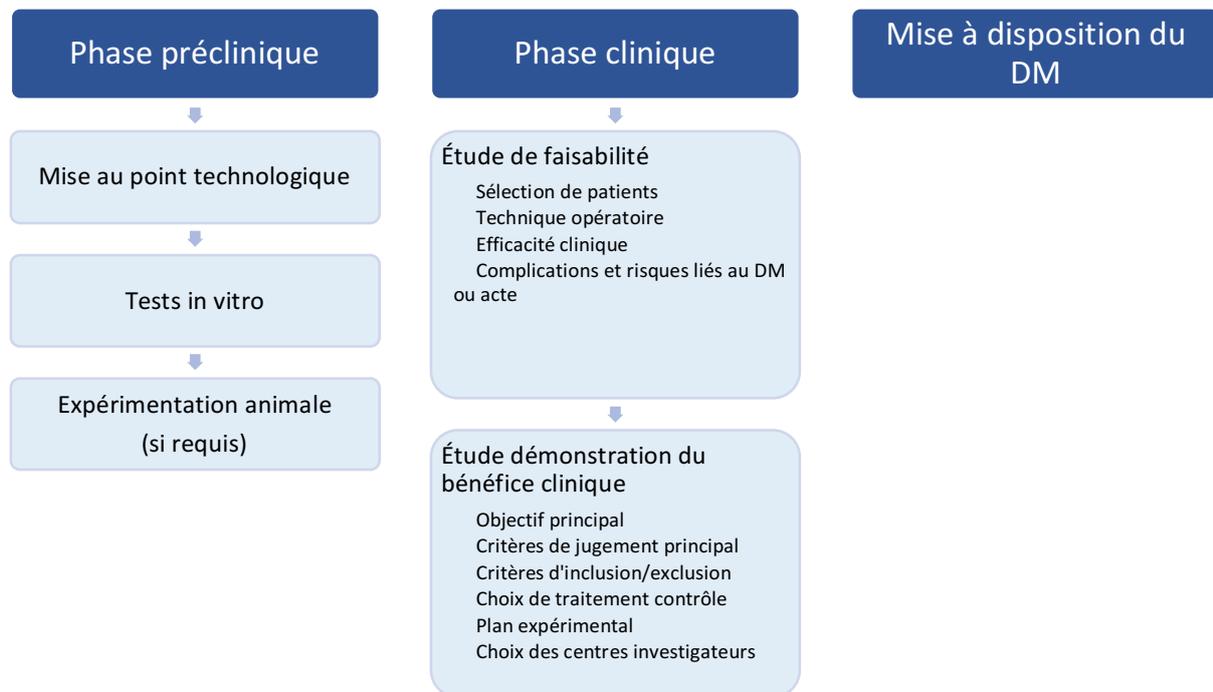


Figure 24) Étapes clés du développement clinique selon la HAS

Dans ses missions de recommandation, la HAS aide les acteurs en santé à se positionner, à évaluer et elle fournit des outils. C'est le cas de la Figure 25 et de la Figure 26 qui sont des tables de grades de recommandation de la littérature, publiées respectivement en 2020 et 2013. Ces tableaux servent à définir l'évidence scientifique d'un ensemble d'études sélectionnées. Il s'agit d'outils scientifiques validés par des experts sur lesquels peuvent donc s'appuyer les fabricants lors de la rédaction de l'évaluation clinique.

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B Présomption scientifique	Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 - études cas-témoins.
	Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

Figure 25) Grade des recommandations de preuves scientifiques selon la HAS en 2013

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)	Grade des recommandations
<p>Niveau 1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Essais comparatifs randomisés de forte puissance. • Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés. • Analyse de décision basée sur des études bien menées. 	<p>A</p> <p>Preuve scientifique établie.</p>
<p>Niveau 2</p> <ul style="list-style-type: none"> • Essais comparatifs randomisés de faible puissance. • Études comparatives non randomisées bien menées. • Études de cohorte. 	<p>B</p> <p>Présomption scientifique.</p>
<p>Niveau 3</p> <ul style="list-style-type: none"> • Études cas-témoins. 	<p>C</p> <p>Faible niveau de preuve.</p>
<p>Niveau 4</p> <ul style="list-style-type: none"> • Études comparatives comportant des biais importants. • Études rétrospectives. • Séries de cas. 	

Figure 26) Grade des recommandations de preuves scientifiques selon la HAS en 2020

Les recommandations n'ont pas été changées et depuis 2013, les critères les plus importants afin d'obtenir un niveau de preuve élevé sont toujours :

- La randomisation, c'est-à-dire méthode de répartition fondée sur le hasard,
- La puissance qui correspond à l'aptitude (en termes de probabilité) d'obtenir un résultat statistiquement significatif si le traitement est réellement efficace

- Et le type d'étude des essais cliniques/investigations : méta-analyse, essai comparatif, ...

Cette graduation est établie en 3 niveaux, allant de **preuve scientifique établie** pour le meilleur, à **faible niveau de preuve scientifique** pour le moins bon. Si l'on considère l'appellation du niveau intermédiaire « **présomption scientifique** » on voit bien que la littérature prise en compte pour établir le profil de sécurité et l'efficacité d'un DM devrait comprendre des essais randomisés à forte puissance, des méta-analyses d'essais comparatifs randomisés et des analyses de décisions basées sur des études bien menées.

Le niveau de preuve d'une étude clinique est important, notamment lors d'une revue critique puisqu'il permet de qualifier l'importance qui peut être accordée à des résultats. Il peut être décrite comme faible, intermédiaire ou fort en fonction du protocole (adapté en fonction de la question), l'élimination des biais, le type d'analyse statistique et la puissance.

La HAS, dans son rapport de 2013 en première partie, fait une revue complète des différents outils permettant de graduer les preuves scientifiques en fonction des éléments disponibles. Nous voyons qu'il en existe 11 établies dans la communauté scientifique mondiale ce qui signifie à la fois une utilité mais aussi une vraie difficulté par ce nombre élevé. *In fine*, il est aussi important de souligner que les points suivants doivent être pris en compte :

- Quantité de données,
- Type d'études,
- Qualité des études (groupe contrôle, randomisation, nombre de sujets),
- Cohérence des résultats.

Alors que l'évaluation clinique des dispositifs médicaux se base globalement sur une étude de données de la littérature scientifique, la HAS précise que « *l'analyse de la littérature permet rarement de répondre à toutes les questions posées. Les recommandations devront explicitement distinguer les réponses soutenues par une évidence scientifique et celles qui ne le sont pas* ».

IV.C Impacts et risques liés à la mise en application du règlement

IV.C.1 Impacts du changement de cadre réglementaire

Certes les DM n'ont pas d'action pharmacologique, métabolique, immunologique directe comme un médicament mais ils font néanmoins partie intégrante de la stratégie thérapeutique des patients car ils peuvent être indispensables et utilisés en première ligne. Un dispositif médical peut notamment engager un risque vital pour le patient s'il présente un défaut de conception ou d'utilisation.

Nous voyons donc qu'il existe un besoin d'évaluation similaire à celui des médicaments, mais la méthodologie doit être spécifique aux dispositifs médicaux puisque ceux-ci n'ont pas même mode d'action et la même destination.

Le Règlement (UE) 2017/745 est une bonne réponse à cela. Il s'agit d'un cadre réglementaire plus rigoureux, transparent et durable.

Le changement du cadre réglementaire de la directive au passage du règlement est un profond changement pour les fabricants qui sont désormais beaucoup plus contraints. Ils doivent donc revoir progressivement les produits qu'ils ont sur le marché au fur et à mesure des renouvellements de marquage CE mais aussi les projets de DM en développement.

Actuellement, au passage en application du nouveau règlement, de nombreux acteurs ne sont pas prêts, notamment les ON. En Europe, une cinquantaine d'organisme actait afin de permettre aux entreprises de commercialiser leur DM en accord avec l'ancienne réglementation. Le nouveau cadre réglementaire impose de nouvelles contraintes auxquelles les organismes notifiés ont besoin de s'adapter. Ces changements impactent les organismes notifiés qui doivent de nouveau se faire habiliter afin d'être désignés par la Commission européenne.

Cette procédure prend du temps et nécessite une adaptation de tous les acteurs participants à la commercialisation des DM.

En février 2021 seulement 19 organismes ont obtenu le précieux sésame (21). Les délais seront alors allongés afin de pouvoir délivrer des certificats CE conformes

à la nouvelle réglementation. L'ensemble des acteurs du développement des dispositifs médicaux est affecté par ce changement de réglementation.

Nous voyons que tous les acteurs du milieu du dispositif médical sont forcés de repenser leur stratégie en fonction de cette réglementation.

Quoiqu'il en soit, l'investigation clinique des dispositifs médicaux présente des limites inhérentes à ce type de produit au rang desquelles :

- La population ciblée très souvent limitée à quelques centaines de cas au monde,
- En corollaire la difficulté de randomisation,
- L'absence éventuelle de comparateur (produit de santé ou stratégie thérapeutique),
- La difficulté de l'investigation en aveugle (avec, en particulier des considérations éthiques),
- Enfin, lié à l'aspect opérateur-dépendant, la notion de courbe d'apprentissage.

Ce dernier élément est important dans le milieu des dispositifs médicaux. En effet, l'utilisation d'un dispositif médical requiert un apprentissage permettant d'utiliser le matériel, afin d'optimiser ses performances et de s'approprier les gestes permettant d'assurer à l'utilisateur une sécurité maximale d'utilisation.

L'ANSM met en place une phase pilote concernant les investigations cliniques du règlement à partir du 16 septembre 2019. Le but est de simuler la nouvelle organisation des investigations cliniques comme présentée dans le chapitre VI et l'annexe XV du Règlement (UE) 2017/745.

Néanmoins, il s'agit d'une classe de produits très diverses et le statut ou le choix de la classe d'un produit de santé peut être un axe stratégique pour une entreprise.

IV.C.2 Risques liés au changement de réglementation

Le règlement est un cadre plus strict que les directives pour les fabricants souhaitant maintenir leurs produits déjà sur le marché ou commercialiser de nouveaux dispositifs médicaux. Des références de dispositifs vont progressivement disparaître car leur maintien serait trop compliqué et trop coûteux pour certaines entreprises du DM.

Lors de la transition, la disparition de références de DM entraînerait une rupture temporaire voire permanente de l'approvisionnement du marché et donc une probable pénurie pour l'utilisateur final. L'impact se porte sur les utilisateurs de DM, patients et personnels de santé, et implique donc un risque pour la santé publique. En effet, certains patients pourront se voir priver de l'utilisation d'un DM car le fabricant n'aura pas, ou ne prendra pas les moyens de mettre à jour toute la documentation de son produit. La balance investissement/rentabilité sera forcément prise en compte par le fabricant.

Considérant aussi la complexité de réorganisation pour les fabricants et les organismes notifiés, des retards de procédures seront à prendre en compte.

IV.D Conclusion

En conséquence au règlement 2017/745, les fabricants doivent désormais réaliser une évaluation clinique de leur dispositifs médicaux grâce à des preuves cliniques suffisantes qui devront être réactualisées tout au long de leur cycle de vie. Les preuves cliniques seront amenées au gré des données de la littérature scientifique et d'investigations cliniques si besoin. De fait, le rapport bénéfice/risque sera régulièrement réévalué et les effets secondaires à l'utilisation des DM seront analysés.

Le renforcement de la réglementation en termes de preuve de performance et de sécurité des DM engendre parallèlement un risque de santé publique en cas de disparition de référence de dispositifs médicaux.

V ANNEXES

V.A Annexe A

Directive 93/42/CEE sommaire et articles

Article premier	Définitions, champs d'application
Article 2	Mise sur le marché et mise en service
Article 3	Exigences essentielles
Article 4	Libre circulation, dispositifs à destination particulière
Article 5	Renvoi aux normes
Article 6	Comité "Normes et règles techniques"
Article 7	Comité "Dispositifs médicaux"
Article 8	Clause de sauvegarde
Article 9	Classification
Article 10	Informations sur les incidents intervenus après la mise des dispositifs sur le marché
Article 11	Evaluation de la conformité
Article 12	Procédure particulière pour les systèmes et les nécessaires destinés à être assemblés en vue de constituer un dispositif
Article 13	Décisions sur la classification, clause de dérogation
Article 14	Enregistrement des personnes responsables pour la mise des dispositifs sur le marché
Article 15	Investigations cliniques
Article 16	Organismes notifiés
Article 17	Marquage CE
Article 18	Marquage CE dûment apposé
Article 19	Décisions de refus ou de restriction
Article 20	Confidentialité
Article 21	Abrogation et modification de directives
Article 22	Mise en œuvre, dispositions transitoires
Article 23	Les Etats membres sont destinataires de la présente directive

ANNEXE I	Exigences essentielles
ANNEXE II	Déclaration CE de conformité (système complet d'assurance qualité)
ANNEXE III	Examen CE de type
ANNEXE IV	Vérification CE
ANNEXE V	Déclaration CE de conformité (Assurance de la qualité de la production)
ANNEXE VI	Déclaration CE de conformité (Assurance de la qualité des produits)
ANNEXE VII	Déclaration CE de conformité
ANNEXE VIII	Déclaration relative aux dispositifs ayant une destination particulière
ANNEXE IX	Critères utilisés pour la classification (def, règles d'application, classification)
ANNEXE X	Evaluation clinique
ANNEXE XI	Critères minimaux devant être réunis pour la désignation des organismes à notifier
ANNEXE XII	Marquage CE de conformité

V.B Annexe B

Règlement (UE) 2017/745 sommaire et articles

CHAPITRE I	Champs d'application et définitions
Article premier	Objet et champs d'application
Article 2	Définitions
Article 3	Modification de certaines définitions
Article 4	Statut des produits au regard de la réglementation
CHAPITRE II	Mise à disposition sur le marché et mise en service des dispositifs, obligations des opérateurs économiques, retraitement, marquage CE et libre circulation
Article 5	Mise sur le marché et mise en service
Article 6	Vente à distance
Article 7	Allégations
Article 8	Application de normes harmonisées

Article 9	Spécifications communes
Article 10	Obligations générales des fabricants
Article 11	Mandataire
Article 12	Changement de mandataire
Article 13	Obligations générales des importateurs
Article 14	Obligations générales des distributeurs
Article 15	Personnes chargée de veiller au respect de la réglementation
Article 16	Cas dans lesquels les obligations des fabricants s'appliquent aux importateurs, aux distributeurs ou à d'autres personnes
Article 17	Dispositifs à usage unique et leur retraitement
Article 18	Carte d'implant et informations à fournir au patient avec un dispositif implantable
Article 19	Déclaration de conformité UE
Article 20	Marquage de conformité CE
Article 21	Dispositifs destinés à des usages particuliers
Article 22	Systèmes et nécessaires
Article 23	Parties et composants
Article 24	Libre circulation
CHAPITRE III	Identification et traçabilité des dispositifs, enregistrement des dispositifs et des opérateurs économiques, résumé des caractéristiques de sécurité et des performances cliniques et base de données européenne sur les DM
Article 25	Identification de la chaîne d'approvisionnement
Article 26	Nomenclature des DM
Article 27	Système d'identification unique des dispositifs
Article 28	Base de données IUD
Article 29	Enregistrement des dispositifs
Article 30	Système électronique d'enregistrement des opérateurs économiques
Article 31	Enregistrement des fabricants, mandataires et importateurs
Article 32	Résumé des caractéristiques de sécurité et des performances cliniques
Article 33	Base de données européennes sur les DM
Article 34	Fonctionnalités d'Eudamed

CHAPITRE IV	Organismes notifiés
Article 35	Autorités responsables des organismes notifiés
Article 36	Exigences applicables aux organismes notifiés
Article 37	Filiales et sous-traitance
Article 38	Demande de désignation d'organismes d'évaluation de la conformité
Article 39	Evaluation de la demande
Article 40	Nomination d'experts pour l'évaluation conjointe des demandes de notification
Article 41	Exigence linguistiques
Article 42	Procédure de désignation et de notification
Article 43	Numéro d'identification et liste des organismes notifiés
Article 44	Surveillance et réévaluation des ON
Article 45	Examen de l'évaluation de la documentation technique et de la documentation relative aux évaluations cliniques effectuées par l'ON
Article 46	Modifications des désignations et des notifications
Article 47	Contestation de la compétence des ON
Article 48	Evaluation par les pairs et échanges d'expérience entre les autorités responsables des ON
Article 49	Coordination des ON
Article 50	Listes des redevances standard
CHAPITRE V	Classification et évaluation de conformité
Section 1	Classification
Article 51	Classification des dispositifs
Section 2	Evaluation de la conformité
Article 52	Procédures d'évaluation de la conformité
Article 53	Intervention des ON dans les procédures d'évaluation de la conformité
Article 54	Procédure de consultation dans le cadre de l'évaluation clinique pour certains dispositifs des classes IIb et III
Article 55	Mécanisme de contrôle des évaluations de la conformité de certains dispositifs des classes IIB et III
Article 56	Certificats de conformité

Article 57	Système électronique relatif aux organismes notifiés et aux certificats de conformité
Article 58	Changement volontaire d'organisme notifié
Article 59	Dérogation aux procédures d'évaluation de la conformité
Article 60	Certificat de libre vente
CHAPITRE VI	Evaluation clinique et investigations cliniques
Article 61	Evaluation clinique
Article 62	Exigences générales relatives aux investigations cliniques conduites pour établir la conformité des dispositifs
Article 63	Consentement éclairé
Article 64	Investigations cliniques sur des participants incapables
Article 65	Investigations cliniques sur des mineurs
Article 66	Investigations cliniques sur des femmes enceintes ou allaitantes
Article 67	Mesures nationales supplémentaires
Article 68	Investigations cliniques en situation d'urgence
Article 69	Compensation de dommages
Article 70	Demande relative aux investigations cliniques
Article 71	Evaluation par les Etats membres
Article 72	Conduite d'une investigation clinique
Article 73	Système électronique relatif aux investigations cliniques
Article 74	Investigations cliniques concernant des dispositifs portant le marquage CE
Article 75	Modifications substantielles d'une investigation clinique
Article 76	Mesures correctives à prendre par les Etats membres et échange d'informations entre les Etats membres
Article 77	Information par le promoteur à la fin d'une investigation clinique ou en cas d'interruption temporaire ou d'arrêt anticipé
Article 78	Procédure d'évaluation coordonnée concernant les investigations cliniques
Article 79	Réexamen de la procédure d'évaluation coordonnée
Article 80	Enregistrement et notification des événements indésirables survenant pendant les investigations cliniques
Article 81	Actes d'exécution

Article 82	Exigences relatives à d'autres investigations cliniques
CHAPITRE VII	Surveillance après commercialisation, vigilance et surveillance du marché
Section 1	Surveillance après commercialisation
Article 83	Système de surveillance après commercialisation mis en place par le fabricant
Article 84	Plan de surveillance après commercialisation
Article 85	Rapport périodique actualisé de sécurité
Section 2	Vigilance
Article 86	Notification des incidents graves et des mesures correctives de sécurité
Article 87	Rapport de tendance
Article 88	Analyse des incidents graves et des mesures correctives de sécurité
Article 89	Analyse des données issues de la vigilance
Article 90	Acte d'exécution
Article 91	Système électronique relatif à la vigilance et à la surveillance après commercialisation
Section 3	Surveillance du marché
Article 93	Activités de surveillance du marché
Article 94	Évaluation des dispositifs dont on suspecte qu'ils présentent un risque inacceptable ou une autre non-conformité
Article 95	Procédure applicable aux dispositifs présentant un risque inacceptable pour la santé et la sécurité
Article 96	Procédure d'évaluation des mesures nationales au niveau de l'Union
Article 97	Autre non-conformités
Article 98	Mesures préventives de protection de la santé
Article 99	Bonnes pratiques administratives
Article 100	Systèmes électroniques relatifs à la surveillance du marché
CHAPITRE VIII	Coopération entre les États membres, le groupe de coordination en matière de DM, les laboratoires spécialisés, les experts
Article 101	Autres compétences
Article 102	Coopération
Article 103	Groupe de coordination en matière de dispositifs médicaux

Article 104	Soutien de la Commission
Article 105	Tâche du GCDM
Article 106	Avis et conseils scientifiques, techniques et cliniques
Article 107	Conflits d'intérêts
Article 108	Registres de dispositifs et banque de données
CHAPITRE IX	Confidentialité, protection des données, financement et sanctions
Article 109	Confidentialité
Article 110	Protection des données
Article 111	Perception des redevances
Article 112	Financement des activités liées à la désignation et au contrôle des ON
Article 113	Sanctions
CHAPITRE X	Dispositions finales
Article 114	Comité
Article 115	Exercice de la délégation
Article 116	Actes délégués distincts pour chaque délégation de pouvoir
Article 117	Modification de la directive 2001/83/CE
Article 118	Modification du règlement (CE) n°178/2002
Article 119	Modification du règlement (CE) n° 1223/2009
Article 120	Dispositions transitoires
Article 121	Evaluation
Article 122	Abrogation
Article 123	Entrée en vigueur et date d'application
ANNEXE I	Exigences générales en matière de sécurité et de performance
ANNEXE II	Documentation technique
ANNEXE III	Documentation technique relative à la surveillance après commercialisation
ANNEXE IV	Déclaration de conformité CE
ANNEXE V	Marquage de conformité CE
ANNEXE VI	Informations à fournir lors de l'enregistrement des dispositifs et des opérateurs économiques conformément à l'art 29, paragraphe 4 et à

l'article 31 ; principaux éléments de données à fournir à la base de données IUS avec l'IUD-ID conformément aux articles 8 et 29 et système IUD

ANNEXE VII	Exigences auxquelles doivent satisfaire les ON
ANNEXE VIII	Règles de classification
ANNEXE IX	Evaluation de la conformité sur la base d'un système de gestion de la qualité et de l'évaluation de la documentation
ANNEXE X	Evaluation de la conformité sur la base de l'examen de type
ANNEXE XI	Evaluation de la conformité sur la base de la vérification de la conformité du produit
ANNEXE XII	Certificats délivrés par un organisme notifié
ANNEXE XIII	Procédure pour les dispositifs sur mesure
ANNEXE XIV	Evaluation clinique et suivi clinique après commercialisation
ANNEXE XV	Investigations cliniques
ANNEXE XVI	Liste des groupes de produits n'ayant pas de destination médicale prévue visés à l'article 1er, paragraphe 2
ANNEXE XVII	Tableau de correspondance

V.C Annexe C

Annexe XIV et Annexe XV du règlement (UE) 2017/745

ANNEXE XIV

ÉVALUATION CLINIQUE ET SUIVI CLINIQUE APRÈS COMMERCIALISATION

PARTIE A

ÉVALUATION CLINIQUE

1. Pour planifier, effectuer en continu et documenter une évaluation clinique, les fabricants:
 - a) établissent et mettent à jour un plan d'évaluation clinique qui, au minimum:
 - recense les exigences générales en matière de sécurité et de performances qui devront être étayées par des données cliniques pertinentes,
 - précise la destination du dispositif,
 - indique clairement les groupes cibles prévus, en précisant les indications et contre-indications,
 - décrit en détail les bénéfices cliniques recherchés pour les patients, au moyen de paramètres pertinents et précis en matière de résultats cliniques,
 - précise les méthodes à utiliser pour l'examen des aspects quantitatifs et qualitatifs de la sécurité clinique, avec une référence claire à l'identification des risques résiduels et des effets secondaires,
 - énumère à titre indicatif et décrit les paramètres à utiliser pour établir, sur la base de l'état de l'art dans le domaine médical, le caractère acceptable du rapport bénéfice/risque au regard des différentes indications et de la ou des destinations du dispositif,
 - indique comment traiter les questions liées au rapport bénéfice/risque concernant des composants spécifiques, telles que le recours à des produits pharmaceutiques ou à des tissus d'origine humaine ou animale non viables, et
 - comporte un plan de développement clinique décrivant le passage des investigations exploratoires, telles que la première étude chez l'humain la faisabilité et les études pilotes, aux investigations de confirmation, telles que les investigations cliniques pivots, et un SCAC tel que visé à la partie B de la présente annexe, avec indication des échéances et des critères d'acceptation potentiels;
 - b) recense les données cliniques disponibles présentant un intérêt pour le dispositif et sa destination, ainsi que tout écart dans les preuves cliniques, grâce à une recherche systématique dans la littérature scientifique;
 - c) évalue l'ensemble des données cliniques pertinentes en appréciant leur validité pour la détermination de la sécurité et des performances du dispositif;
 - d) obtient, au moyen d'investigations cliniques bien conçues, conformément au plan de développement clinique, toute donnée clinique nouvelle ou supplémentaire nécessaire pour traiter les questions non résolues; et
 - e) analyse toutes les données cliniques pertinentes pour parvenir à des conclusions concernant la sécurité et les performances cliniques du dispositif, y compris ses bénéfices cliniques.
2. L'évaluation clinique est approfondie et objective et tient compte des données aussi bien favorables que défavorables. Son ampleur et sa portée sont proportionnées et adaptées à la nature, à la classification, à la destination et aux risques du dispositif en question, ainsi qu'aux allégations du fabricant au sujet du dispositif.
3. L'évaluation clinique peut reposer sur les données cliniques relatives à un dispositif pour lequel l'équivalence avec le dispositif en question peut être démontrée. Les caractéristiques techniques, biologiques et cliniques ci-après sont prises en considération pour démontrer l'équivalence:
 - sur le plan technique: le dispositif est de conception similaire; est utilisé dans des conditions similaires; possède des spécifications et des propriétés similaires, notamment des propriétés physicochimiques telles que l'intensité énergétique, la résistance à la traction, la viscosité, les propriétés de surface, la longueur d'onde et les algorithmes; utilise des méthodes d'installation similaires, le cas échéant; est sujet aux mêmes principes opératoires et exigences en matière de performances critiques,
 - sur le plan biologique: le dispositif emploie les mêmes matériaux ou substances en contact avec les mêmes tissus humains ou fluides corporels pour un même type ou une même durée de contact et des caractéristiques de libération des substances similaires, y compris les produits de dégradation et substances relargables,

— sur le plan clinique: le dispositif est utilisé pour un même état clinique, ou une même destination, notamment sévérité et stade similaires de la maladie, en un même endroit du corps, auprès d'une population similaire, notamment pour ce qui est de l'âge, l'anatomie et la physiologie; a le même type d'utilisateur; a des performances critiques pertinentes similaires au regard de l'effet clinique escompté pour une destination donnée.

Les caractéristiques énumérées au premier alinéa sont similaires au point qu'il n'y aurait pas de différence cliniquement significative en ce qui concerne la sécurité et les performances cliniques du dispositif. 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.

4. Les résultats de l'évaluation clinique et les preuves cliniques sur lesquelles celle-ci est fondée sont documentés dans un rapport sur l'évaluation clinique, qui corrobore l'évaluation de la conformité du dispositif.

Les preuves cliniques et les données non cliniques obtenues à partir des méthodes d'essai non cliniques et toute autre documentation pertinente permettent au fabricant de démontrer la conformité avec les exigences générales en matière de sécurité et de performances et sont incluses dans la documentation technique du dispositif en question.

Les données favorables et défavorables prises en compte dans l'évaluation clinique figurent toutes dans la documentation technique.

PARTIE B

SUIVI CLINIQUE APRÈS COMMERCIALISATION

5. Le SCAC s'entend comme un processus continu de mise à jour de l'évaluation clinique visée à l'article 61 et à la partie A de la présente annexe et il s'inscrit dans le plan de surveillance après commercialisation établi par le fabricant. Dans le cadre du SCAC, le fabricant collecte et évalue de manière proactive les données cliniques résultant de l'utilisation chez ou sur les humains d'un dispositif qui porte le marquage CE et est mis sur le marché ou mis en service conformément à sa destination, comme prévu dans la procédure d'évaluation de la conformité correspondante, dans le but de confirmer la sécurité et les performances pendant toute la durée de vie prévue du dispositif, d'assurer le caractère constamment acceptable des risques identifiés et de détecter les risques émergents sur la base d'éléments de preuve concrets.
6. Le SCAC est effectué conformément à une méthode documentée exposée dans un plan de SCAC.
- 6.1. Le plan de SCAC précise les méthodes et les procédures à suivre pour collecter et évaluer de manière proactive des données cliniques dans le but:
- a) de confirmer la sécurité et les performances du dispositif pendant toute sa durée de vie prévue;
 - b) d'identifier les effets secondaires inconnus jusqu'alors et de surveiller ces effets et les contre-indications;
 - c) d'identifier et d'analyser les risques émergents sur la base d'éléments de preuve concrets;
 - d) de garantir le caractère constamment acceptable du rapport bénéfice/risque visé à l'annexe I, sections 1 et 9; et
 - e) d'identifier toute mauvaise utilisation systématique ou toute utilisation hors destination éventuelle du dispositif en vue de vérifier l'adéquation de la destination.
- 6.2. Le plan de SCAC comprend au moins:
- a) les méthodes et les procédures générales du SCAC à appliquer, telles que la collecte de l'expérience clinique acquise et des retours d'information des utilisateurs ainsi que la consultation de la littérature scientifique et d'autres sources de données cliniques;
 - b) les méthodes et les procédures spécifiques du SCAC à appliquer, par exemple l'évaluation des registres appropriés ou des études de SCAC;
 - c) une justification de l'adéquation des méthodes et des procédures visées aux points a) et b);
 - d) une référence aux parties pertinentes du rapport sur l'évaluation clinique visé à la section 4 de la présente annexe, et à la gestion des risques visée à l'annexe I, section 3;

- e) les objectifs spécifiques fixés pour le SCAC;
 - f) une évaluation des données cliniques relatives à des dispositifs équivalents ou similaires;
 - g) une référence aux spécifications communes ou normes harmonisées éventuellement utilisées par le fabricant, ainsi qu'aux documents d'orientation applicables concernant le SCAC; et
 - h) un calendrier détaillé et dûment justifié pour les activités de SCAC (par exemple, analyse des données issues du SCAC et rapport) que doit mener le fabricant.
7. Le fabricant analyse les résultats du SCAC et les documente dans un rapport d'évaluation du SCAC, qui fait partie du rapport sur l'évaluation clinique et de la documentation technique.
8. Les conclusions du rapport d'évaluation du SCAC sont prises en compte pour l'évaluation clinique visée à l'article 61 et à la partie A de la présente annexe ainsi que pour la gestion des risques visée à l'annexe I, section 3. Si le SCAC met en évidence la nécessité de mesures préventives et/ou correctives, le fabricant met en place de telles mesures.
-

ANNEXE XV

INVESTIGATIONS CLINIQUES

CHAPITRE I

EXIGENCES GÉNÉRALES

1. Principes éthiques

Toutes les étapes de l'investigation clinique, depuis la réflexion initiale sur la nécessité et la justification de l'étude jusqu'à la publication des résultats, respectent des principes éthiques reconnus.

2. Méthodes

- 2.1. Les investigations cliniques sont conduites selon un protocole d'investigation approprié correspondant au dernier état de la science et de la technique et défini de manière à confirmer ou à réfuter les allégations du fabricant concernant la sécurité, les performances et les aspects relatifs au rapport bénéfice/risque des dispositifs visés à l'article 62, paragraphe 1. Les investigations cliniques comportent un nombre d'observations suffisant pour garantir la validité scientifique des conclusions. Les raisons du choix de la conception et de la méthode statistique sont exposées comme prévu au chapitre II, section 3.6, de la présente annexe.
- 2.2. Les procédures utilisées pour conduire l'investigation clinique sont adaptées au dispositif faisant l'objet d'une investigation.
- 2.3. Les méthodes de recherche utilisées pour conduire les investigations cliniques sont adaptées au dispositif faisant l'objet d'une investigation.
- 2.4. Les investigations cliniques sont conduites conformément au protocole d'investigation clinique auprès d'un nombre suffisant d'utilisateurs auxquels le dispositif est destiné et dans un environnement clinique qui soit représentatif des conditions normales d'utilisation du dispositif prévues dans la population de patients visée. Les investigations cliniques sont conformes au plan d'évaluation clinique visé à l'annexe XIV, partie A.
- 2.5. Toutes les caractéristiques techniques et fonctionnelles pertinentes du dispositif, en particulier celles relatives à la sécurité et aux performances, et leurs résultats cliniques escomptés sont correctement traités lors de la conception de l'investigation. Une liste des caractéristiques techniques et fonctionnelles du dispositif et des résultats cliniques escomptés est fournie.
- 2.6. Les critères d'évaluation de l'investigation clinique portent sur la destination, les bénéfices cliniques, les performances et la sécurité du dispositif. Ils sont déterminés et évalués au moyen de méthodes scientifiquement valides. Le critère d'évaluation primaire est adapté au dispositif et pertinent sur le plan clinique.
- 2.7. Les investigateurs ont accès aux données techniques et cliniques relatives au dispositif. Le personnel qui participe à la conduite d'une investigation reçoit les instructions et la formation adéquates au sujet de la bonne utilisation du dispositif faisant l'objet d'une investigation et en ce qui concerne le protocole d'investigation clinique et les bonnes pratiques cliniques. Cette formation, organisée au besoin par le promoteur, fait l'objet d'une vérification et est correctement documentée.
- 2.8. Le rapport sur l'investigation clinique, signé par l'investigateur, contient une évaluation critique de toutes les données obtenues au cours de l'investigation clinique, y compris les éventuelles constatations négatives.

CHAPITRE II

DOCUMENTATION RELATIVE À LA DEMANDE D'INVESTIGATION CLINIQUE

Pour les dispositifs faisant l'objet d'une investigation relevant de l'article 62, le promoteur élabore et introduit la demande conformément à l'article 70, accompagnée des documents énumérés ci-après.

1. Formulaire de demande

Le formulaire de demande est dûment complété et contient ce qui suit:

- 1.1. le nom, l'adresse et les coordonnées du promoteur et, s'il y a lieu, ceux de sa personne de contact ou de son représentant légal conformément à l'article 62, paragraphe 2, qui est établi dans l'Union;

- 1.2. s'ils sont différents de ceux de la section 1.1, le nom, l'adresse et les coordonnées du fabricant du dispositif destiné à faire l'objet de l'investigation clinique et, s'il y a lieu, ceux de son mandataire;
- 1.3. l'intitulé de l'investigation clinique;
- 1.4. le statut de la demande d'investigation clinique (première demande, réintroduction de la demande, modification significative, etc.);
- 1.5. les détails et/ou les références du plan d'évaluation clinique;
- 1.6. s'il s'agit de la réintroduction d'une demande relative à un dispositif pour lequel une demande a déjà été introduite, la ou les dates et le ou les numéros de référence de la demande précédente ou, en cas de modification significative, la référence de la demande initiale. Le promoteur met en évidence toutes les modifications par rapport à la demande précédente, en les justifiant, et indique par exemple si des modifications ont été apportées pour répondre aux conclusions d'examen précédents de l'autorité compétente ou du comité d'éthique;
- 1.7. si la demande est introduite parallèlement à une demande d'essai clinique conformément au règlement (UE) n° 536/2014, la référence au numéro d'enregistrement officiel de l'essai clinique;
- 1.8. la mention des États membres et des pays tiers dans lesquels l'investigation clinique doit être menée dans le cadre d'une étude multicentrique ou multinationale au moment de la demande;
- 1.9. une description succincte du dispositif faisant l'objet d'une investigation, sa classification et d'autres informations nécessaires aux fins de l'identification du dispositif et du type de dispositif;
- 1.10. des informations sur la présence éventuelle dans le dispositif d'une substance médicamenteuse, y compris un dérivé du sang ou plasma humain, ou sur la fabrication éventuelle du dispositif à l'aide de tissus ou cellules d'origine humaine ou animale non viables ou de dérivés de ceux-ci;
- 1.11. un résumé du protocole d'investigation clinique indiquant le ou les objectifs de l'investigation clinique, le nombre et le sexe des participants, les critères de sélection des participants, la présence éventuelle de participants de moins de 18 ans, la conception de l'investigation, notamment s'il s'agit d'une étude contrôlée et/ou aléatoire, ainsi que les dates prévues du début et de la fin de l'investigation clinique;
- 1.12. le cas échéant, des informations sur un dispositif comparateur, sa classification et d'autres informations nécessaires aux fins de l'identification du dispositif comparateur;
- 1.13. des éléments de preuve fournis par le promoteur, indiquant que l'investigateur et le site d'investigation sont aptes à la conduite de l'investigation clinique selon le protocole d'investigation clinique;
- 1.14. des indications concernant la date prévue pour le début de l'investigation et sa durée envisagée;
- 1.15. des informations permettant d'identifier l'organisme notifié, si celui-ci est déjà impliqué au stade de la demande d'investigation clinique;
- 1.16. la confirmation que le promoteur est conscient que l'autorité compétente peut contacter le comité d'éthique qui évalue ou a évalué la demande; et
- 1.17. la déclaration visée à la section 4.1.

2. Brochure pour l'investigateur

La brochure pour l'investigateur contient les données cliniques et non cliniques sur le dispositif faisant l'objet d'une investigation qui sont utiles à l'investigation et disponibles au moment de la demande. Toute mise à jour de la brochure pour l'investigateur ou toute autre information utile ultérieure est portée en temps voulu à l'attention des investigateurs. La brochure pour l'investigateur est clairement identifiée et contient notamment ce qui suit:

- 2.1. les données d'identification et la description du dispositif, et notamment des informations sur la destination, la classification en fonction des risques et la règle de classification applicable prévue à l'annexe VIII, la conception et la fabrication du dispositif et la référence aux générations précédentes et similaires du dispositif;

- 2.2. les instructions du fabricant concernant l'installation, la maintenance, le maintien des normes d'hygiène et l'utilisation, notamment les conditions de stockage et de manipulation, ainsi que, dans la mesure où ces informations sont disponibles, les données devant figurer sur l'étiquette et la notice d'utilisation devant être fournie avec le dispositif lors de sa mise sur le marché; en outre, des informations sur toute formation requise;
 - 2.3. une évaluation préclinique fondée sur les données des essais précliniques et les données expérimentales pertinentes, notamment sur les calculs de conception, les essais in vitro, les essais in vivo, les essais sur des animaux, les essais mécaniques ou électriques, les essais de fiabilité, la validation de la stérilisation, la vérification et la validation de logiciels, les essais de performances, l'évaluation de la biocompatibilité et de la sécurité biologique, le cas échéant;
 - 2.4. les données cliniques existantes, provenant notamment:
 - de la littérature scientifique pertinente relative à la sécurité, aux performances, aux bénéfices cliniques pour les patients, aux caractéristiques de conception et à la destination du dispositif et/ou de dispositifs équivalents ou similaires,
 - d'autres données cliniques pertinentes disponibles relatives à la sécurité, aux performances, aux bénéfices cliniques pour les patients, aux caractéristiques de conception et à la destination de dispositifs équivalents ou similaires du même fabricant, dont la durée de présence sur le marché et un examen des éléments liés aux performances, au bénéfice clinique et à la sécurité ainsi que les mesures correctives éventuellement prises;
 - 2.5. un résumé de l'analyse bénéfice/risque et de la gestion des risques, et notamment des informations sur les risques connus ou prévisibles, les effets indésirables, les contre-indications et les mises en garde;
 - 2.6. dans le cas des dispositifs incorporant une substance médicamenteuse, y compris un dérivé du sang ou plasma humain ou des dispositifs fabriqués à l'aide de tissus ou cellules d'origine humaine ou animale non viables, ou de leurs dérivés, des informations détaillées sur la substance médicamenteuse ou sur les tissus, les cellules ou leurs dérivés, ainsi que sur le respect des exigences générales en matière de sécurité et de performances et sur la gestion des risques particuliers posés par la substance ou par les tissus, les cellules ou leurs dérivés, ainsi que des éléments de preuve concernant la valeur ajoutée que présente l'incorporation de ces substances en termes de bénéfice clinique et/ou de sécurité du dispositif;
 - 2.7. une liste détaillant le respect des exigences générales en matière de sécurité et de performances énoncées à l'annexe I, y compris des normes et des spécifications communes appliquées, en totalité ou en partie, ainsi qu'une description des solutions retenues pour satisfaire aux exigences générales en matière de sécurité et de performances, dans la mesure où ces normes et spécifications communes n'ont pas été respectées, ou ne l'ont été que partiellement, ou en l'absence de normes et spécifications;
 - 2.8. une description détaillée des procédures cliniques et des essais diagnostiques utilisés au cours de l'investigation clinique et, notamment, des informations sur tout écart par rapport à la pratique clinique courante.
3. Protocole d'investigation clinique

Le protocole d'investigation clinique présente la justification, les objectifs, la conception, les méthodologies, le contrôle, la conduite de l'investigation clinique, la documentation de ses résultats et la méthode d'analyse la concernant. Il contient notamment les informations énoncées dans la présente annexe. Si une partie de ces informations est fournie dans un document distinct, le protocole en fait état.
 - 3.1. Généralités
 - 3.1.1. Numéro d'investigation unique de l'investigation clinique visé à l'article 70, paragraphe 1.
 - 3.1.2. Données d'identification du promoteur — nom, adresse et coordonnées du promoteur et, s'il y a lieu, ceux de la personne de contact/du représentant légal du promoteur conformément à l'article 62, paragraphe 2, qui est établi dans l'Union.
 - 3.1.3. Informations sur l'investigateur principal sur chaque site d'investigation, sur l'investigateur coordonnateur pour l'investigation en question, l'adresse de chaque site d'investigation et les coordonnées d'urgence de l'investigateur principal sur chaque site. Les rôles, responsabilités et qualifications des différents types d'investigateurs sont précisés dans le protocole d'investigation clinique.

- 3.1.4. Brève description des modalités de financement de l'investigation clinique et de l'accord conclu entre le promoteur et le site.
- 3.1.5. Scénario général de l'investigation clinique, dans une langue officielle de l'Union définie par l'État membres concerné.
- 3.2. Données d'identification et description du dispositif, notamment sa destination, son fabricant, sa traçabilité, la population cible, les matériaux entrant en contact avec le corps humain, les interventions médicales ou chirurgicales associées à son utilisation et la formation nécessaire et l'expérience tirée de son utilisation, l'examen de la documentation générale, l'état de l'art concernant les soins cliniques dans le domaine d'application concerné et les bénéfices escomptés du nouveau dispositif.
- 3.3. Risques et bénéfices cliniques du dispositif à examiner, avec justification des résultats cliniques correspondants escomptés dans le protocole d'investigation clinique.
- 3.4. Description du bien-fondé de l'investigation clinique dans le cadre de l'état de l'art dans le domaine de la pratique clinique.
- 3.5. Objectifs et hypothèses de l'investigation clinique.
- 3.6. Conception de l'investigation clinique, avec éléments de preuve de sa robustesse et de sa validité scientifiques.
 - 3.6.1. Informations générales, comme le type d'investigation et les raisons justifiant ce choix, les critères de son évaluation et ses variables, tels qu'exposés dans le plan d'évaluation clinique.
 - 3.6.2. Informations sur le dispositif faisant l'objet d'une investigation, sur tout dispositif comparateur et sur tout autre dispositif ou traitement destiné à être utilisé pour l'investigation clinique.
 - 3.6.3. Informations sur les participants, les critères de sélection, la taille de la population visée par l'investigation et sa représentativité par rapport à la population cible et, le cas échéant, sur les participants vulnérables tels que des enfants, des femmes enceintes, des personnes immunodéficientes ou des personnes âgées.
 - 3.6.4. Détails des mesures à prendre pour réduire au minimum le biais, tel que l'aléa, et gestion des facteurs de confusion potentiels.
 - 3.6.5. Description des procédures cliniques et des méthodes diagnostiques relatives à l'investigation clinique et, notamment, mise en évidence de tout écart par rapport à la pratique clinique courante.
 - 3.6.6. Plan de surveillance.
- 3.7. Considérations statistiques, avec justification, y compris un calcul de la puissance statistique de la taille de l'échantillon, le cas échéant.
- 3.8. Gestion des données.
- 3.9. Informations sur les modifications éventuellement apportées au protocole d'investigation clinique.
- 3.10. Politique en matière de suivi et de gestion de tout écart par rapport au protocole d'investigation clinique sur le site d'investigation et interdiction claire du recours à toute dérogation au protocole.
- 3.11. Responsabilité concernant le dispositif, notamment en matière de contrôle de l'accès à celui-ci, de suivi de l'utilisation de celui-ci dans le cadre de l'investigation clinique et de retour des dispositifs inutilisés, arrivés à expiration ou présentant un dysfonctionnement.
- 3.12. Déclaration de conformité avec les principes éthiques reconnus applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains et avec les principes des bonnes pratiques cliniques en matière d'investigations cliniques des dispositifs, ainsi qu'avec les exigences de la réglementation applicables.
- 3.13. Description de la procédure de consentement éclairé.
- 3.14. Notification des problèmes de sécurité, y compris l'indication des événements indésirables et événements indésirables graves et des défauts de dispositifs, et procédures et délais de notification.

- 3.15. Critères et procédures de suivi des participants après la fin, l'interruption temporaire ou l'arrêt anticipé d'une investigation clinique et de suivi des participants qui ont retiré leur consentement, ainsi que procédures à l'égard des participants qui échappent au suivi. En ce qui concerne les dispositifs implantables, ces procédures portent au minimum sur la traçabilité.
- 3.16. Description des modalités de prise en charge des participants une fois leur participation à l'investigation clinique terminée, lorsque des soins supplémentaires sont nécessaires du fait de leur participation à l'investigation clinique et s'ils diffèrent des soins normalement attendus eu égard à l'affection concernée.
- 3.17. Politique en matière d'élaboration du rapport sur l'investigation clinique et de publication des résultats conformément aux exigences légales et aux principes éthiques visés à la section I, point 1.
- 3.18. Liste des caractéristiques techniques et fonctionnelles du dispositif, signalant spécifiquement celles qui relèvent de l'investigation.
- 3.19. Bibliographie.
4. Autres informations
 - 4.1. Déclaration signée par la personne physique ou morale responsable de la fabrication du dispositif faisant l'objet d'une investigation, selon laquelle le dispositif en question est conforme aux exigences générales en matière de sécurité et de performances indépendamment des aspects relevant de l'investigation clinique et selon laquelle, en ce qui concerne ces aspects, toutes les précautions ont été prises pour protéger la santé et la sécurité du participant.
 - 4.2. Lorsque le droit national le prévoit, copie du ou des avis du ou des comités d'éthique concernés. Lorsque le droit national n'exige pas l'avis ou les avis du ou des comités d'éthique au moment de la présentation de la demande, une copie du ou des avis est transmise dans les plus brefs délais.
 - 4.3. Preuve de la souscription d'une assurance ou de l'affiliation à un régime d'indemnisation des participants en cas de blessure, conformément à l'article 69 et au droit national correspondant.
 - 4.4. Documents à utiliser aux fins de l'obtention d'un consentement éclairé, y compris la fiche d'information du patient et le document relatif au consentement éclairé.
 - 4.5. Description des dispositions prises pour respecter les règles en matière de protection et de confidentialité des données à caractère personnel, notamment:
 - des dispositions organisationnelles et techniques qui seront mises en œuvre pour éviter l'accès non autorisé, la divulgation, la diffusion, l'altération ou la perte d'informations et de données à caractère personnel traitées,
 - une description des mesures qui seront mises en œuvre pour garantir la confidentialité des informations et des données à caractère personnel des participants, et
 - une description des mesures qui seront mises en œuvre en cas d'atteinte à la sécurité des données, afin d'en atténuer les éventuels effets indésirables.
 - 4.6. Description complète de la documentation technique disponible, par exemple celle relative à la gestion/l'analyse des risques ou des rapports d'essais spécifiques, à présenter sur demande à l'autorité compétente chargée de l'examen d'une demande.

CHAPITRE III

AUTRES OBLIGATIONS DU PROMOTEUR

1. Le promoteur s'emploie à tenir à la disposition des autorités nationales compétentes toutes les pièces justificatives des documents visés à la section II de la présente annexe. Si le promoteur n'est pas la personne physique ou morale responsable de la fabrication du dispositif faisant l'objet d'une investigation, cette obligation peut être remplie par ladite personne au nom du promoteur.

2. Le promoteur a conclu un accord garantissant que les événements indésirables graves ou tout autre événement visé à l'article 80, paragraphe 2, lui sont notifiés en temps utile par le ou les investigateurs.
3. Les documents mentionnés dans la présente annexe sont conservés pour une durée d'au moins dix ans après la fin de l'investigation clinique concernant le dispositif en question ou, si le dispositif est ensuite mis sur le marché, d'au moins dix ans après la mise sur le marché du dernier dispositif. Dans le cas des dispositifs implantables, cette durée est d'au moins quinze ans.

Chaque État membre exige que ces documents soient tenus à la disposition des autorités compétentes pour la durée visée au premier alinéa si le promoteur, ou sa personne de contact ou son représentant légal visé à l'article 62, paragraphe 2, établi sur son territoire fait faillite ou met fin à ses activités avant la fin de cette période.

4. Le promoteur nomme un contrôleur indépendant du site d'investigation, chargé de veiller à ce que l'investigation soit conduite conformément au protocole d'investigation clinique, aux principes des bonnes pratiques cliniques et au présent règlement.
5. Le promoteur assure le suivi des participants.
6. Le promoteur apporte des éléments de preuve attestant que l'investigation est conduite dans le respect des bonnes pratiques cliniques, par exemple au moyen d'une inspection interne ou externe.
7. Le promoteur établit un rapport sur l'investigation clinique comprenant au moins les éléments suivants:
 - une ou des pages de couverture/d'introduction mentionnant l'intitulé de l'investigation, le dispositif faisant l'objet d'une investigation, le numéro d'identification unique, le numéro du protocole d'investigation clinique et les coordonnées, accompagnées des signatures, des investigateurs principaux et coordonnateurs de chaque site d'investigation,
 - les coordonnées de l'auteur du rapport et la date de celui-ci,
 - un résumé mentionnant l'intitulé et la finalité de l'investigation, contenant une description de l'investigation, de sa conception et des méthodes utilisées, ainsi que des résultats et conclusions de l'investigation, et précisant sa date d'achèvement, notamment les détails en cas d'arrêt anticipé, d'interruption temporaire ou de suspension de l'investigation,
 - une description du dispositif faisant l'objet d'une investigation, notamment de sa destination, clairement définie,
 - un résumé du protocole d'investigation clinique mentionnant les objectifs, la conception, les aspects éthiques, les mesures de contrôle et de qualité, les critères de sélection, les populations de patients visées, la taille de l'échantillon, le schéma thérapeutique, la durée du suivi, la thérapie concomitante, le plan statistique, notamment les hypothèses, le calcul de la taille de l'échantillon et les méthodes d'analyse, ainsi que les justifications,
 - les résultats de l'investigation clinique mentionnant, outre les raisons et les justifications, les données démographiques relatives aux participants, l'analyse des résultats en liaison avec des critères d'évaluation donnés, les détails de l'analyse des sous-groupes, ainsi que le respect du protocole d'investigation clinique, et mentionnant également le suivi des données manquantes et des patients se retirant de l'investigation clinique ou échappant au suivi,
 - un résumé des événements indésirables graves, des effets indésirables d'un dispositif, des défauts d'un dispositif et toute mesure corrective correspondante,
 - un débat et des conclusions globales portant sur les résultats en termes de sécurité et de performances, l'évaluation des risques et des bénéfices cliniques, l'examen de la pertinence clinique selon l'état de l'art, toute précaution spécifique s'adressant à des populations de patients spécifiques, les conséquences pour le dispositif faisant l'objet d'une investigation et les limites de l'investigation.

VI BIBLIOGRAPHIE

1. MedTech Europe. *The European Medical Technology Industry in figures 2020*. 2020.
2. SNITEM. Plus de 1 500 entreprises du DM au service de la santé. *SNITEM info - Printemps 2020*. 2020, Vol. 218.
3. Commission Européenne. *Medical devices: Guidance document - Classification of medical devices*. 2010. GUIDELINES RELATING TO THE APPLICATION OF THE COUNCIL DIRECTIVE 93/42/EEC ON MEDICAL DEVICES.
4. Legifrance . Article R5211-4 du Code de la Santé Publique. [En ligne] 31 mars 2015. https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000030428675/2015-04-03.
5. Code de la santé publique. *Section 7 : Organismes habilités, Article R5211-54* . 2017.
6. AFSSAPS. *Silicone gel breast implants from Poly Implant Prothèse Company - Information*. 2020.
7. ANSM. Le dispositif médical Essure. [En ligne] [Citation : 08 février 2021.] [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-dispositifs-medicaux-implantables/Surveillance-des-dispositifs-medicaux-de-sterilisation-definitive/\(offset\)/2](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-dispositifs-medicaux-implantables/Surveillance-des-dispositifs-medicaux-de-sterilisation-definitive/(offset)/2).
8. *Rapport bénéfice risque du dispositif de stérilisation définitive Essure®*. Comité Scientifique Spécialisé Temporaire. 30 mai 2017.
9. ANSM. Surveillance des prothèses de hanche. [En ligne] [Citation : 09 février 2021.] [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-dispositifs-medicaux-implantables/Surveillance-des-protheses-de-hanche/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-dispositifs-medicaux-implantables/Surveillance-des-protheses-de-hanche/(offset)/1).
10. ANSM et Société Française de Chirurgie orthopédique et Traumatologique . *Modalités de suivi des patients porteurs de prothèse totale de hanche à couple de frottement métal-métal* . 2014.
11. *Structure de soutien à l'évaluation clinique des dispositifs médicaux : expérience pilote en région Rhône-Alpes*. L. Huot, E. Decullier, G. Aulagner, F.R. Chapis. Lyon : Elsevier Masson, 2012.

12. Commission Européenne. *Réponse à la consultation publique portant sur la refonte des directives relatives aux dispositifs médicaux*. Bruxelles : s.n., 2008.
13. —. Des dispositifs médicaux plus sûrs, efficaces et innovants. 26 Septembre 2012.
14. Comité économique et social européen. Avis du Comité économique et social européen sur la «Proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil relatif aux dispositifs médicaux, et modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) No 178/2002 et le règlement (CE) No 1223/2009». 14 Février 2013.
15. Parlement européen. [En ligne] 2 Avril 2014. https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/TA-7-2014-0266_FR.html.
16. Snitem et Europharmat. *GUIDE SUR L'APPLICATION DU RÈGLEMENT (UE) 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux à destination des établissements de santé*. 2019.
17. AFNOR. *NF EN ISO 14971 : 2019 Dispositifs médicaux - Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux*. 2019.
18. Commission Européenne . Medical Devices - EUDAMED. [En ligne] https://ec.europa.eu/health/md_eudamed/actors_registration_fr.
19. *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) no 178/2002 et le règlement (CE) no 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE*. LE PARLEMENT EUROPÉEN ET LE CONSEIL DE L'UNION EUROPÉENNE. 5 Avril 2017, Journal officiel de l'Union européenne. Art. 2 point 15.
20. AFNOR. *NF EN ISO 13485 : 2016 Dispositifs médicaux - Systèmes de management de la qualité - Exigences à des fins réglementaires*. 2016.
21. Code de la santé publique . *Section 2 : Définitions, Article R5211-4* . 2015.
22. European Commision. *CLINICAL EVALUATION: A GUIDE FOR MANUFACTURERS AND NOTIFIED BODIES UNDER DIRECTIVES 93/42/EEC and 90/385/EEC*. 2016.
23. Group, Medical Device Coordination. MDCG 2019-3 Rev.1 . *Interpretation of Article 54(2)b*. Avril 2020.

24. European Commission. *Clinical evaluation: a guide for manufacturers and notified bodies under directives 93/42/EEC and 90/385/EEC* . 2016.

25. AFNOR. *NF EN ISO 14155 : 2020 Investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains - Bonnes pratiques cliniques*. 2020.

26. European Commission. Single Market and Standards, Tools and Databases, Notified bodies Nando. [En ligne] [Citation : 19 février 2021.] https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/nando/index.cfm?fuseaction=directive.notifiedbody&dir_id=34.

27. *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) no 178/2002 et le règlement (CE) no 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE*. LE PARLEMENT EUROPÉEN ET LE CONSEIL DE L'UNION EUROPÉENNE. 5 Avril 2017. Article 2 .

VII SITES INTERNET CONSULTÉS

- ANSM

<https://ansm.sante.fr>

- Commission européenne

https://ec.europa.eu/france/home_fr

- Legifrance

<https://www.legifrance.gouv.fr>

- Euro-Pharmat

[Le Marquage CE des Dispositifs Médicaux \(euro-pharmat.com\)](http://euro-pharmat.com)

EVOLUTION OF MEDICAL DEVICES REGULATION: IMPACT ON CLINICAL EVALUATION

Medical Devices (MD) are a highly diversified category of products, essential to patients' therapeutic strategies. The MD market is very dynamic driven by current technological innovations. They are health products that must comply with a regulatory framework and always maintain a positive benefit/risk balance when they are placed on the market. Clinical evaluation is the key step in assessing MD efficacy.

The first regulatory texts covering medical devices came into force in the 1990's in the form of European directives. A first amendment took place in 2007 and strengthened the clinical evaluation of MD. This is followed by the Medical Devices Regulation 2017/745 that will come into force in May 2021 and will bring major changes to MD regulation. This new regulatory framework will facilitate the harmonisation of the European market.

The clinical evaluation of MD will become mandatory and continuous throughout their life cycle; the transparency and traceability of MD will also be optimised. Changes introduced by this regulation impact all actors in the sector in order to guarantee the safety and performance of these products. This implies a risk of temporary or even definitive removal of certain MD references. Patient and user safety will be further enhanced.

AUTEUR : BOUÉ Carine

TITRE : ÉVOLUTION DE LA RÉGLEMENTATION RELATIVE AUX DISPOSITIFS MEDICAUX :
IMPACT SUR L'ÉVALUATION CLINIQUE

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur THIVEAUD Dominique

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : à Toulouse, le 5 mars 2021

Les Dispositifs Médicaux (DM) sont une catégorie de produits très diversifiés, indispensables aux stratégies thérapeutiques des patients. Cet ensemble de produits est très dynamisé par les innovations technologiques. Il s'agit de produits de santé qui doivent répondre à un cadre réglementaire et toujours garder une balance bénéfice/risque favorable à leur mise sur le marché. L'évaluation clinique est l'étape clé qui permet d'analyser cette efficacité.

Les premiers textes réglementaires régissant les dispositifs médicaux sont entrés en application dans les années 1990 sous forme de directives européennes. Une première modification a eu lieu en 2007 et avait renforcé l'évaluation clinique des dispositifs médicaux. C'est ensuite le Règlement (UE) 2017/745 qui apporte les modifications les plus conséquentes, il entrera en application en mai 2021. Ce nouveau cadre réglementaire facilitera l'harmonisation du marché européen.

L'évaluation clinique des DM devient obligatoire et continue tout au long de leur cycle de vie ; la transparence et la traçabilité des DM seront aussi optimisées. Les changements imposés par ce règlement impactent tous les acteurs du secteur afin de garantir la sécurité et la performance de ces produits. Ces évolutions impliquent un risque de disparition temporaire voire définitive de certaines références de DM. La sécurité des patients et des utilisateurs n'en sera que renforcée.

Résumé en anglais (voir au recto de la dernière page)

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Pharmacie, Droit pharmaceutique

MOTS-CLES : Dispositifs médicaux, cadre réglementaire, évaluation clinique, Règlement UE 2017/745

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

35, chemin des maraichers

31 062 Toulouse