



HAL
open science

**L'harmonisation internationale des réglementations
relatives aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro :
intérêt des travaux du GHTF (Global Harmonization
Task Force) et perspectives d'évolution de la
réglementation**

Laurence Bruel

► **To cite this version:**

Laurence Bruel. L'harmonisation internationale des réglementations relatives aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro : intérêt des travaux du GHTF (Global Harmonization Task Force) et perspectives d'évolution de la réglementation. Sciences pharmaceutiques. 2012. dumas-00741680

HAL Id: dumas-00741680

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00741680v1>

Submitted on 15 Oct 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : thesebum@ujf-grenoble.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**L'HARMONISATION INTERNATIONALE DES REGLEMENTATIONS
RELATIVES AUX DISPOSITIFS MEDICAUX DE DIAGNOSTIC *IN VITRO* :
INTERET DES TRAVAUX DU GHTF (GLOBAL HARMONIZATION TASK
FORCE) ET PERSPECTIVES D'EVOLUTION DE LA REGLEMENTATION.**

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE
DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLOME D'ETAT

LAURENCE BRUEL

Née le 25/09/1987

à SAINT MARTIN D'HERES

Thèse soutenue publiquement à la faculté de Pharmacie de Grenoble

Le 2 Octobre 2012 à 18h30

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du Jury : Mr le Professeur Christian DROUET (UFR de Pharmacie)

Directrice de Thèse : Mme le Docteur Martine DELETRAZ-DELPORTE (UFR de Pharmacie)

Membres : Mr le Docteur Jean BRETON (UFR de Pharmacie)

Mme Bénédicte MICHEL (Pharmacienne, Responsable d'Etudes, Expert
Enregistrements Réglementaires, Société Stago)

LISTE DES ENSEIGNANTS DE L'UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



Directeur de l'UFR : **M. Pr. Christophe RIBUOT**
Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2011-2012

PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE (n = 18)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Gélénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
CORNET	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	Renée	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH) (Eméritat)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
SEVE	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)
RIBUOT	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
WOUESSIDJEW	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=3)

BELLET	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROULLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogénèse et Ontogénèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
JR : Jean Rogat
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogénèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Biotransgénétique Fondamentale et Appliquée

Dernière mise à jour : 05/09/11

Rédacteur : L.FAURE, Secrétaire du Directeur

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 75 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de la Cognition
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Dernière mise à jour : 05/09/11

Rédacteur : L.FAURE, Secrétaire du Directeur

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 75 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



Directeur de l'UFR : **M. Pr. Christophe RIBUOT**
Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2011-2012

MAITRE DE CONFERENCES DE PHARMACIE (n = 35)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG / MCU-PH)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BOURGOIN	Sandrine	Biochimie – Biotechnologie (IAB)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique Lyon – « SIS » EAM 4128
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I / MCU-PH)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUEIU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M)
PINEL	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (GIN / MCU-PH)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie Organique (D.P.M)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (VP Form Adjoint UJF, D.P.M.)

Dernière mise à jour : 08/09/2011/24/02/2012

Rédacteur : L.FAURE; Secrétaire du Doyen

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 75 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n=2)

BUSSER	Benoît	Biochimie (IAB, AHU-Biochimie)
VAN NOOLEN	Laëtitia	Biochimie (HP2, AHU-Biochimie)

ENSEIGNANTS ANGLAIS (n=3)

FITE	Andrée	Professeur Certifié
GOUBIER	Laurence	professeur Certifié

ATER (n= 6)

BIROS Camille	ATER	Anglais Master ISM (JR)
DEFENDI Frédérica	ATER	Immunologie Médicale (GREPI-TIMC)
EL BAKKALI Abdellatif	ATER	Pharmacie Galénique (Therex/TIMC, La serve)
HENRI Marion	ATER	Physiologie (HP2,LER)
NGO TOM Esther	½ ATER	Pharmacologie (HP2,LER)
REGENT Myriam	½ ATER	Biochimie Biotechnologie (IAB)

MONITEUR ET DOCTORANTS CONTRACTUELS (n=10)

BOUCHET	Andrey	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Biotechnologie (GIN, ESRF)
CAVAREC	Fanny	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
FAVIER	Mathieu	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)
GRAS	Emmanuelle	(01-10-2010 au 30-09-2013)	Laboratoire HP2 (JR)
LESART	Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013)	Informatique C2i
MELAINE	Feriel	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2(JR)
NASRALLAH	Chady	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2(JR)
POULAIN	Laureline	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)
THOMAS	Amandine	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogénèse et Ontogénèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
JR : Jean Rogot
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogénèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Biotnergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Dernière mise à jour : 08/09/2011/24/02/2012

Rédacteur : L.FAURE; Secrétaire du Doyen

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 75 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

REMERCIEMENTS

- A Monsieur **Christian DROUET** :

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma très vive reconnaissance.

- A Madame **Martine DELETRAZ-DELPORTE** :

Vous avez bien voulu accepter d'encadrer ce travail et m'avez permis de le réaliser dans de très bonnes conditions. Un grand merci pour votre investissement, vos précieux conseils, votre confiance, votre gentillesse et votre accessibilité. Merci également pour vos enseignements de réglementation au sein de la faculté de pharmacie de Grenoble qui m'ont passionné dès la première année et m'ont donné l'envie de m'orienter vers ce domaine.

- A Monsieur **Jean BRETON** :

Vous avez été un excellent responsable de Master. Merci pour votre grande disponibilité, votre soutien, votre confiance, mais aussi pour la qualité de vos enseignements.

- A Madame **Bénédicte MICHEL** :

Un grand merci pour avoir accepté de faire partie de ce jury et surtout de prendre sur votre temps pour vous déplacer jusqu'à Grenoble. Merci pour votre simplicité, votre gentillesse, votre écoute et votre humour qui ont contribué à faire de mon stage à Stago, une formidable expérience professionnelle et humaine.

- A **ma famille** :

Un merci tout particulier à mes parents qui m'ont toujours soutenu dans mes choix (et mes virements de bord), ont toujours été de bon conseil et m'ont encouragé à donner le maximum pour réussir mes études afin d'entamer une vie professionnelle avec une formation solide.

Merci également à mes grands frères, Guillaume et Olivier, que j'admire et qui m'ont ouvert la voie de la réussite dans les études.

- **A mes amis :**

A Coco, Manue, Oriane, Flo, Edith, Layal et Seya avec lesquelles j'ai franchi toutes ces années d'études. Merci pour les soirées, les vacances passées ensemble et les matchs de volley pour certaines.

A Fab, pour tout ce qu'on a partagé ces deux dernières années, tes bons conseils, ta générosité, ton soutien, les nombreuses soirées et fous rires.

A la 10^{ème} promotion Master 2 IDIV (Anaïs, John, Hanane, Lucie et les autres) pour tous les bons moments passés ensemble : les JIB, les soirées Wii, les parties de Lasergame...

Mais également, à Nico, Joan, maman poule Emilie et les autres...

- **A mes anciens collègues de Stago :**

Une petite dédicace à mes anciens collègues : Bénédicte, Delphine, Marie, Sébastien, Carole, Chantal, Morgane, Elisabeth, Sophie, Marjorie, Mathias, Vincent, Pierre-Emmanuel, Manon et les autres... Un merci particulier à Delphine, pour avoir été une super Maître de stage, et à Bénédicte, Chantal, Carole et Elizabeth qui n'ont cessé de m'encourager en me répétant « Passes ta thèse Laurence ! ».

LISTE DES PRINCIPALES ABREVIATIONS

CAB :	Conformity Assesment Body
CDRH :	Center for Devices and Radiological Health
DIV :	Diagnostic <i>In Vitro</i>
DM :	Dispositifs Médicaux
DMDIV :	Dispositifs Médicaux de Diagnostic <i>In Vitro</i>
DOC :	Declaration Of Conformity
EUDAMED	European Databank on Medical Devices
FDA :	Food and Drug Administration
FSCA :	Field Safety Corrective Action
GHTF :	Global Harmonization Task Force
IMDRF :	International Medical Device Regulators Forum
IRIS :	Incident Report Investigation Scheme
IVD :	<i>In Vitro</i> Diagnostic
JMDN :	Japanese Medical Device Nomenclature
MAH :	Marketing Authorization Holder
MDVM :	Medical Device Vigilance and Monitoring
MEDDEV :	MEDical DEVices
MHLW :	Ministry of Health, Labour and Welfare
NCAR :	National Competent Authority Report
NCA :	National Competent Authority
ON :	Organisme Notifié
PAL :	Japan Pharmaceutical Affairs Law
PMDA :	Pharmaceutical and Medical Devices Agency
PMS :	Post Market Surveillance
QMS :	Quality Management System
RA :	Regulatory Authority
STED :	Summary TEchnical Documentation
TGA :	Therapeutic Good Administration
UDI :	Unique Device Identification
URPTG :	Uniform Recall Procedure for Therapeutic Goods
WHO :	World Health Organization

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figures

Figure 1 : Cycle de vie d'un dispositif médical	16
Figure 2 : Organisation du SG1	18
Figure 3 : Organisation du SG2	18
Figure 4 : Organisation du SG5	19
Figure 5 : Modèle réglementaire du GHTF pour les groupes d'étude SG1, SG2 et SG5	20
Figure 6 : Liens entre le GHTF et les autres structures	21
Figure 7 : Illustration conceptuelle de l'augmentation des exigences réglementaires avec la classe de risque du dispositif	29
Figure 8 : Processus de génération des preuves cliniques.....	47
Figure 9 : Processus de surveillance après mise sur le marché.....	50
Figure 10 : Evaluation de la conformité selon l'article 9 de la Directive 98/79/CE	56
Figure 11 : Exemple de NCAR envoyé à la Commission Européenne en 2011.....	62
Figure 12 : Exemple de DMDIV issu du 21 CFR – part 864 . La classe et le niveau de contrôle sont indiqués au second paragraphe	64
Figure 13 : Exemple d'UDI appliqué à un DM Cet étiquetage contient entre autres, le nom du produit, sa date d'expiration, les numéros de lot et de référence, les informations sur le fabricant, le code barre, les détails à propos du dispositif, et une illustration du dispositif.	73
Figure 14 : Liste des DM pour lesquels s'appliquent des "Certification Standards".....	77
Figure 15 : Tableau annexé au guide "Applications for Marketing Approval for Medical Devices"	78
Figure 16 : Format du STED selon la PMDA.....	79
Figure 17 : Les 8 règles de classification des DMDIV selon le TGA.....	92
Figure 18 : Contenu du STED selon le TGA	96

Tableaux

Tableau 1 : Les participants du GHTF	14
Tableau 2 : Classification des DMDIV proposée par le GHTF (le sens de la flèche montre que le niveau de risque est plus élevé pour la classe D que pour la classe A)	26
Tableau 3 : Tableau récapitulatif de l'évaluation de la conformité en fonction de la classe du DMDIV	32
Tableau 4 : Classification des DMDIV selon la Directive 98/79/CE (le sens de la flèche indique un risque plus élevé pour les patients soumis à un test de l'Annexe II liste A que pour ceux soumis à un autotest).....	55
Tableau 5 : Contenu de la documentation technique en fonction de la classe du DMDIV, selon la Directive 98/79/CE.....	60
Tableau 6 : Classification des DMDIV en fonction du niveau de contrôle réglementaire, selon la FDA	65
Tableau 7 : Résumé des 3 types de procédures 510(k).....	67

Tableau 8 : Prise en compte du Format STED dans les procédures d'enregistrement américaines (quand un point du format préconisé par la FDA suite au programme pilote correspond à un point du format habituellement utilisé par la FDA, cette concordance est marquée entre parenthèse)	70
Tableau 9 : Classification des DM et DMDIV selon la PMDA (le sens de la flèche indique un risque plus élevé pour les tests de classe IV que pour les tests de classe I)	76
Tableau 10 : Correspondance entre la classification du GHF et celle établie par la PMDA	77
Tableau 11 : Classification des DMDIV selon le Règlement canadien sur les Instruments médicaux (le sens de la flèche indique un risque plus élevé pour les tests de classe IV que pour les tests de classe I).....	83
Tableau 12 : Procédures de demande d'homologation d'un instrument médical en fonction de la classe (la classe I ne requiert pas d'homologation)	86
Tableau 13 : Classification des DMDIV selon le TGA	91
Tableau 14 : tableau de correspondance entre les règles de classification du GHF et celles de le TGA	92
Tableau 15 : Procédures d'évaluation de la conformité en fonction de la classe du DMDIV	95
Tableau 16 : Correspondances entre les exigences des procédures énoncées par le TGA et celles énoncées par la Directive 98/79/CE.....	95
Tableau 17 : membres du comité de gestion de l'IMDRF.....	99
Tableau 18 : Probables procédures d'évaluation de la conformité dans le futur Règlement	101

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ENSEIGNANTS DE L'UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE	2
REMERCIEMENTS	6
LISTE DES PRINCIPALES ABREVIATIONS	8
LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX	9
TABLE DES MATIERES.....	11
INTRODUCTION	13
I. CHAPITRE 1 : LE GHTF : SES OBJECTIFS, SON ORGANISATION, SES RECOMMANDATIONS	14
I.1. Les objectifs du GHTF	15
I.2. L'organisation du GHTF	15
I.2.1. Les thèmes traités par les 5 Groupes d'étude.....	16
I.2.2. Collaboration du GHTF avec d'autres organismes	21
I.3. Les recommandations du GHTF sur les DMDIV	22
I.3.1. La définition d'un DMDIV	23
I.3.2. La classification des DMDIV	24
I.3.3. Les principes de l'évaluation de la conformité d'un DMDIV	27
I.3.4. Le résumé de documentation technique (STED) pour la démonstration de la conformité aux Principes Essentiels de sécurité et de performance des DMDIV	33
I.3.5. La preuve clinique d'un DM	46
I.3.6. La surveillance après mise sur le marché d'un DM	49
I.3.7. L'étiquetage et la notice d'utilisation d'un DMDIV	51
II. CHAPITRE 2 : LA PRISE EN COMPTE DES RECOMMANDATIONS DU GHTF PAR SES MEMBRES	52
II.1. EUROPE	52
II.1.1. Définition	52
II.1.2. Classification.....	55
II.1.3. Procédures d'évaluation de la conformité pour les DMDIV	56
II.1.4. Documentation technique et STED	58
II.1.5. Surveillance après mise sur le marché	61
II.1.6. Etiquetage et notice d'utilisation	62
II.1.7. Conclusion	63
II.2. ETATS-UNIS	63
II.2.1. Définition	63
II.2.2. Classification.....	64
II.2.3. Procédures d'évaluation de la conformité pour les DMDIV	66

II.2.4.	Documentation technique et STED	67
II.2.5.	Surveillance après mise sur le marché	71
II.2.6.	Etiquetage et notice d'utilisation	72
II.2.7.	Conclusion	74
II.3.	JAPON	74
II.3.1.	Définition	75
II.3.2.	Classification	75
II.3.3.	Procédures d'évaluation de la conformité pour les DMDIV	77
II.3.4.	Documentation technique et STED	77
II.3.5.	Surveillance après mise sur le marché	79
II.3.6.	Etiquetage et notice d'utilisation	79
II.3.7.	Conclusion	80
II.4.	CANADA	80
II.4.1.	Définition	80
II.4.2.	Classification	81
II.4.3.	Procédures d'évaluation de la conformité pour les DMDIV	84
II.4.4.	Documentation technique et STED	87
II.4.5.	Surveillance après mise sur le marché	87
II.4.6.	Etiquetage et notice d'utilisation	89
II.4.7.	Conclusion	89
II.5.	AUSTRALIE	90
II.5.1.	Définition	90
II.5.2.	Classification	91
II.5.3.	Procédures d'évaluation de la conformité pour les DMDIV	93
II.5.4.	Documentation technique et STED	96
II.5.5.	Surveillance après mise sur la marché	97
II.5.6.	Etiquetage et notice d'utilisation	97
II.5.7.	Conclusion	98
DISCUSSION : PERSPECTIVES D'EVOLUTION DE LA REGLEMENTATION RELATIVE AUX DMDIV		99
1.	Avenir du GHTF : l'IMDRF	99
2.	Refonte de la directive 98/79/CE en Règlement	100
3.	Identification unique : UDI (Unique Device Identification)	103
CONCLUSION		105
BIBLIOGRAPHIE		107
ANNEXES		109
SERMENT DES APOTHICAIRES.....		145

INTRODUCTION

Un Dispositif Médical de Diagnostic *In Vitro* est décrit par l'ANSM (l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament) comme étant « un produit ou instrument destiné par son fabricant à être utilisé *in vitro* dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain, dans le but de fournir une information notamment sur l'état physiologique ou pathologique d'une personne ou sur une anomalie congénitale ».

Sur le plan économique, le secteur du diagnostic *in vitro* mondial représentait en 2010, 27 milliards d'euros de chiffre d'affaire, dont 1.77 milliard pour la France seulement. La commercialisation des réactifs et instruments de diagnostic *in vitro* sur le marché international s'inscrit aujourd'hui dans un contexte réglementaire de plus en plus exigeant notamment sur la sécurité et la performance du dispositif.

Or la réglementation relative à la commercialisation de ce type de produit est encore spécifique à chaque pays.

C'est dans ce contexte qu'a été créée en 1992, le *Global Harmonisation Task Force* (GHTF), un groupe composé de représentants volontaires issus des cinq membres fondateurs (l'Union Européenne, les Etats-Unis, le Japon, le Canada et l'Australie) qui s'est fixé pour objectif de promouvoir la convergence des exigences réglementaires des pays autour des Dispositifs Médicaux (DM) et Dispositifs Médicaux de Diagnostic *In Vitro* (DMDIV). Le GHTF fonctionne depuis vingt ans et a produit un certain nombre de recommandations ayant pour vocation d'orienter les réglementations nationales, en particulier les réglementations des Etats membres du Groupe.

L'objectif de la thèse est d'une part de faire le point sur les travaux menés et les recommandations édictées par le GHTF et d'autre part de déterminer dans quelle mesure ils ont influencé les réglementations nationales à ce jour.

Dans une première partie, nous traiterons tout d'abord du choix du GHTF de s'organiser en cinq groupes de travail, de façon à traiter les sujets les plus importants. Nous détaillerons à cette occasion les recommandations établies par ces groupes dans le cadre spécifique des DMDIV.

Puis, dans une seconde partie, nous ferons un état des lieux de la réglementation actuelle de chacun des cinq membres du GHTF, afin d'observer si les recommandations préconisées par le GHTF sont prises en compte dans ces pays.

Enfin, nous aborderons les perspectives d'évolution de la réglementation spécifique aux DMDIV, suite aux travaux initiés par le GHTF.

I. CHAPITRE 1 : LE GHTF : SES OBJECTIFS, SON ORGANISATION, SES RECOMMANDATIONS

Le GHTF (*Global Harmonisation Task Force*) a été constitué en 1992, dans le but de répondre au besoin grandissant d'une harmonisation internationale du cadre réglementaire des dispositifs médicaux.

Il s'agit d'un groupe constitué de représentants volontaires issus des cinq membres fondateurs :

- L'UNION EUROPEENNE,
- LES ETATS-UNIS,
- LE JAPON,
- LE CANADA,
- L'AUSTRALIE.

Ces représentants proviennent :

- des autorités réglementaires nationales régulant chacune de ces zones,
- mais aussi des associations d'industriels propres à ces zones.

MEMBRES	AUTORITES REGLEMENTAIRES	ASSOCIATIONS D'INDUSTRIELS
Union Européenne	Commission Européenne	EUCOMED = European Medical Technology Industry Association COCIR = Coordinating Committee of the Radiological and Electromedical Industry EDMA = European Diagnostics Manufacturers' Association EUROM VI = European Federation of Precision, Mechanical and Optical Industries
Etats Unis	CDRH = Center for Devices and Radiological Health (sous-unité de la FDA)	NEMA = National Electrical Manufacturers' Association AdvaMed = Advanced Medical Technology Association
Japon	MHLW = Ministry of Health, Labour and Welfare	JFMDA = Japan Federation of Medical Devices Associations (JFMDA)
Canada	Santé canada	MEDEC = Medical Devices Canada
Australie	TGA = Therapeutic Goods Administration	MIAA = Medical Industry Association of Australia

Tableau 1 : Les participants du GHTF ¹

¹ www.gh tf.org

I.1. Les objectifs du GHTF

L'objectif du GHTF est d'**encourager la convergence des pratiques réglementaires** dans le domaine des dispositifs médicaux, afin :

- d'assurer la sécurité, l'efficacité, la performance, et la qualité de chaque dispositif,
- de diminuer le coût de l'accès à la conformité réglementaire,
- de permettre aux patients et autres utilisateurs, d'accéder plus rapidement aux nouvelles technologies et traitements.

Il ne s'agit pas de créer une réglementation internationale obligatoire dans tous les pays, mais bien d'inciter les pays à converger vers un même système réglementaire.

I.2. L'organisation du GHTF

Le principal moyen mis en œuvre par le GHTF pour atteindre ces objectifs est la publication et la diffusion de **documents harmonisés** portant sur les pratiques réglementaires de base dans le secteur des DM.

Le GHTF se compose de cinq groupes d'étude différents appelés Study Groups. Chacun de ces cinq groupes est chargé de travailler sur un domaine précis du cadre réglementaire des DM :

- Le Study Group 1 (**SG1**) est chargé de la pré-commercialisation,
- Le Study Group 2 (**SG2**) travaille sur la surveillance après commercialisation,
- Le Study Group 3 (**SG3**) s'intéresse aux systèmes qualité,
- Le Study Group 4 (**SG4**) travaille sur les pratiques et techniques d'audits,
- Le Study Group 5 (**SG5**) est chargé de travailler sur les sujets relatifs à la sécurité et la performance clinique.

Les documents que produit chacun de ces groupes dans son domaine respectif sont d'abord publiés sous forme de « **Proposed Document** », puis sous forme de « **Final Document** ».

Ces documents peuvent ensuite être adoptés et mis en œuvre par les autorités réglementaires nationales qui le souhaitent. Il s'agit en effet de guides, ou lignes directrices, qui n'ont aucun caractère obligatoire, comme le souligne l'emploi du mot « should » dans chacun d'eux.

En plus de la publication de ces guides, le GHTF sert également de **forum d'échanges** (lors de conférences organisées) à travers lequel chaque pays participant à la conférence peut bénéficier de l'expérience des autres membres.

La présidence du GHTF est assurée par une rotation entre les représentants réglementaires des cinq membres fondateurs. Le Japon est le président actuel.

I.2.1. Les thèmes traités par les 5 Groupes d'étude

Les 5 Groupes d'étude qui composent le GHTF agissent à différents niveaux du cycle de vie d'un DM. D'un point de vue réglementaire, on peut décrire ce cycle de vie de la façon suivante :

- 1/ La pré-commercialisation : traitée par les Groupes d'Etude SG1 et SG5
- 2/ La mise sur le marché
- 3/ La post-commercialisation : traitée par le Groupe d'Etude SG2 et SG5

Le système de management de la qualité et les audits, traités respectivement par les Groupes d'Etude SG3 et SG4, agissent à tous les niveaux de ce cycle, comme illustré dans le schéma ci-après.

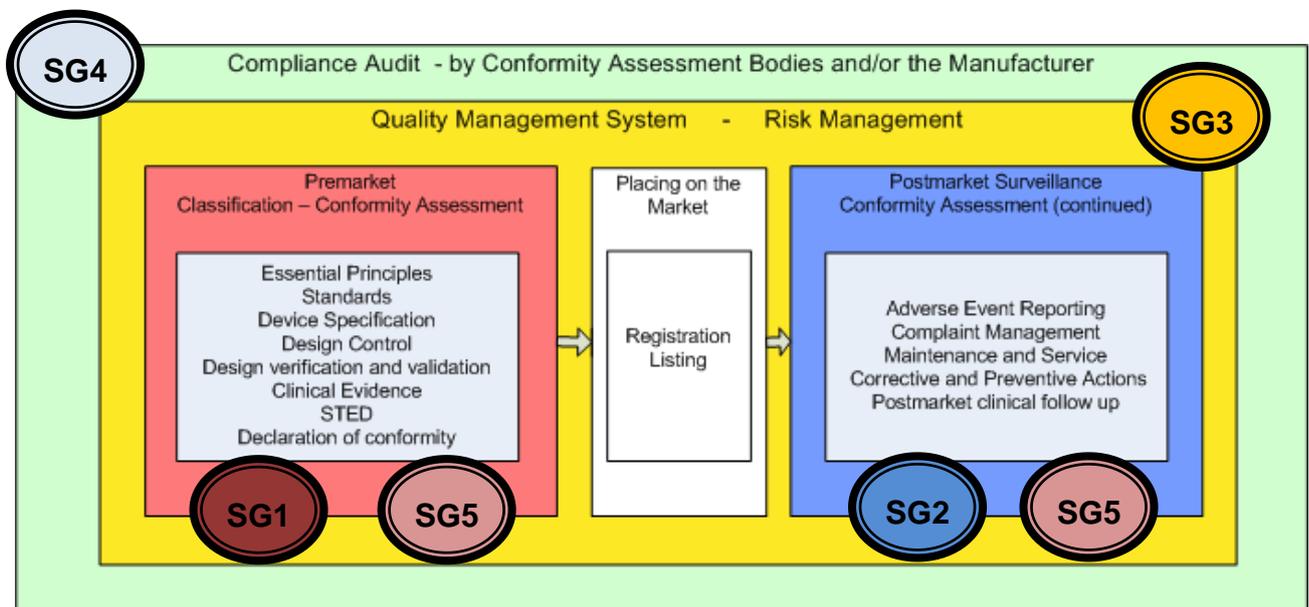


Figure 1 : Cycle de vie d'un dispositif médical ²

² GHTF/AHWG-GRM/N1R13 :2011 : « Ad Hoc Working Group GHTF Regulatory Model Working Group »

- Le SG1 est le groupe chargé de promouvoir la convergence du système réglementaire à travers le développement de guides portant sur : des définitions, la classification, les principes essentiels, l'évaluation de la conformité, les exigences d'étiquetage, le résumé de la documentation technique (STED), et l'enregistrement des fabricants. Au sein du groupe, une **sous-section d'industriels et de représentants réglementaires est dédiée spécifiquement aux Dispositifs Médicaux de Diagnostic *In Vitro* (DMDIV)**.
- Le SG2 est chargé d'harmoniser la surveillance et la vigilance après commercialisation à travers des lignes directrices portant sur la **déclaration des évènements indésirables**.
- Le SG3 a la responsabilité d'identifier les domaines d'un Système de Management de la Qualité (QMS) pouvant être propices à l'harmonisation.
- Le SG4 examine les pratiques d'audit de Système Qualité et élabore des guides fixant les **principes harmonisés du processus d'audit** pour un DM.
- Le SG5 est chargé de promouvoir la convergence des exigences réglementaires en matière de **preuves de sécurité clinique et de performances cliniques**.
- Enfin le groupe de travail Ad Hoc (Ad Hoc Working Group) aborde des thèmes variés tels que : le modèle réglementaire développé par le GHTF ou l'Identification Unique des Dispositifs (UDI).

Les documents élaborés par le GHTF portent sur les DM et les DMDIV. Certains documents sont communs aux deux types de dispositifs et d'autres sont spécifiques à l'un ou à l'autre. Le périmètre de cette thèse étant limité aux DMDIV, les documents spécifiques à cette catégorie seront abordés en priorité.

Seules les parties relatives à la pré-commercialisation (SG1 et SG5) et à la post-commercialisation (SG2 et SG5) seront abordés en détail, pour rester dans le domaine spécifique aux affaires réglementaires. Les documents relatifs aux audits (SG4) et au QSM (SG3) ne seront pas développés car étant plus en lien avec le domaine de la Qualité.

Les schémas suivants illustrent les éléments réglementaires ciblés par les groupes d'étude 1, 2 et 5.

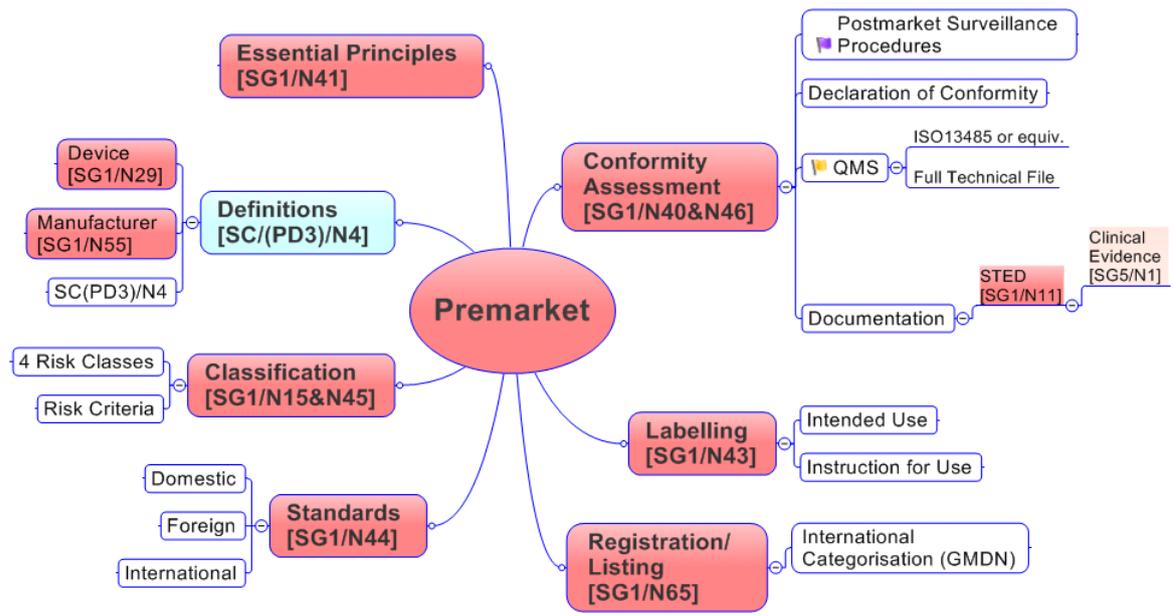


Figure 2 : Organisation du SG1

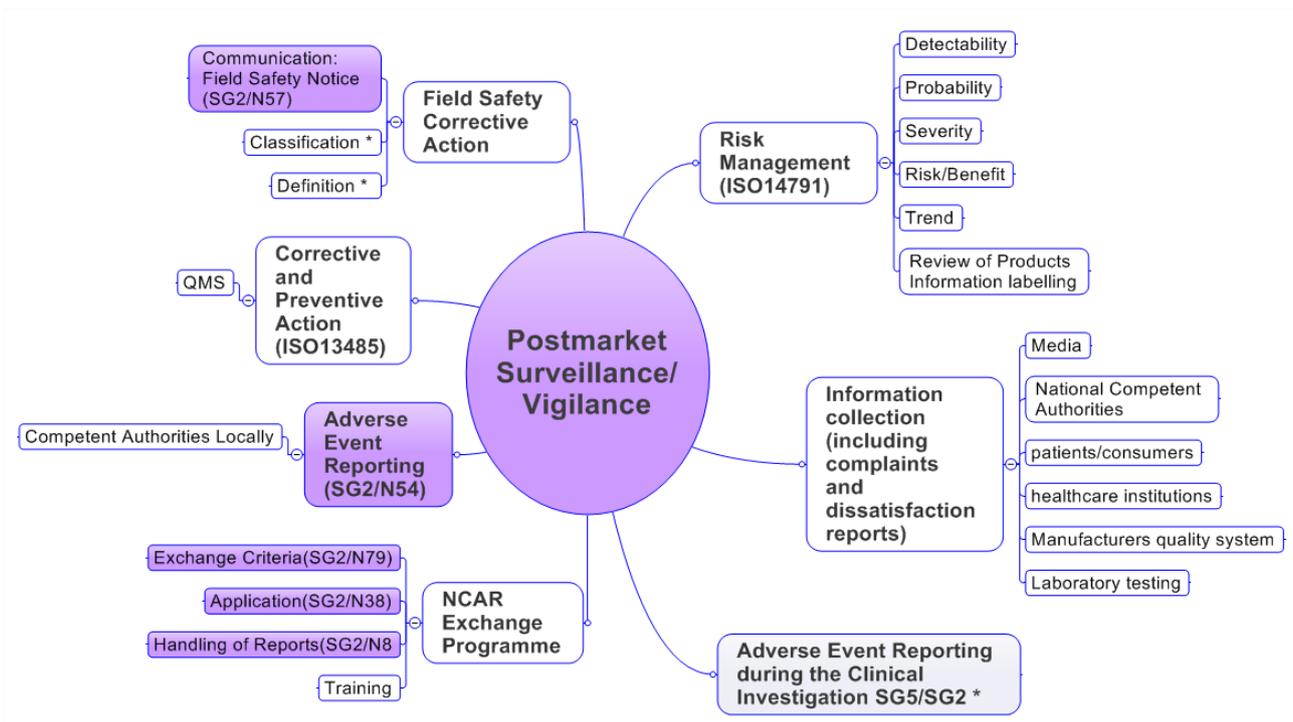


Figure 3 : Organisation du SG2

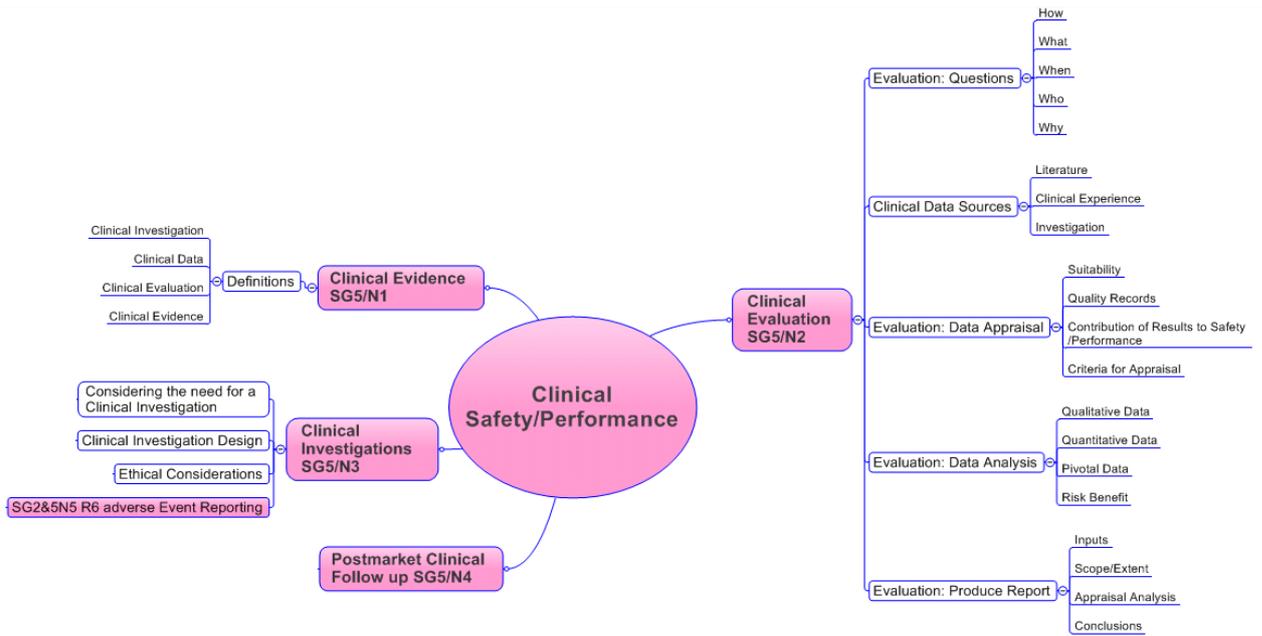


Figure 4 : Organisation du SG5

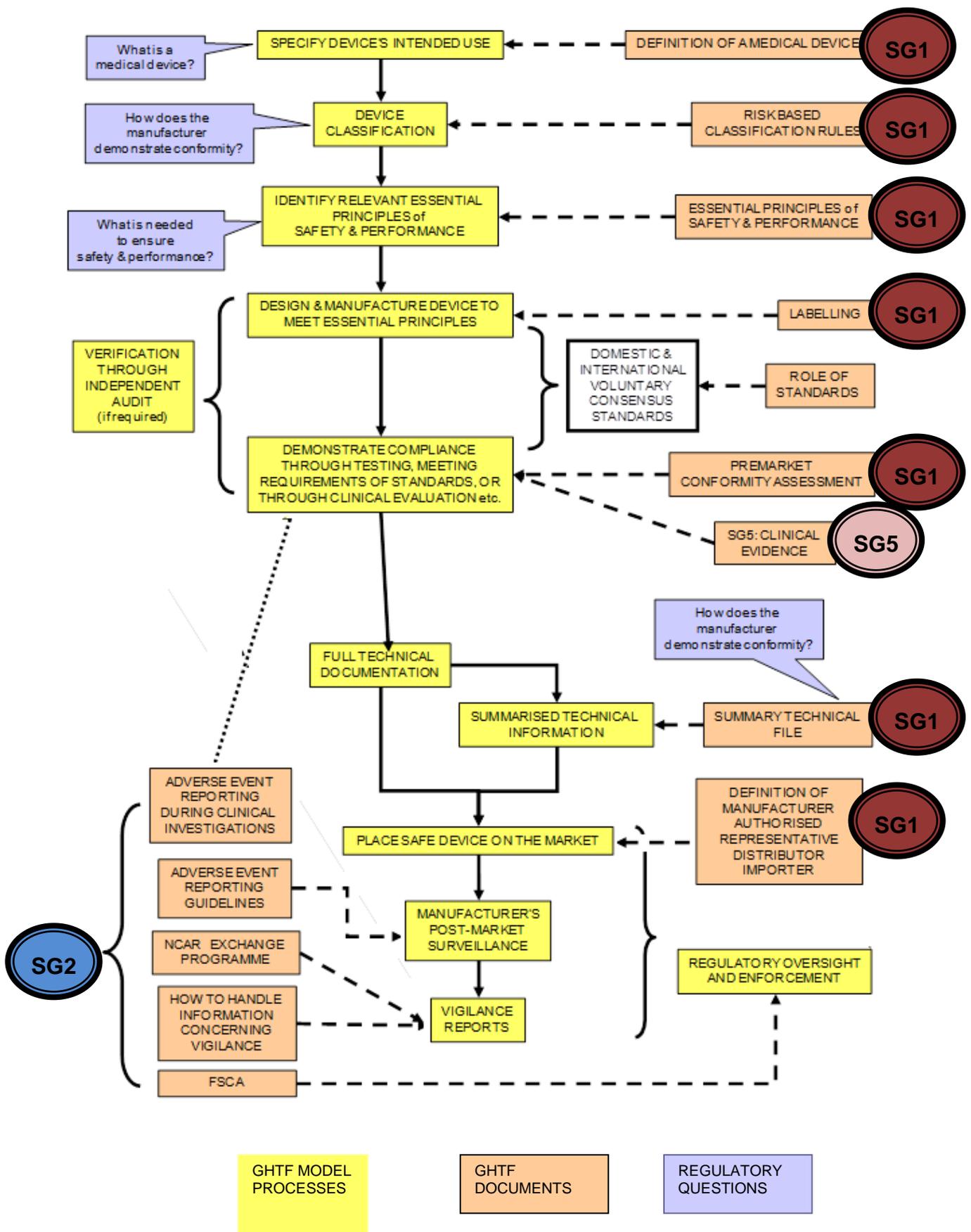


Figure 5 : Modèle réglementaire du GHTF pour les groupes d'étude SG1, SG2 et SG5

I.2.2. Collaboration du GHTF avec d'autres organismes

Le GHTF collabore avec de nombreuses autres entités telles que ISO, IEC, WHO, GMDN, PAHO, LAHWP, AHWP, toutes poursuivant le même but : celui de converger vers un système réglementaire commun. Les liens entre ces entités et le GHTF sont illustrés ci-après.

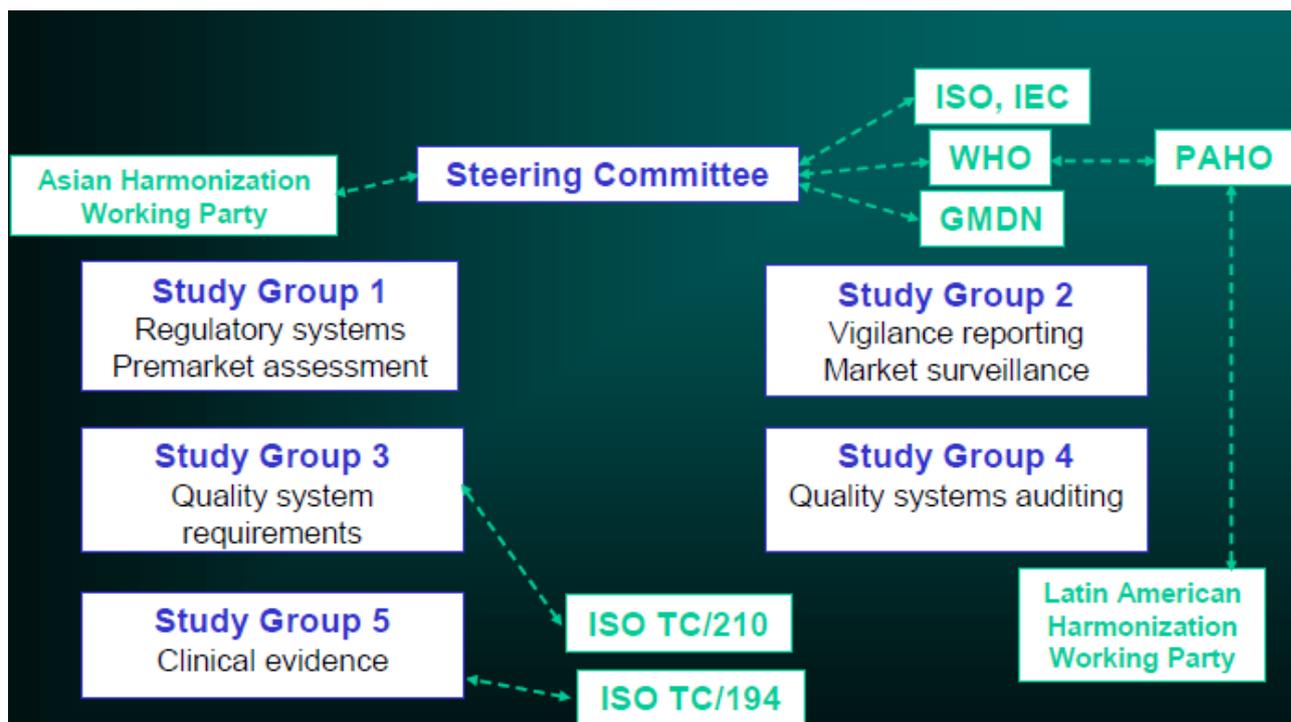


Figure 6 : Liens entre le GHTF et les autres structures

Légende :

- **World health Organization**³ (WHO) : Organisation Mondiale de la Santé
- **Asian Harmonization Working Party** (AHWP)⁴ : Equivalent asiatique du GHTF
- **Latin American Harmonization Working Party** (LAHWP) : Equivalent du GHTF en Amérique latine
- **Pan American Health Organization** (PAHO)⁵ : Organisation internationale de santé regroupant tous les pays d'Amérique et étroitement liée à l'Organisation mondiale de la santé.

³ www.who.int

⁴ www.ahwp.info

- **International Organization for Standardization (ISO)**⁶ : Organisation rédigeant des normes internationales permettant aux entreprises qui les suivent d'assurer auprès des acheteurs un haut niveau de sécurité et de qualité sur leurs produits. La norme la plus connue dans le milieu du DM est la norme ISO 13485 : 2003 « Dispositifs Médicaux - Système de Management de la Qualité - Exigences à des fins réglementaires ». Cette norme énonce les exigences relatives au système de management de la qualité lorsqu'un organisme doit démontrer son aptitude à fournir régulièrement des DM et des services associés conformes aux exigences des clients et aux exigences réglementaires applicables.
- **Global Medical Device Nomenclature (GMDN)**⁷ : Système internationalement reconnu de nomenclature utilisé par les Autorités de santé, les fabricants de DM, les Organismes Notifiés et autres, pour l'identification des DM. Ce système est basé sur la norme ISO 15225 « Dispositifs médicaux - Management de la qualité - Structure des données de nomenclature des dispositifs médicaux » qui décrit une nomenclature structurée en 3 niveaux : la catégorie du dispositif, le groupe générique du dispositif et le type du dispositif. La nomenclature de chaque DM (composée à la fois de codes, définitions et termes génériques) est centralisée dans une base de données. Ce système de standardisation internationale de l'identification d'un DM a pour but de sécuriser et de simplifier les échanges d'informations autour des DM entre les différentes parties.

I.3. Les recommandations du GHTF sur les DMDIV

Les principaux items développés par les groupes SG1, SG2 et SG5 du GHTF à travers la publication de ses « *Final Documents* » et sur laquelle porte le travail de cette thèse sont les suivants :

- La définition des DMDIV,
- La classification des DMDIV,
- Les principes de l'évaluation de la conformité des DMDIV,
- L'étiquetage et la notice d'utilisation des DMDIV,
- Le résumé de documentation technique (STED) pour la démonstration de la conformité aux principes essentiels de sécurité et de performance des DMDIV,
- La preuve clinique des DM,
- La surveillance après mise sur le marché des DM.

⁵ www.paho.org

⁶ www.iso.org

⁷ www.gmdnagency.com

I.3.1. La définition d'un DMDIV

La définition d'un DMDIV donnée par le GHTF⁸ est la suivante :

« Un **Dispositif Médical de Diagnostic *In Vitro*** désigne un dispositif médical qui, utilisé seul ou associé, est destiné par le fabricant à l'examen *In Vitro* d'échantillons provenant du corps humain, exclusivement ou principalement dans le but de fournir une information de diagnostic, de surveillance ou de compatibilité.

Un DMDIV comprend les réactifs, les calibrants, les contrôles, les récipients pour échantillons, les logiciels, les instruments associés ou appareils ou autres articles qui sont utilisés par exemple pour : le diagnostic, l'aide au diagnostic, le dépistage, la surveillance, les prédispositions, le pronostic, la prévision, la détermination d'un statut physiologique.

Dans certains pays, les DMDIV peuvent être couverts par d'autres réglementations.

Les matériaux de référence internationale et les matériaux utilisés pour les programmes d'évaluation externe de qualité sont exclus de cette définition. »

« Les **Produits prévus pour une utilisation générale en laboratoire**, non fabriqués, vendus ou présentés pour une utilisation spécifique de DIV, ne sont pas considérés comme étant des DMDIV »⁹

Le GHTF inclut également dans la définition d'un DMDIV :

- **Le Récipient pour échantillon** : « un dispositif, qu'il soit sous vide ou non, est destiné spécifiquement par son fabricant au confinement primaire des échantillons provenant du corps humain ».
- **L'Accessoire** : « un article qui, est destiné spécifiquement par son fabricant :
 - à être utilisé avec un DMDIV pour permettre à ce dispositif d'être utilisé conformément à son utilisation en tant que DMDIV.
 - ou à augmenter ou étendre les capacités de ce dispositif dans l'accomplissement de son utilisation prévue en tant que DMDIV».
- **Le DMDIV pour autodiagnostic** : « tout DMDIV destiné par le fabricant pour une utilisation par des profanes ».

⁸ GHTF/SG1/N071 :2012 « Definition of the Terms 'Medical Device' and 'In Vitro Diagnostic (IVD) Medical Device' »

⁹ GHTF/SG1/N045 :2008 « Principles of In Vitro Diagnostic (IVD) Medical Devices Classification »

I.3.2. La classification des DMDIV⁹

La classification proposée par le GHTF est une classification fondée sur le risque, et qui prend donc en compte :

- L'**utilisation prévue** et les **instructions d'utilisation** telles que spécifiées par le fabricant
- La **technique mise en œuvre**,
- Les **utilisateurs visés**, selon leur expertise technique, scientifique et médicale : grand public ou professionnel de santé,
- L'**importance du résultat** par rapport au diagnostic :
 - Élément déterminant, à lui seul, pour le diagnostic
 - ou
 - Élément faisant partie d'un ensemble d'informations aidant au diagnostic telles que :
 - d'autres tests diagnostics (comme un test de confirmation)
 - la présence de signes ou de symptômes pouvant orienter le médecin
- L'**impact du résultat** sur l'individu et sur la santé publique.

L'avantage de l'adoption d'un tel système de classification serait ainsi :

- de **couvrir la majorité des dispositifs** existants et à venir,
- de mieux **ajuster le niveau d'exigences réglementaires** appropriées pour chaque classe,
- et de **renforcer les principes relatifs à l'évaluation de conformité** de ces produits.

Dans son « *Final Document* », le GHTF propose un système à **4 classes** allant de **A** (niveau de risque le plus faible) à **D** (niveau de risque le plus élevé).

Pour déterminer la classe de son DMDIV, le fabricant doit :

- 1/ Décider si le produit concerné est un DMDIV, en se basant sur l'utilisation prévue et les instructions d'utilisation telles que mentionnées dans la notice. Quand le fabricant spécifie que plusieurs utilisations sont prévues, ce qui le place dans plus d'une classe, il sera classé dans la classe la plus haute
- 2/ Appliquer les **7 règles** de classification. [Cf Tableau 2](#)
- 3/ Vérifier que le DMDIV n'est pas sujet à des règles nationales spécifiques s'appliquant dans une législation particulière.

Le tableau ci-après résume la classification des DMDIV d'après les 7 règles énoncées dans le « *Final Document* ».

CLASSE	NIVEAU DE RISQUE	REGLE(S) QUI S'APPLIQUE(NT)	DETAIL DES REGLES	EXEMPLES	
 A	Risque pour l'individu bas et Risque pour la santé publique bas	Règle 5	Sont classés A : - Les réactifs ou autres articles possédant des caractéristiques spécifiques, destinés par le fabricant à être utilisés selon des procédures de diagnostic <i>in vitro</i> liés à un examen spécifique. - Les instruments destinés par le fabricant à être utilisés spécifiquement dans des procédures de diagnostic <i>in vitro</i> . - Les récipients pour échantillons.	- Solutions de lavage, - Milieux de culture sélectifs, - Instruments, - Récipients de collecte des urines.	
		Risque pour l'individu modéré et/ou Risque pour la santé publique bas	Règle 7	Sont classés B : Les DMDIV qui sont des contrôles sans valeur quantitative ou qualitative assignée (non spécifique du test). En effet, pour certains contrôles, la valeur quantitative ou qualitative est assignée par l'utilisateur et non le fabricant.	- plasmas contrôles non spécifiques du test, pour utilisation dans des études de la coagulation.
			Règle 6	Sont Classés B : les DMDIV non couverts par les règles 1 à 5 En général, ces dispositifs donnent des résultats : - qui ne constituent qu'un élément déterminant du diagnostic parmi plusieurs autres, - ou qui sont l'unique déterminant, mais accompagnés d'informations (signes, symptômes...) guidant le médecin dans son diagnostic	- Gaz du sang - H. Pylori - Tests de marqueurs physiologiques (hormones, vitamines, marqueurs métaboliques...)
			Règle 4	Sont Classés B : les DMDIV prévus pour l'autodiagnostic si le résultat ne détermine pas un état médical critique ou requiert un test de confirmation dans un laboratoire approprié.	- Tests de grossesse - Bandelettes urinaires
Risque pour l'individu élevé et/ou Risque pour la santé publique modéré	Risque pour l'individu élevé et/ou Risque pour la santé publique modéré	Règle 4	Sont Classés C : les DMDIV prévus pour l'autodiagnostic si le résultat détermine un état médical critique. En général ces dispositifs sont utilisés individuellement par le patient, sans expertise technique. L'étiquetage et le mode d'emploi sont donc critiques pour le résultat propre au test.	- Lecteurs de glycémie	
		Règle 3	Sont classés C : les DMDIV prévus pour : - la détection de la présence de, ou de l'exposition à un agent sexuellement transmissible. - la détection de la présence dans le liquide céphalo-rachidien ou le sang, d'un agent infectieux, avec un risque de propagation limité. - la détection de la présence d'un agent infectieux là où il y a un risque significatif qu'un résultat erroné cause la mort ou un handicap sévère à l'individu ou au fœtus testé. - le dépistage prénatal des femmes, dans le but de déterminer leur statut immunitaire vis-à-vis d'agents transmissibles	- <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> . - <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , -CMV, <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> Résistant à la Méthicilline. - Evaluation du statut immunitaire pour la Rubéole, la Toxoplasmose.	

 D	Risque pour l'individu élevé et Risque pour la santé publique élevé		<ul style="list-style-type: none"> - la détermination d'un statut infectieux ou immun, là où il y a un risque significatif qu'un résultat erroné mène à une décision médicale pouvant entraîner une menace imminente pour la vie du patient. - le dépistage pour la sélection de patients pour une thérapie et une gestion sélective de la maladie, ou pour l'évaluation du stade d'une maladie ou dans le diagnostic d'un cancer. - les tests génétiques humains. - surveiller des niveaux de médicaments, de substances ou de composés biologiques, quand il ya un risque qu'un résultat erroné mène à une décision médicale pouvant entraîner une menace imminente pour la vie du patient. - la gestion des patients souffrant de maladies infectieuses mettant en jeu la vie du patient. - le dépistage de troubles congénitaux chez le fœtus. <p>En général, le dispositif fournit le déterminant unique ou critique pour établir un diagnostic correct</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Entérovirus, CMV, et HSV chez les patients transplantés. - médecine personnalisée - Maladie d'Huntington - marqueurs cardiaques, cyclosporine, temps de prothrombine - Charge virale du HIV, du HCV, - <i>Spina Bifida</i> ou Synrôme de Down.
		Règle 2	<p>Sont classés C : les DMDIV prévus pour être utilisés dans le groupage sanguin, ou le typage des tissus, dans le but de s'assurer de la compatibilité immunologique du sang, des composés du sang, cellules, tissus ou organes dans les transfusions ou transplantations...</p>	- Typage HLA
		Règle 1	<p>...à l'exception de la détermination des systèmes : ABO [A (ABO1), B (ABO2), AB (ABO3)], Rhésus [RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e)], Kell [Kel1 (K)], Kidd [JK1 (Jka), JK2 (Jkb)] and Duffy [FY1 (Fya), FY2 (Fyb)] pour lesquels un résultat erroné mettrait la vie du patient en danger et qui sont classés D</p> <p>Sont classés D : les DMDIV prévus pour être utilisés dans le but d'assurer la sécurité du sang et des composés du sang dans les transfusions et/ou les transplantations de cellules / tissus / organes. Sont concernés :</p> <p>→ les dispositifs prévus pour détecter la présence ou l'exposition à :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un agent transmissible dans le sang capable de transmettre une maladie présentant un risque de mortalité, avec un haut risque de propagation - des éléments constituants du sang - des dérivés du sang - des cellules / tissus / organes <p>Dans la plupart des cas, le résultat du test est le déterminant majeur pour décider de l'utilisation ou non du don ou du produit.</p>	- Détermination du système ABO

Tableau 2 : Classification des DMDIVproposée par le GHTF (le sens de la flèche montre que le niveau de risque est plus élevé pour la classe D que pour la classe A)

Précisions additionnelles :

- Lorsque plus d'une règle de classification s'applique à un DMDIV, celui-ci doit être affecté à la classe la plus élevée. Par exemple, un auto-test pour le VIH serait classé en Classe D sous la règle 1 et non en Classe C sous la règle 4.
- Les accessoires doivent être classés séparément en suivant les recommandations qui les concernent.
- Les calibrants destinés à être utilisés avec un réactif de DIV doivent être affectés dans la même classe que ce réactif.
- Les matériaux de contrôle ayant des valeurs assignées qualitatives ou quantitatives destinés à un analyte spécifique doivent être affectés dans la même classe que le ou les réactifs de DIV correspondants.
- Les matériaux de contrôle sans valeur assignée, destinés pour l'utilisation avec des analytes multiples ou simples ne doivent pas être placés dans la même classe que le ou les réactifs correspondants.
- Si la plupart des logiciels sont intégrés dans les DMDIV eux-mêmes, certains ne le sont pas. Dans ces cas là, lorsque les logiciels répondent à la définition d'un DMDIV, ils doivent être classés de la manière suivante :
 - Dans les cas où ils contrôlent ou influencent le résultat d'un DMDIV séparé, ils auront la même classe que ce DMDIV,
 - Dans les cas où ils ne sont pas incorporés dans un DMDIV, ils seront classés indépendamment, selon les 7 règles énoncées dans le tableau ci-dessus.
 - Remarque 1: La performance d'un logiciel ou d'un instrument spécifiquement requis pour la réalisation d'un test particulier sera évaluée en même temps que le test.
 - Remarque 2 : L'interdépendance entre l'instrument et la méthodologie de test empêche l'instrument d'être évalué séparément même si l'instrument lui-même est pourtant classé en Classe A.

I.3.3. Les principes de l'évaluation de la conformité d'un DMDIV

Avant de débiter cette partie, il est important de se familiariser avec quelques notions essentielles :

- Une **Autorité Réglementaire** (Regulatory Authority = RA) représente le corps gouvernemental qui contrôle le droit de vente et d'utilisation d'un DM dans son pays, et qui peut prendre des mesures exécutives pour s'assurer que le DM commercialisé

est conforme aux exigences légales. Par exemple, la FDA est l'Autorité Réglementaire américaine.

- Un **Organisme d'Évaluation de la Conformité** (Conformity Assessment Body = CAB) est l'équivalent international de l'Organisme Notifié européen (Notified Body). Certains parlent également de « Third part » (en référence aux deux autres parties : le RA et le fabricant). Cet organisme a pour mission, lorsque la procédure d'évaluation de la conformité le demande, d'évaluer le DM afin de le certifier conforme aux exigences qui s'appliquent.

L'**Évaluation de la Conformité** (*Conformity Assessment*) d'un DMDIV est défini dans le GHTF¹⁰ comme « l'examen systématique des preuves produites et des procédures entreprises par le fabricant, en vertu des exigences établies par l'Autorité Réglementaire, afin de déterminer si un dispositif médical est sûr et fonctionne comme prévu par le fabricant et, par conséquent, est conforme aux Principes Essentiels de sécurité et de performance des dispositifs médicaux ».

Pour répondre à cet objectif, le GHTF propose que le RA inclut dans son système d'évaluation de la conformité, les éléments suivants :

- Un **Système de Management de la Qualité** (*Quality Management System = QMS*),
- Un **Système de Surveillance après la mise sur le marché** (*Post Market Surveillance = PMS*),
- Un **Document Technique Sommaire** (Summary TEchnical Documentation = STED),
- Une **Déclaration de conformité** (Declaration of Conformity = DOC),
- L'**Enregistrement des fabricants** et de **leurs DMDIV** par l'Autorité Réglementaire.

Le niveau d'exigences réglementaires requis à travers ces éléments sera d'autant plus élevé que la classe du dispositif sera grande, comme le montre la figure suivante.

¹⁰ GHTF/SG1/N046 :2008 « Principles of Conformity Assessment for In Vitro Diagnostic (IVD) Medical Devices »

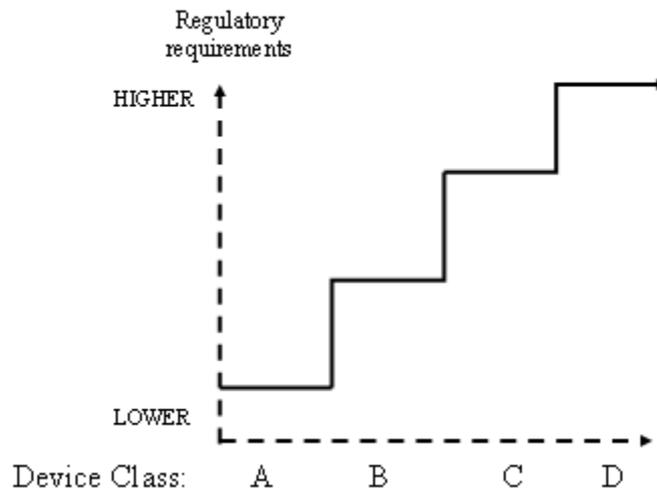


Figure 7 : Illustration conceptuelle de l'augmentation des exigences réglementaires avec la classe de risque du dispositif

➤ Système de Management de la Qualité : QMS

Selon le GHTF, un fabricant devrait démontrer sa capacité à fournir des DMDIV qui répondent de manière cohérente aux exigences des clients et aux exigences réglementaires, par la mise en place effective d'un Système de Management de la Qualité.

La complexité du QMS dépendra alors de la classe attribuée au DMDIV. Plus le DMDIV sera dans une classe de risque élevée, plus le QMS devra être développé car son évaluation par l'AR et/ou CAB sera plus exigeante. **Cf Tableau 3 p32**

➤ Système de Surveillance après mise sur le marché : PMS **Cf I.3.6**

Selon le GHTF, avant la mise sur le marché de son DMDIV, le fabricant devrait mettre en place, dans le cadre de son QMS, un processus d'évaluation continue de la conformité du dispositif aux Principes Essentiels de Sécurité et de Performance, tout au long du cycle de vie des DMDIV. Ce processus devrait comprendre, au minimum, le traitement des plaintes, les rapports de vigilance et les actions correctives et préventives.

Le RA ou le CAB peuvent confirmer qu'un tel système est en place, généralement au moment de l'audit du QMS.

➤ Document Technique Sommaire : STED **Cf I.3.4**

La Documentation Technique fournit la preuve que le DMDIV respecte les Principes Essentiels de Sécurité et de Performance.

Le GHTF propose qu' afin d'évaluer cette conformité, le fabricant établisse un **extrait de cette Documentation Technique appelé STED** (Summary Technical Documentation) et le soumette au RA et/ou CAB en fonction des exigences de la classe du DMDIV. L'importance des éléments à fournir dans ce STED sera susceptible d'augmenter avec la classe et la complexité du DMDIV.

Au cours de la revue du STED, le RA et/ou CAB déterminent la pertinence du document fourni vis-à-vis des Principes Essentiels.

➤ Déclaration de Conformité : DOC

Selon le GHTF, le fabricant devrait attester que son DMDIV se conforme pleinement à tous les Principes Essentiels de Sécurité et de Performance par la rédaction d'une Déclaration de Conformité (DOC = Declaration Of Conformity).

Cette déclaration devrait contenir au minimum les éléments suivants :

- Une déclaration selon laquelle le dispositif à déclarer :
 - est conforme aux Principes Essentiels de Sécurité et de Performance,
 - a été classé selon les règles de classification énoncées dans le GHTF/SG1/N045 :2008 : « Principles of *In Vitro* Diagnostic (IVD) Medical Devices Classification »
 - a été évalué selon tous les éléments applicables à l'Evaluation de la Conformité."
- Une information suffisante pour identifier le dispositif auquel la déclaration de conformité s'applique ;
- Un code et une dénomination globale pour le dispositif ;
- La classe de risque attribuée au dispositif suivant les indications du GHTF/SG1/N045 :2008 ;
- La procédure d'évaluation de la conformité appliquée ;
- La date à laquelle la déclaration de conformité est valable ;
- Le nom et l'adresse du fabricant du dispositif ;
- Le nom, la position et la signature de la personne responsable qui a été autorisée à remplir la déclaration de conformité au nom du fabricant.

Le RA et/ou CAB devrait examiner et confirmer la pertinence de la Déclaration de conformité, si nécessaire, en examinant les pièces justificatives ou autres preuves.

➤ L'enregistrement des fabricants et de leurs DMDIV par l'Autorité Réglementaire

Les fabricants, mandataires, importateurs et distributeurs peuvent être l'objet d'exigences d'enregistrement auprès de l'Autorité Réglementaire. Ils devraient alors fournir les informations suivantes :

- Les informations sur la partie qui enregistre : s'il s'agit d'un fabricant, mandataire, importateur ou distributeur ;
- Le nom et les coordonnées du lieu d'établissement de la partie qui enregistre, avec le nom et le poste occupé de la personne responsable de l'enregistrement au sein de cette organisation ;
- Une indication que l'information fournie est soit une nouvelle information, soit une mise à jour de renseignements déjà fournis, auquel cas, le code d'enregistrement précédemment attribué à un parti enregistré doit être fourni ;
- La date à laquelle l'information est soumise.

Cet enregistrement doit avoir lieu avant la mise sur le marché du DMDIV.

Les informations ainsi détenues peuvent s'avérer utiles pour :

- faciliter les mesures réglementaires telles que les audits de conformité, les actions correctives de sécurité sur le terrain, ou encore à des fins répressives ;
- permettre aux acheteurs ou utilisateurs de dispositifs médicaux d'identifier plus facilement les produits, ainsi que l'identité et l'emplacement de leurs fabricants et/ou distributeurs et/ou importateurs.

Le RA est chargé de maintenir ces informations à jour.

Le tableau ci-après résume les 5 éléments d'évaluation de la conformité, en fonction de la classe de risque du dispositif.

ELEMENTS D'EVALUATION DE LA CONFORMITE	RESPONSABILITE DU FABRICANT		RESPONSABILITE DU RA ET/OU CAB	
	Classes A et B	Classes C et D	Classe A	Classes A, B et C
QMS	Etablir et maintenir un QMS complet Ou Un QMS sans les contrôles de conception et de développement	Etablir et maintenir un QMS complet	Audit sur site réglementaire avant commercialisation non requis	Se satisfaire du QMS en place Ou Procéder à un audit sur site avant autorisation de commercialisation
PMS	Classes A, B, C, D Etablir et maintenir une procédure de déclaration des événements indésirables en accord avec les recommandations du Guide GHTF SG2		Classe A Audit possible pour investiguer sur des préoccupations spécifiques de réglementation ou de sécurité	Classes A, B et C Se satisfaire qu'une procédure appropriée de déclaration des événements indésirables est en place et fait partie du QMS
STED	Classes A et B Sur demande, préparer le STED	Classes C et D Préparer et soumettre le STED pour examen (le STED de la classe D contiendra plus d'informations)	Classes A et B Soumission du STED non requise avant la mise sur le marché mais le STED peut être demandé pour investiguer sur des préoccupations spécifiques de réglementation ou de sécurité ou pour examiner la conformité aux Principes Essentiels	Classes C et D Recevoir le STED et procéder à un examen pour déterminer la conformité aux Principes Essentiels
Déclaration de Conformité	Classe A Préparer, signer et maintenir à disposition des RA et/ou CAB	Classes B, C, D Préparer, signer et soumettre Aux RA et/ou CAB	Classe A Sur dossier, chez le fabricant, disponible à la demande	Classes B, C, D Examiner et vérifier la conformité aux exigences
Enregistrement des fabricants et de leurs dispositifs	Classes A, B, C, D Réaliser l'enregistrement en accord avec les exigences réglementaires		Classes A, B, C, D Maintenir et vérifier le cas échéant	

Tableau 3 : Tableau récapitulatif de l'évaluation de la conformité en fonction de la classe du DMDIV¹⁰

I.3.4. Le résumé de documentation technique (STED) pour la démonstration de la conformité aux Principes Essentiels de sécurité et de performance des DMDIV¹¹

Les fabricants de toutes les classes de DMDIV doivent démontrer la conformité de leur DMDIV aux Principes Essentiels de sécurité et de performance : à travers la **préparation et la présentation d'une documentation technique** qui montre comment chaque DMDIV est développé, conçu et fabriqué, et contenant les descriptions et explications nécessaires pour comprendre les décisions du fabricant, en respect avec cette conformité.

Comme évoqué au paragraphe **I.3.3**, dans le cadre de l'évaluation de la conformité, le « *Final Document* » portant sur le STED, propose qu'afin d'évaluer la conformité d'un DMDIV aux Principes Essentiels de Sécurité et de Performance, le fabricant établisse un résumé de cette Documentation Technique, appelée **STED** (Summary TEchnical Documentation) et le soumette en fonction des exigences de la classe du DMDIV à un RA et/ou CAB.

Le STED peut être utilisé :

- dans la phase de **pré-commercialisation** : il sera obligatoirement préparé et soumis à l'AR et/ou CAB pour les DMDIV de classe C et D, alors que pour les classes A et B le STED sera préparé et soumis uniquement à la demande de l'AR et/ou ACB ;
- dans la phase de **post-commercialisation** : l'AR et/ou CAB peut demander la présentation d'un STED pour enquêter sur la conformité permanente pour toutes les classes de DMDIV ;
- lors d'une **proposition de modification** d'un DMDIV : pour **notifier** ces modifications à l'AR et/ou CAB, lorsqu'une approbation préalable est nécessaire.

Le but de l'utilisation du STED est d'aider à éliminer les différences d'exigences de documentation entre les pays, **diminuant ainsi le coût** de la mise en place de la conformité réglementaire et **facilitant l'accès international rapide aux DMDIV**.

I.3.4.1. Principes Essentiels (PE)

Les Principes Essentiels de Sécurité et de Performance vis-à-vis desquels le STED doit montrer la conformité du DMDIV, sont décrits en détails à l'**Annexe 1 p110**.

¹¹ GHTF/SG1/N063:2011 « Summary Technical Documentation (STED) for Demonstrating Conformity to the Essential Principles of Safety and Performance of In Vitro Diagnostic Medical Devices »

Ces Principes Essentiels ont été en grande partie inspirés des Exigences Essentielles contenues dans l'Annexe I des Directives 98/79/CE (relative aux DMDIV) et 93/42/CEE (relative aux DM), puisqu'ils sont composés de la même façon : une partie sur les exigences générales et une partie sur les exigences de conception et de fabrication (seuls l'étiquetage et la notice d'utilisation, qui faisaient partie de cette annexe I, ont été traités à part par le GHTF, dans un « *Final Document* » spécifique).

Le « *Final Document* » portant sur les Principes Essentiels¹² est **commun aux DM et DMDIV**.

Le document est divisé en 2 parties :

- Une première partie décrivant les **6 exigences générales** de sécurité et de performance qui s'appliquent à tous les dispositifs médicaux :
 - 1- Leur utilisation ne doit pas compromettre la sécurité et la santé des utilisateurs ;
 - 2- Le fabricant doit identifier les dangers connus ou prévisibles et les risques associés à ces dangers, les éliminer ou les réduire ;
 - 3- Ils doivent atteindre les performances prévues par le fabricant ;
 - 4- Les caractéristiques et les performances visées aux points 1 et 3 ne doivent pas être altérés de façon à compromettre la santé ou la sécurité du patient ou de l'utilisateur, dans les conditions normales d'utilisation ;
 - 5- Les dispositifs doivent être conçus, fabriqués et conditionnés de façon à ce que leurs caractéristiques et leurs performances en vue de leur utilisation prévue ne soient pas altérés dans les conditions de stockage et de transport ;
 - 6- Tout effet secondaire et indésirable doit constituer un risque acceptable au regard des performances assignées.
- Une deuxième partie fournissant une liste complète des **exigences de conception et de fabrication**, applicables selon le dispositif, et regroupées comme suit :
 - Propriétés chimiques, physiques et biologiques ;
 - Infection et contamination microbienne ;
 - Fabrication et propriétés environnementales ;
 - Dispositifs ayant une fonction de diagnostic ou de mesure ;
 - Protection contre les rayonnements ;
 - Exigences pour les dispositifs médicaux raccordés à, ou équipé d'une source d'énergie ;
 - Protection contre les risques mécaniques ;

¹² GHTF/SG1/N41R9 : 2005 « Essential Principles of Safety and Performance of Medical Devices »

- Protection contre les risques que peut présenter pour le patient la fourniture d'énergie ou l'administration de substances ;
- Protection contre les risques que peuvent présenter pour le patient les dispositifs destinés à des autodiagnostic ou à de l'auto-administration ;
- Informations fournies par le fabricant ;
- Evaluation des performances, y compris, le cas échéant, l'évaluation clinique.

I.3.4.2. Le Contenu du STED

Le « *Final Document* » portant sur le STED décrit le contenu du STED comme suit :

1/ Description du dispositif, incluant les variants (configurations) et accessoires

1.1 / Description du dispositif

Le STED devrait comporter les informations suivantes :

- a) **L'utilisation prévue** du DMDIV. Cela peut inclure :
 - 1) Ce qui est détecté,
 - 2) Ses fonctions (ex : le dépistage, la surveillance, le diagnostic ou l'aide au diagnostic),
 - 3) Le trouble spécifique, la condition ou le facteur de risque d'intérêt qui doit être détecté, défini ou différencié,
 - 4) S'il est automatisé ou non,
 - 5) S'il est qualitatif ou quantitatif,
 - 6) Le type d'échantillon exigé (ex : sérum, plasma, sang total, biopsie tissulaire, urine),
 - 7) La population testée.
- b) **L'utilisateur prévu** (profane ou professionnel) ;
- c) Une description générale du **principe** de la méthode de dosage ou des principes de fonctionnement des instruments ;
- d) La **classe du dispositif** et la **règle de classification** applicable selon le « *Final Document* » *GHTF/SG1/N045 :2008 « Principles of in Vitro Diagnostic (IVD) Medical Devices Classification »* ;
- e) Une **description des composants** (ex : réactifs, contrôles, calibrants) et quand cela s'applique, une description des composants pertinents du réactif (tels que des anticorps, des antigènes, des amorces d'acides nucléiques) ;

Et le cas échéant :

- f) une description de la collecte de l'échantillon et du matériel de transport fourni avec le DMDIV ou les descriptions et spécifications recommandées pour l'utilisation ;
- g) pour les instruments de tests automatisés : une description des caractéristiques appropriées du test ou des tests dédiés ;
- h) pour les tests automatisés: une description des caractéristiques appropriées de l'instrumentation ou des instrument dédiés ;
- i) une description de tout logiciel devant être utilisé avec le DMDIV ;
- j) une description ou une liste complète des différentes configurations ou variants du DMDIV qui seront mis à disposition ;
- k) une description des accessoires, autres DMDIV et autres produits qui ne sont pas des DMDIV, et qui sont destinés à être utilisés en combinaison avec le DMDIV.

1.2/ Référence aux générations précédentes de dispositifs du même fabricant et/ou dispositifs similaires ou histoire du dispositif

1.2.1/ Pour un dispositif médical qui n'est pas encore disponible sur le marché

Le cas échéant, pour démontrer la conformité aux principes essentiels et pour donner des informations générales, le STED peut fournir un résumé :

- de ou des **générations précédentes** du DMDIV du même fabricant, s'il en existe, et/ou
- des **DMDIV similaires** du même fabricant et disponibles sur le marché.

1.2.2/ Pour un DMDIV déjà disponible sur le marché dans chaque pays

Le STED peut inclure un résumé du nombre d'événements indésirables liés à la sécurité et aux performances de ce DMDIV comparé au nombre de DMDIV mis sur le marché.

2 / Liste de contrôle des Principes Essentiels (EP Checklist)

Le STED devrait inclure une liste de contrôle des Principes Essentiels qui identifierait :

- a) les **Principes Essentiels** ;
- b) pour chaque Principe Essentiel, **s'il s'applique aux DMDIV** et si non, pourquoi ;
- c) la **méthode utilisée** pour démontrer la conformité à chaque Principe Essentiel qui s'applique, qui peut inclure un ou plusieurs des éléments suivants :
 - la conformité avec des standards reconnus ou autres standards ;
 - la conformité avec une méthode de test industrielle communément admise ;
 - la conformité avec une méthode de test interne appropriée ayant déjà été validée et vérifiée ;

- la comparaison à un DMDIV déjà disponible sur le marché.
- d) la **référence à la Documentation Technique réelle** qui offre une preuve de conformité avec chaque méthode utilisée.

La liste de contrôle des Principes Essentiels doit inclure la référence de l'emplacement d'une telle preuve à la fois dans la documentation technique complète tenue par le fabricant et dans le STED. [Cf Annexe 2 p117](#)

3/ Analyse des risques

Le STED devrait contenir (sous la forme d'un tableau) un **résumé des risques identifiés** au cours du processus d'analyse des risques et une description de la façon dont ces risques ont été maîtrisés à un niveau acceptable. De préférence, cette analyse des risques doit être basée sur des standards reconnus et faire partie du plan de gestion des risques du fabricant.

Le résumé doit aborder les possibles dangers pour le DMDIV tels que le risque de faux positifs ou de faux négatifs, les risques indirects qui pourraient résulter de dangers associés à des DMDIV comme l'instabilité (qui peut conduire à des résultats erronés), ou des dangers liés à l'utilisateur tels que les réactifs contenant des agents infectieux.

Les résultats de l'analyse des risques doivent fournir une conclusion avec la **preuve que comparés aux bénéfiques, les risques résiduels sont acceptables.**

Pour un DMDIV de classe D, un rapport détaillé sera fourni.

4/ Informations sur la Conception et la Fabrication

4.1/ Conception du dispositif

Le STED doit contenir les informations permettant à un examinateur d'obtenir une **compréhension générale de la conception** du DMDIV.

Il doit inclure une **description des constituants critiques** d'un test tels que les anticorps, les antigènes, les enzymes et les amorces d'acides nucléiques fournis ou recommandés pour une utilisation avec le DMDIV.

Pour **les instruments**, il doit inclure une description des sous-systèmes principaux, de la technologie analytique (ex : les principes de fonctionnement, les mécanismes de contrôle), du matériel informatique dédié et des logiciels.

Pour **les instruments** et **les logiciels**, un aperçu de l'ensemble du système est nécessaire, incluant un organigramme des relations entre les grandes unités fonctionnelles dans le logiciel. Pour les logiciels autonomes, cela consiste généralement à inclure une description de la méthodologie d'interprétation des données (c'est-à-dire les algorithmes).

Pour les **dispositifs d'autodiagnostic**, la conception doit inclure une description des aspects de la conception qui rendent le dispositif approprié pour une personne non initiée.

Pour un DMDIV de Classe D, une information détaillée sur les spécifications des matériaux sera fournie.

4.2 / Procédés de fabrication

Uniquement pour la classe D, le STED doit contenir des informations permettant à un examinateur d'obtenir une **compréhension générale des processus de fabrication**. Ces informations peuvent prendre la forme d'un organigramme de processus montrant, par exemple, un aperçu de la production, les technologies utilisées, l'assemblage et l'emballage du DMDIV fini. Cette section doit inclure les détails de tout produit de test final ou en cours de fabrication (ex : le programme de libération du Contrôle Qualité).

4.3/ Sites de production

Pour les activités citées en 4.2/, le STED doit identifier les **sites où ces activités sont effectuées** (cela n'inclut pas les sites de tous les fournisseurs de matières premières, mais seulement les sites qui sont impliqués dans des activités de fabrication critiques). Si des certificats SMQ, ou l'équivalent, existent pour ces sites, ils peuvent être annexés au STED.

5/ Vérification et validation du produit

Les informations fournies dans la section de vérification et de validation des produits du STED varieront selon le niveau de détail tel que déterminé par la classification du dispositif.

En règle générale, le STED doit **résumer les résultats des études de vérification et de validation menées pour démontrer la conformité du DMDIV** avec les Principes Essentiels qui lui sont applicables. Le cas échéant, ces informations peuvent provenir de la littérature.

- Résumé des informations :

Ce résumé devrait contenir une brève description :

- du protocole d'étude,
- des résultats de l'étude,
- et de la conclusion de l'étude.

Lorsqu'un standard reconnu existe, une **déclaration ou certificat de conformité au standard reconnu** peut être fournie avec un résumé des données si aucun critère d'acceptation n'est spécifié dans le standard.

En l'absence d'un standard reconnu,

- une **déclaration ou certificat de conformité à un standard publié** qui n'a pas été reconnu pourrait être fourni, si une justification de son utilisation est soutenue,
- un résumé des données, et une conclusion, si aucun des critères d'acceptation ne sont spécifiés dans le standard.

En l'absence d'un standard reconnu ou d'un standard non-reconnu publié, **un guide, une méthode industrielle, ou un standard interne** peuvent être utilisés comme référence dans le résumé des informations. Toutefois, ils doivent être soutenus par une justification de leur utilisation, une description de la méthode utilisée, un résumé des données de façon suffisamment détaillée et une conclusion pour permettre une évaluation de leur adéquation.

Un examen de la littérature publiée pertinente concernant le dispositif ou un DMDIV substantiellement similaire peut être incluse.

- Informations détaillées :

Les informations détaillées devraient inclure :

- le protocole de l'étude complet,
- la méthode d'analyse des données,
- le rapport d'étude complet,
- la conclusion de l'étude.

Pour plus d'informations, quand un standard reconnu existe et qu'il contient le protocole et la méthode d'analyse des données, cette information peut être remplacée par une **déclaration ou certificat de conformité au standard reconnu**. Cependant, un résumé des données et les conclusions doivent être fournis.

Pour la performance clinique (qui fait partie de la preuve clinique), des **résumés de résultats de tests réels avec leurs critères d'acceptation** doivent être fournis et pas seulement les déclarations de réussite ou d'échec.

5.1/ Performance analytique

Les déclarations et descriptions contenues dans les chapitres suivants se rapportent à tous les DMDIV. Il faut noter cependant qu'il existe des différences d'applicabilité entre l'instrumentation et les tests à base de réactifs, et que les tests eux-mêmes peuvent être de nature quantitative, semi-quantitative ou qualitative.

5.1.1/ Type d'échantillon

Cette section devrait décrire les **différents types d'échantillons** qui peuvent être utilisés. Cela devrait inclure leur **stabilité** et les **conditions de stockage** et s'applique généralement à tous les systèmes et les types d'analyse.

La stabilité comprend le stockage et quand cela s'applique, les **conditions de transport**. Le stockage inclut des éléments tels que la durée, les limites de température et les cycles de congélation/décongélation.

Pour un DMDIV de Classe D, des informations détaillées seront fournies.

5.1.2 / Caractéristiques de performance analytique

5.1.2.1/ Précision de la mesure (Accuracy)

Cette section devrait décrire à la fois la justesse et la précision des études.

Remarque : le terme général « Accuracy » est utilisé pour couvrir à la fois la justesse et la précision.

- Alors que la justesse de mesure, affectée par une erreur systématique, est normalement exprimée en termes de biais,
- la précision de la mesure, affectée par une erreur aléatoire, est naturellement exprimée en termes d'écart-type. La précision est affectée par une combinaison d'effets systématiques et aléatoires qui contribuent en tant que composants individuels à l'erreur totale de mesure.

- Justesse de mesure (Trueness)

Cette section devrait fournir des informations sur la justesse de la procédure de mesure et résumer les données de façon suffisamment détaillée pour permettre une évaluation de l'adéquation des moyens choisis pour établir la justesse. Les mesures de la justesse s'appliquent à la fois aux **dosages quantitatifs et qualitatifs**, seulement si une référence standard est disponible.

En règle générale pour les DMDIV de Classes C et D, des informations détaillées seront fournies.

- Précision de la mesure (Precision)

Cette section devrait décrire la répétabilité et la reproductibilité des études.

- Répétabilité

Cette section devrait inclure les estimations de répétabilité et l'information sur les études utilisées pour estimer, de façon appropriée, la **variabilité au sein d'une série**. Les données de répétabilité sont obtenues **sur l'instrumentation appropriée au test**.

En règle générale pour les DMDIV de Classes C et D, des informations détaillées seront fournies.

Remarque 1 : de telles études doivent inclure l'utilisation d'échantillons qui représentent la **gamme complète des concentrations d'analyte attendues**, pouvant être mesurées par le test comme revendiqué par le fabricant.

Remarque 2: si un standard reconnu est utilisé, une déclaration ou certificat de conformité au standard reconnu ainsi qu'un résumé des données et les conclusions doivent être fournis.

o Reproductibilité

Cette section devrait inclure les estimations de reproductibilité et l'information sur les études utilisées pour estimer, de façon appropriée, la **variabilité entre les jours, les séries, les sites, les lots, les opérateurs et les instruments**. Une telle variabilité est également connue comme "La précision intermédiaire". Les données de reproductibilité sont obtenues sur l'instrumentation appropriée au test.

En règle générale pour les DMDIV de Classes C et D, des informations détaillées seront fournies.

Les mêmes remarques que pour la justesse s'appliquent dans cette partie.

5.1.2.2/ La sensibilité analytique

Cette section devrait inclure des informations sur la conception et les résultats de l'étude. Elle devrait fournir une description du type de prélèvement et de la préparation, y compris la matrice, les niveaux d'analytes, et comment les niveaux ont été établis. Le nombre de réplicats testés à chaque concentration devrait également être fourni ainsi qu'une description du calcul utilisé pour déterminer la sensibilité du test. Par exemple:

- le nombre d'écart-types au-dessus de la valeur moyenne de l'échantillon sans analyte, appelée «**limite du blanc**» (**LoB**).
- la plus basse concentration perceptible se distinguant de zéro, basée sur des mesures d'échantillons contenant de l'analyte, appelée «**limite de détection**» (**LoD**).
- la plus basse concentration à laquelle, la précision et/ou justesse sont conformes aux critères spécifiés, dénommée «**limite de quantification**» (**LQ**).

En règle générale, pour les DMDIV de Classes C et D, des informations détaillées seront fournies.

5.1.2.3/ La spécificité analytique

Cette section devrait décrire les **interférences** et les **études de réactions croisées** afin de déterminer la spécificité analytique, définie comme la capacité d'une procédure de

mesure à détecter ou mesurer seulement l'analyte devant être détecté, en présence d'autres substances ou agents dans l'échantillon.

Des informations devraient être fournies sur le type de substance ou agent interférent, la concentration testée en substance ou agent interférent, le type d'échantillon, la concentration d'analyte testé, et les résultats.

Les interférents provoquant des réactions croisées, lesquelles varient considérablement selon le type de test et de conception, peuvent dériver de sources exogènes ou endogènes telles que :

- les substances utilisées pour le **traitement du patient** (ex : médicaments, anticoagulants...);
- les substances **ingérées par le patient** (ex : médicaments en vente libre, alcool, vitamines, aliments...);
- les substances ajoutées lors de la **préparation de l'échantillon** (ex : conservateurs, stabilisateurs...);
- les substances rencontrées dans les **types d'échantillons spécifiques** (ex : hémoglobine, lipides, bilirubine, protéines...);
- des **analytes de structure similaire** (ex : précurseurs, métabolites...) ou des conditions médicales non liées à la condition de test (y compris des échantillons négatifs pour le test), mais positif pour une maladie pouvant mimer la condition de test (par exemple pour un test de l'hépatite A : échantillons tests négatifs pour le virus de l'hépatite A, mais positif pour le virus de l'hépatite B).

Généralement, les études d'interférence consistent à ajouter l'interférent potentiel à l'échantillon et à déterminer tout biais du paramètre de test par rapport à l'échantillon de contrôle auquel aucun interférent n'a été ajouté.

En règle générale pour les DMDIV de Classes C et D, des informations détaillées seront fournies.

5.1.2.4/ La traçabilité métrologique des valeurs des calibrants et contrôles.

Le cas échéant, le fabricant devrait résumer l'information sur la traçabilité métrologique des valeurs attribuées aux calibrants et contrôles. Il devrait inclure, par exemple, les méthodes et critères d'acceptation pour la traçabilité métrologique des matériaux de référence et / ou des procédures de mesure de la référence et une description de l'attribution de la valeur et de sa validation.

Les matériaux de contrôle de précision, utilisés lors de l'établissement de la reproductibilité d'une méthode de mesure, ne nécessitent pas l'évaluation de la traçabilité métrologique avec un matériel de référence ou une méthode de référence.

En règle générale pour les DMDIV de Classe D, des informations détaillées seront fournies.

5.1.2.5 / Plage de mesure du test

Cette section devrait inclure un résumé des études qui définissent la **plage de mesure** (systèmes de mesure linéaires et non linéaires), y compris la **limite de détection** et donner des informations sur la façon dont elles ont été établies. Ce résumé doit inclure une description : du type d'échantillon, du nombre d'échantillons, du nombre de réplicats, et de la préparation, y compris des informations sur la matrice, les niveaux d'analytes et la façon dont les niveaux ont été établis. Le cas échéant, il faudrait ajouter une description de **l'effet crochet** et les données appuyant les étapes de substitution (telles que des dilutions)

En règle générale pour les DMDIV de Classes C et D, des informations détaillées seront fournies.

5.1.2.6 / Définition d'un cut-off

Cette section devrait fournir un résumé des données analytiques avec une description de la conception de l'étude, y compris des méthodes pour déterminer le cut-off, comprenant :

- la ou les population(s) étudiée(s) (démographie, sélection, critères d'inclusion et d'exclusion, nombre de personnes incluses) ;
- la méthode ou le mode de caractérisation des échantillons ;
- les **méthodes statistiques** (Ex : courbe ROC = Receiver Operating Characteristic) pour générer les résultats et le cas échéant, définir la zone grise ou zone incertaine.

En règle générale pour les DMDIV de Classes C et D, des informations détaillées seront fournies.

5.2 / Performance clinique Cf 1.3.5

Le cas échéant, le STED devrait contenir des données sur la performance clinique du DMDIV.

Ces données de performance clinique sont l'un des éléments de **preuves cliniques** qui démontrent la conformité du DMDIV aux Principes Essentiels qui lui sont applicables.

5.3 / Stabilité (à l'exclusion de la stabilité des échantillons)

Cette section devrait décrire la **durée de vie revendiquée** (Shelf life), la **stabilité en cours d'utilisation** (in use Stability) et la **stabilité pendant le transport** (shipping Stability) des réactifs du kit.

5.3.1/ La durée de vie (stabilité long terme) revendiquée

Cette section devrait fournir les informations sur les études de stabilité pour appuyer la durée de vie revendiquée. Les tests devraient être effectués sur au **moins trois lots différents** fabriqués dans des conditions équivalentes aux conditions de production de routine (ces lots ne doivent pas nécessairement être des lots consécutifs). Des **études accélérées** ou des données extrapolées à partir des données en temps réel sont acceptables pour la durée de vie initialement revendiquée, mais doivent être **suivies par de vraies études de stabilité en temps réel**.

En règle générale pour les DMDIV de Classes C et D, des informations détaillées seront fournies. De telles informations détaillées devraient décrire :

- le rapport d'étude (incluant le protocole, le nombre de lots, les critères d'acceptation et la périodicité des tests) ;
- lorsque des études accélérées ont été effectuées en prévision des études en temps réel, la méthode utilisée pour ces études accélérées ;
- les conclusions et la durée de vie revendiquée.

5.3.2 / La stabilité en cours d'utilisation

Cette section devrait fournir les informations sur les études de stabilité en cours d'utilisation **pour un lot** reflétant l'utilisation de routine réelle du dispositif (étude réelle ou simulée). Il peut s'agir de la **stabilité du flacon ouvert** et/ou, pour les instruments automatisés, de la **stabilité à bord de l'automate**.

Dans le cas d'une instrumentation automatisée, si la stabilité de l'étalonnage est revendiquée, des données appuyant cette revendication doivent être incluses. De telles informations détaillées devraient décrire :

- le rapport d'étude (y compris le protocole, les critères d'acceptation et la périodicité des tests)
- les conclusions et la stabilité en cours d'utilisation revendiquée.

En règle générale pour les DMDIV de Classes C et D, des informations détaillées seront fournies.

5.3.3 / La stabilité pendant le transport

Cette section devrait fournir des informations sur les études de stabilité pendant le transport **pour un lot** afin d'évaluer la tolérance des produits aux conditions de transport prévues.

Les études de transport peuvent se faire dans des **conditions réelles et/ou simulées** et doivent inclure des conditions de transport variables telles que la chaleur extrême et/ou le froid.

De telles informations devraient décrire:

- le rapport d'étude (y compris le protocole, les critères d'acceptation);
- la méthode utilisée pour les conditions simulées;
- la conclusion et les conditions de transport recommandées.

En règle générale pour les DMDIV de Classes C et D, des informations détaillées seront fournies.

5.4 / Vérification et validation de logiciels

Le STED devrait contenir les **preuves de la validation du logiciel**, tel qu'il est utilisé dans le dispositif fini. Ces informations devraient normalement comprendre le résumé des résultats de toutes les vérifications, validations et tests effectués en interne et le cas échéant dans l'environnement réel de l'utilisateur. Il convient également d'adresser toutes les configurations matérielles différentes, et, le cas échéant, les systèmes d'exploitation identifiés dans l'étiquetage.

En règle générale, pour un DMDIV de Classe D, des informations détaillées seront fournies.

6 / Etiquetage Cf I.3.7

Le STED devrait normalement contenir un ensemble complet d'étiquetage associé au DMDIV tel que décrit dans le guide GHTF « Labelling for Medical devices ». Les informations sur l'étiquetage devraient comprendre les éléments suivants :

- Les étiquettes apposées sur le DMDIV (sur le conditionnement primaire et extérieur)
(= *Labelling*)
- Les instructions d'utilisation (= *Instruction for Use*)

Lorsque le STED est soumis à un RA et/ou CAB, l'étiquetage devrait être réalisé dans la langue requise par le pays où il est soumis.

7/ Format du STED

Comme le « *Final Document* » fait des recommandations non spécifiques quant au format du STED, le GHTF précise qu'il serait utile tant pour les fabricants que pour les examinateurs que le STED soit organisé de telle sorte qu'il **intègre les mêmes sections** que décrit dans le guide. Ex : Description du dispositif, référence à une génération de dispositif antérieure et/ou à des dispositifs similaires, Liste de contrôle des Principes Essentiels...

8/ Déclaration de conformité

La déclaration de conformité ne fait pas partie du STED. Cependant, elle peut être annexée au STED une fois le processus d'évaluation de la conformité complété.

I.3.5. La preuve clinique d'un DM^{13 14 15 16}

La preuve clinique d'un DM est abordée par le groupe d'Etude SG5 du GHTF. L'objectif de ce groupe est de **promouvoir la convergence des exigences réglementaires pour la génération et la présentation des preuves cliniques de sécurité et de performances des dispositifs médicaux.**

Comme spécifié dans les « *Final Documents* » de ce groupe, les recommandations abordées ne s'appliquent qu'aux DM. Les DMDIV ne sont pas traités car feront l'objet de guides spécifiques, qui n'ont pas encore été publiés. Cependant, il peut être intéressant d'étudier ce qui est actuellement recommandé pour les DM en termes de preuve clinique.

La preuve clinique est impliquée dans la phase de **pré-commercialisation**, mais également dans la phase de **post-commercialisation**, pour surveiller les éventuels risques résiduels.

Le schéma suivant illustre le processus de génération des preuves cliniques tel qu'abordé dans les guides du GHTF.

¹³ GHTF SG5N1R8 : 2007 « Key Definitions and Concepts »

¹⁴ GHTF SG5/N3 : 2010 : « Clinical Investigations »

¹⁵ GHTF SG5/N2/R8 : 2007 : « Clinical Evaluation »

¹⁶ GHTF SG5/N4 : 2010 : « Post Market Clinical Follow-Up Studies »

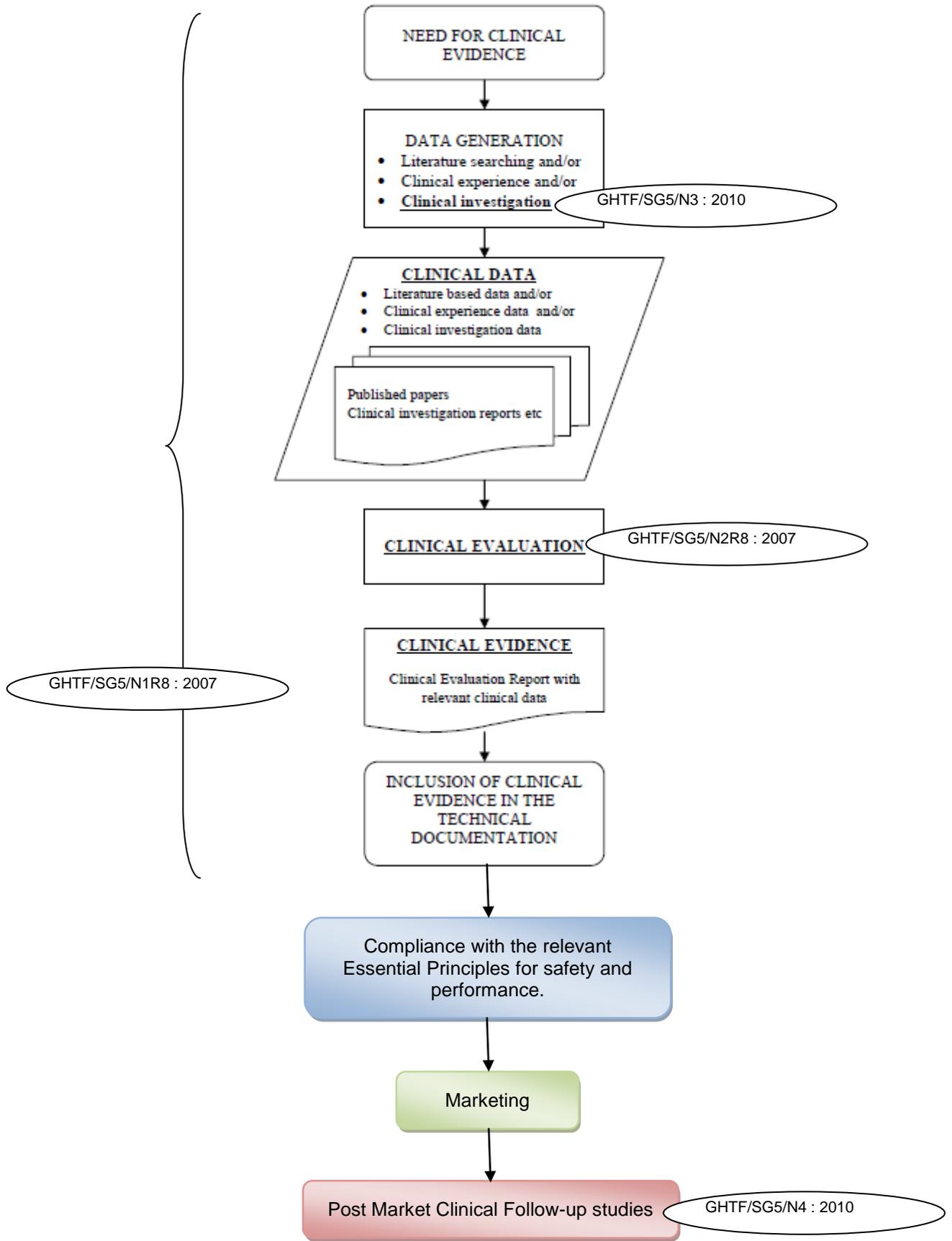


Figure 8: Processus de génération des preuves cliniques

- Pour démontrer une preuve clinique de sécurité et de performances, le fabricant doit s'appuyer sur des données. Ces données peuvent provenir :
 - Soit de la littérature
 - Soit de l'expérience clinique (par exemple une base de données d'évènements indésirables, le détail de mesures correctives cliniquement pertinentes...)
 - Soit d'**Investigations Cliniques**, quand le fabricant génère spécifiquement des données de preuves cliniques (c'est-à-dire sur des sujets humains) afin **d'évaluer la sécurité et les performances** de son dispositif. Le document GHTF/SG5/N3 : 2010 fournit une ligne directrice aux fabricants leur permettant de déterminer quand une Investigation Clinique doit être entreprise et de connaître les principes généraux d'une telle Investigation. Ce guide se réfère à la norme **ISO 14155 : 2003** « Clinical investigation of medical devices for human subjects ».

- Puis ces données cliniques sont évaluées et analysées lors de l'**Evaluation Clinique**, dans le but de **vérifier la sécurité clinique et les performances** du DM. Les résultats de cette analyse sont rapportés dans le **Rapport d'Evaluation Clinique** qui servira de preuve clinique. Cette preuve clinique est ensuite incluse dans la Documentation Technique, qui servira à démontrer la conformité aux Principes Essentiels. Le document GHTF/SG5/N2R8 : 2007 fournit les principes généraux de l'Evaluation clinique, et donne des indications au fabricant sur la façon d'identifier les données cliniques pertinentes, de les intégrer dans le STED et de rédiger le Rapport d'Evaluation Clinique.

- Enfin, après la commercialisation, des **Etudes de suivi clinique** peuvent être réalisées afin de surveiller les éventuels **risques résiduels** qui n'auraient pas été relevés lors de l'Evaluation Clinique (à cause de sa courte durée et du peu de sujets impliqués). Le document GHTF/SG5/N4 : 2010 fournit les lignes directrices déterminant les circonstances dans lesquelles un tel suivi est indiqué, et ses principes généraux.

I.3.6. La surveillance après mise sur le marché d'un DM ^{17 18 19 20}

Remarque : les « *Final Documents* » publiés dans ce groupe s'appliquent aux DM en général, mais aucun document n'a été rédigé spécifiquement pour les DMDIV.

La surveillance après mise sur le marché relève du champ d'action du Groupe d'étude SG2 du GHTF.

Le SG2 souhaite uniformiser la surveillance après mise sur le marché à travers la publication de « *Final Documents* » portant sur :

- Le rapport des évènements indésirables au niveau national,
- L'échange de ces informations entre les pays,
- La mise en place d'actions correctives,
- La notification de ces évènements aux utilisateurs.

Le but de cette surveillance est d'augmenter la sécurité des patients, utilisateurs et autres par la dissémination d'informations pouvant réduire la probabilité d'un évènement indésirable, ou prévenir sa répétition, ou alléger les conséquences d'une telle répétition.

Le schéma suivant illustre le processus de surveillance tel qu'abordé dans les guides du GHTF.

¹⁷ GHTF/SG2/N54R8 : 2006 : « Medical devices post Market Surveillance : Global Guidance for Adverse Event Reporting for Medical Devices

¹⁸ GHTF/SG2/N79R11 : 2009 : « Medical devices post Market Surveillance :National Competent Authority Report Exchange Criteria and report Form

¹⁹ GHTF/SG2/N38R19 : 2009 : « Application Requierements for Participation in the GHTF National Competent Authority Report Exchange Program

²⁰ GHTF/SG2/N57R8 : 2006 : « Medical Devices Post Market Surveillance : Content of Field safety Notices”

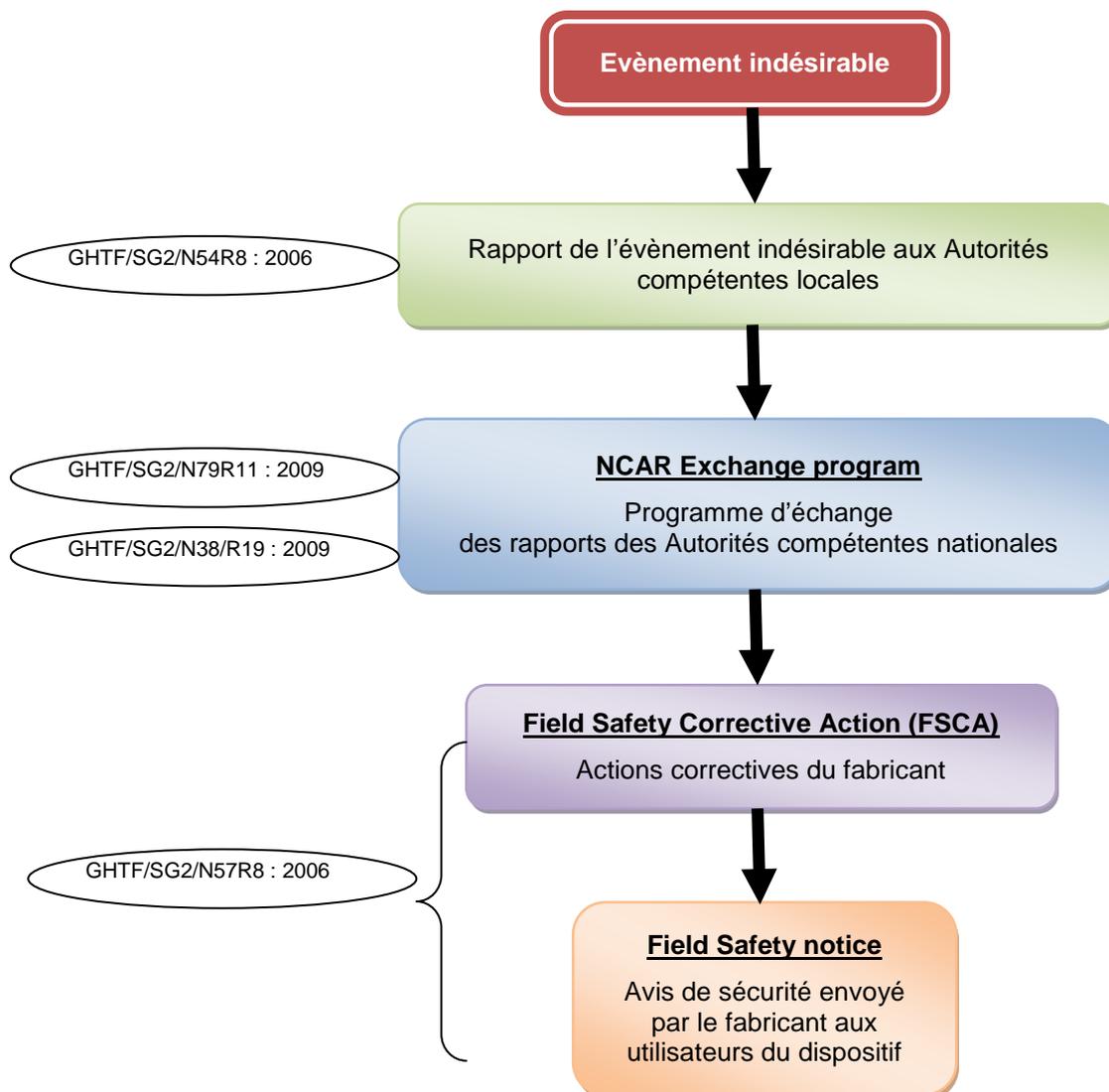


Figure 9 : Processus de surveillance après mise sur le marché

Lorsqu'un évènement indésirable se produit sur un dispositif médical :

- L'évènement peut d'abord être rapporté par le fabricant aux **Autorités Compétentes Nationales** (NCA : National Competent Authority). Le document GHTF/SG2/N54R8 :2006 fournit une ligne directrice des types d'évènements indésirables qui devraient être rapportés aux NCA. Y sont décrits par exemple les évènements de type : défauts, détérioration des caractéristiques de performances, imprécision d'étiquetage ou de notice, menace pour la santé publique, mort du patient ou d'autres utilisateurs, blessure sérieuse du patient ou d'autres utilisateurs...
- Puis ces rapports peuvent être échangés avec les membres du « **NCAR exchange program** » (NCAR : National Competent Authority Report). Le document GHTF/SG2/N79R11 : 2009 fournit des lignes directrices sur :

- Les critères à utiliser pour décider quand échanger les informations avec les autres Autorités compétentes ou les autres membres du « NACR exchange program »
- Les procédures à suivre en cas d'échange d'informations,
- Les formulaires à utiliser pour échanger ces informations. [Cf Annexe 3 p120](#)

D'après le document GHTF SG2 N38R19 : 2009, les participants sont divisés en :

- « Full Participants » : qui peuvent recevoir les informations publiques et confidentielles. Les Autorités Nationales Compétentes font parties de ce groupe.
 - « Associate Participants » : qui ne peuvent avoir accès qu'aux informations publiques provenant des autres participants.
- Ensuite, les fabricants peuvent entreprendre des **actions correctives ou préventives** pour réduire les risques de mort ou de détérioration de l'état de santé associés à l'usage d'un DM. Le document GHTF/SG2/N57R8 :2006 parle de **FSCA** (Field Safety Corrective Action). D'après ce guide, le fabricant peut utiliser la méthodologie décrite dans la norme harmonisée **EN ISO 14971** « Dispositifs Médicaux – application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux ». Les actions de la FSCA peuvent comprendre : le retour du DM, sa modification, son échange, sa destruction ou un conseil du fabricant quant à l'utilisation du dispositif.
 - Enfin, le fabricant peut envoyer aux utilisateurs du DM, une communication relative à l'action corrective entreprise. Le document GHTF/SG2/N57R8 :2006 parle de « Field safety notice » ou **avis de sécurité**.

I.3.7. L'étiquetage et la notice d'utilisation d'un DMDIV²¹

Le « *Final Document* » du GHTF, intitulé « Label and Instruction for use for Medical Devices », indique que le rôle premier de l'étiquetage est d'identifier le DM et ses fabricants, et de communiquer les informations liées à sa sécurité et à sa performance aux utilisateurs, professionnels, profanes, ou autres personnes le cas échéant. Il donne également des lignes directrices quant au contenu de l'étiquette et de la notice d'utilisation. [Cf Annexe 4 p121](#)

Pour de plus amples indications, le guide préconise de se référer à la norme **ISO 18113** : « Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro : Informations fournies par le fabricant (étiquetage) ».

²¹ GHTF/SG1/N70 :2011 « Label and Instructions for use for Medical Devices »

II. CHAPITRE 2 : LA PRISE EN COMPTE DES RECOMMANDATIONS DU GHTF PAR SES MEMBRES

Ce chapitre a pour but de **faire le point sur la réglementation de chacun des pays membres du GHTF** (l'Europe, les Etats-Unis, le Japon, le Canada et l'Australie), en ciblant les éléments développés au chapitre 1 (définition, classification, évaluation de la conformité, STED, PMS, étiquetage et mode d'emploi) afin d'observer si les recommandations préconisées par le GHTF pour promouvoir l'harmonisation internationale des réglementations relatives aux DM, est prise en compte dans ces pays.

II.1. EUROPE

Au niveau européen, il existe une **réglementation communautaire harmonisée** pour les DMDIV, décrite dans la "*DIRECTIVE 98/79/CE DU PARLEMENT EUROPEEN ET DU CONSEIL du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro*" ²²

Une directive est un acte juridique qui lie les Etats membres quant à l'objectif à atteindre, mais leur laisse le choix des moyens et de la forme pour atteindre cet objectif dans les délais fixés. Les Etats membres doivent donc transposer la directive dans leur droit national. En France, une directive relative à la santé est transposée en tout ou partie dans le Code de la Santé Publique (CSP).

II.1.1. Définition

La *DIRECTIVE 98/79/CE DU PARLEMENT EUROPEEN ET DU CONSEIL du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro* définit :

- Un **Dispositif Médical** 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,

²² Directive 98/79/CE DU PARLEMENT EUROPEEN ET DU CONSEIL du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro

- 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 ».

- un **Dispositif Médical de Diagnostic *in vitro*** comme « tout dispositif médical qui consiste en un réactif, un produit réactif, un matériau d'étalonnage, un matériau de contrôle, une trousse, un instrument, un appareil, un équipement ou un système, utilisé seul ou en combinaison, destiné par le fabricant à être utilisé *in vitro* dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain, y compris les dons de sang et de tissus, uniquement ou principalement dans le but de fournir une information:
 - concernant un état physiologique ou pathologique
 - ou
 - concernant une anomalie congénitale
 - ou
 - permettant de déterminer la sécurité et la compatibilité avec des receveurs potentiels
 - ou
 - permettant de contrôler des mesures thérapeutiques. »

→ La Directive 98/79/CE utilise donc 2 définitions pour définir un DMDIV. **A l'inverse**, la définition proposée par le GHTF en 2012, est spécifique aux DMDIV. Elle paraît également plus complète puisqu'elle intègre des termes nouveaux autour de l'utilisation prévue d'un DMDIV, tels que : dépistage, pronostic, prédispositions et surveillance.

Par ailleurs, comme le GHTF, la Directive stipule que « Les **Produits destinés à des usages généraux en laboratoire** ne sont pas des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* à moins que, eu égard à leurs caractéristiques, ils soient spécifiquement destinés par leur fabricant à des examens de diagnostic *in vitro* »

- Les **Récipients pour échantillons** comme « des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, qu'ils soient sous vide ou non, spécifiquement destinés par leur fabricant à recevoir directement l'échantillon provenant du corps humain et à le conserver en vue d'un examen de diagnostic *in vitro* ».

→ Cette définition est identique à celle donnée par le GHTF

- Un **Accessoire** comme « tout article qui, bien que n'étant pas un DMDIV, est destiné spécifiquement par son fabricant à être utilisé avec un dispositif pour permettre l'utilisation dudit dispositif conformément à sa destination ».

→ Le GHTF complète cette définition en précisant que l'accessoire peut aussi permettre « d'augmenter ou étendre les capacités de ce dispositif dans l'accomplissement de son utilisation prévue »

- Un **Dispositif destiné à des Autodiagnos**tics comme « tout dispositif destiné par le fabricant à pouvoir être utilisé par des profanes dans un environnement domestique »

→ Cette définition est identique à celle donnée par le GHTF.

- Un **Dispositif destiné à l'évaluation des performances** comme « tout dispositif destiné par le fabricant à subir une ou plusieurs études d'évaluation de ses performances dans des laboratoires d'analyses médicales ou dans d'autres environnements appropriés extérieurs à ses propres installations »

→ Cette notion n'est pas abordée dans les GHTF portant sur la définition ou la classification

²³Afin d'uniformiser la mise en œuvre des dispositions prévues par les directives européennes, par chacun des états membres, la Direction générale de l'industrie de la Commission européenne a publié une série de guides appelée **MEDDEV** (pour MEDical DEVices). Ces guides donnent des lignes directrices pour l'application des directives européennes. Ces lignes directrices n'ont pas de valeur réglementaire ni de caractère obligatoire mais suggèrent une interprétation des directives, issue de la réflexion de groupes de travail constitués d'experts de différents états membres. Le but de ces lignes directrices est de prévoir l'application uniforme de la Directive dans l'ensemble de ses états membres.

Le MEDDEV 2.14/1 révision 2, de Janvier 2012 intitulé « IVD Medical Device Borderline and Classification issues » reprend ainsi les définitions de la Directive 98/79/CE et les complète sur les points méritant d'être approfondis car peu expliqués dans la Directive. Par exemple lorsque, dans la définition de la Directive pour les DMDIV il est écrit : « destiné par le fabricant à être utilisé dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain », la ligne Directrice MEDDEV précise que « si l'examen a lieu dans le corps humain (in vivo), le dispositif prévu pour cet examen n'est pas un DMDIV » etc....

²³ www.ansm.fr

Ces Lignes directrices peuvent donc s'avérer utiles pour les fabricants de DMDIV qui souhaitent commercialiser leurs produits en Europe.

II.1.2. Classification

Selon la Directive 98/79/CE, et le MEDDEV 2.14/1, il existe 5 classes de dispositifs. Cette classification prend en compte les risques pour les patients et pour la santé publique, et le niveau de contrôle et d'évaluation de la conformité requis. Cependant, ce n'est pas une classification par niveau de risque comme pour celle préconisée par le GHTF.

Un tableau récapitulatif de ces 5 classes est présenté ci-après.

CLASSE	DESCRIPTION	EXEMPLES
DMDIV de l'Annexe II Liste A	Dispositifs d'importance particulière pour les transfusions sanguines et les transplantations	- Groupes sanguins ABO, Rhésus, Kell - VIH 1/2, HTLV I/II, hépatite B/ C/ D (liste exhaustive)
DMDIV de l'Annexe II Liste B	Dispositifs présentant un niveau de risque moins élevé que la liste A, mais restant critique pour la santé du patient	- Groupes sanguins Duffy, Kidd - Recherche d'Anticorps irréguliers anti-érythrocytaires - Infections congénitales : Rubéole, toxoplasmose - Maladie héréditaire : phénylcétonurie - Infections humaines : CMV, Chlamydia - Groupes tissulaires : HLA DR, A, B - Marqueur tumoral : PSA - Trisomie 21 - Autodiagnostic de mesure du glucose sanguin (liste exhaustive)
DMDIV destinés à des autodiagnostic	Dispositifs destinés à être utilisés par le patient lui même	- Tests de grossesse - Test d'ovulation - Tests de recherche de sang dans les selles - Bandelettes urinaires...
DMDIV Généraux	Dispositifs qui ne sont ni de Liste A, ni de Liste B, ni classés dans la catégorie des Autodiagnostic	- Groupes sanguins non listés dans l'Annexe II - Temps de prothrombine, - Déficience en facteur de la coagulation...
DMDIV destinés à l'évaluation des performances		

Tableau 4 : Classification des DMDIV selon la Directive 98/79/CE (le sens de la flèche indique un risque plus élevé pour les patients soumis à un test de l'Annexe II liste A que pour ceux soumis à un autotest)

II.1.3. Procédures d'évaluation de la conformité pour les DMDIV

Pour obtenir le marquage CE, qui lui permettra de vendre son DMDIV dans les Etats membres de l'Union Européenne, le fabricant doit prouver la conformité de son dispositif aux Exigences Essentielles énoncées à l'Annexe I de la Directive 98/79/CE. On remarque ici une similitude avec la démarche du GHTF qui parle d'évaluation de la conformité aux Principes Essentiels de sécurité et de performances.

L'évaluation de la conformité est abordée à l'article 9 de la Directive : « Evaluation de la Conformité ».

Les différents processus d'Evaluation de la conformité selon la Classe de dispositif sont résumés dans le schéma ci-après :

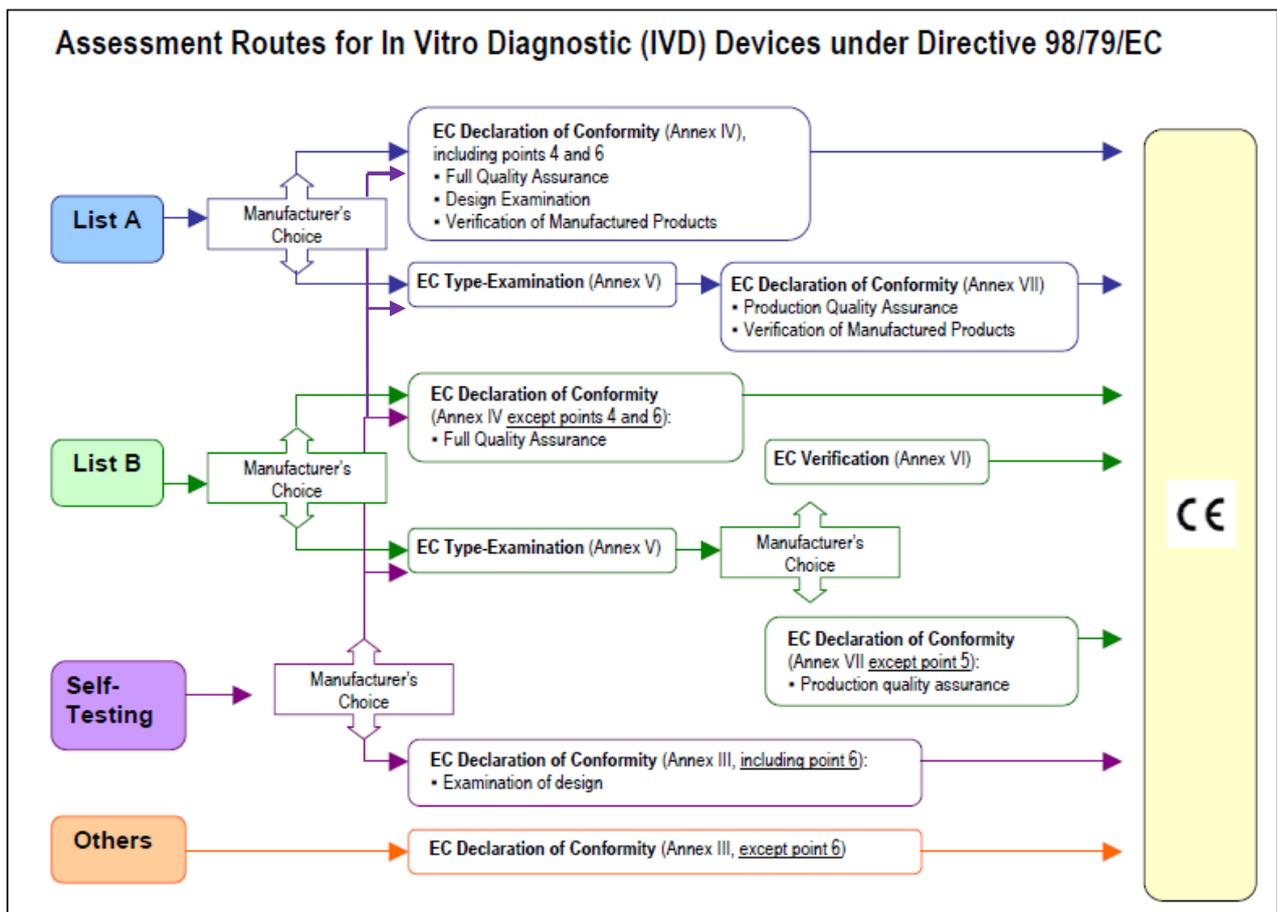


Figure 10: Evaluation de la conformité selon l'article 9 de la Directive 98/79/CE ²⁴

²⁴ <http://www.lne-gmed.com>

- Pour les **DMDIV Généraux** (*others*), le fabricant doit suivre les points 1 à 5 de la procédure de l'Annexe III : « Déclaration CE de Conformité ». Selon cette procédure, c'est le fabricant lui-même qui appose le marquage CE sur son produit. Il doit pour cela :
 - Rédiger une documentation technique, **Cf Tableau 5 p60**
 - Assurer que le procédé de fabrication suit les principes de l'assurance qualité applicables aux produits fabriqués,
 - Tenir à jour une procédure systématique d'examen des données acquises sur les dispositifs depuis leur production, pour appliquer les mesures correctives nécessaires et informer les autorités compétentes en cas d'incidents.

- Pour les **DMDIV d'autodiagnostic** (*Self Testing*) : le fabricant a le choix de :
 - Suivre la procédure énoncée à l'Annexe III en incluant le point 6 de cette annexe qui stipule que pour les DMDIV d'autodiagnostic, le fabricant doit introduire une demande d'examen de la conception de son dispositif auprès d'un Organisme Notifié (ON). Si la conception est conforme aux dispositions de la directive, c'est alors cet Organisme Notifié qui délivre le Certificat d'Examen CE de la Conception. Dans le cas où le fabricant choisit de suivre l'Annexe III, il doit fournir la même documentation technique que celle demandée pour les DMDIV Généraux.
 - ou Suivre la même procédure que pour les dispositifs de l'Annexe II Liste A (Cf ci-après)
 - ou Suivre la même procédure que pour les dispositifs de l'Annexe II Liste B (Cf ci-après)

- Pour les **DMDIV de l'Annexe II Liste B**, le fabricant a le choix de :
 - Suivre les points 1,2,3 et 5 de la procédure de l'Annexe IV : « Déclaration CE de Conformité (Système complet d'assurance de la qualité) » qui exigent :
 - l'évaluation du système de qualité du fabricant auprès d'un ON
 - et une surveillance du système qualité à travers des inspections par l'ON
 - ou Suivre la procédure de l'Annexe V : « Examen CE de Type », selon laquelle un ON doit constater et attester qu'un échantillon représentatif de la production satisfait aux exigences de la directive. Cette procédure est en liaison avec :
 - la procédure de l'Annexe VI : « Vérification CE » qui laisse le choix au fabricant sur la façon d'évaluer la conformité du produit aux exigences de la Directive : soit par contrôle et essai de chaque produit, soit par contrôle et essai sur une base statistique.
 - et les points 1 à 4 de la procédure de l'Annexe VII : « Déclaration CE de Conformité (Assurance de la qualité de la production) » qui demandent à

ce que le fabricant veille à l'application du système de qualité approuvé pour la fabrication, effectue l'inspection finale des dispositifs concernés, et soit soumis à la surveillance de son système qualité par un ON.

- Pour les **DMDIV de l'Annexe II Liste A**, le fabricant a le choix de :
 - Suivre la procédure de l'Annexe IV : « Déclaration CE de Conformité (Système complet d'assurance de la qualité) » en incluant les points 4 et 6 qui exigent :
 - 4/ l'examen par l'ON du dossier de conception relatif au dispositif que le fabricant prévoit de fabriquer. Si le dispositif est conforme, l'ON délivre au fabricant un certificat d'examen CE.
 - 6/ la vérification par un ON des échantillons ou lots de dispositifs fabriqués
 - ou Suivre la procédure de l'Annexe V : « Examen CE de Type », en liaison avec la procédure de l'Annexe VII incluant le point 5, selon lequel le fabricant met à disposition de l'ON, pour contrôle, les échantillons ou lots de dispositifs fabriqués.
- Enfin, pour les **Dispositifs destinés à l'évaluation des performances** (non mentionnés dans le schéma), l'Annexe VIII de la Directive : « Déclaration et Procédures relatives aux dispositifs destinés à l'évaluation des performances » stipule que le fabricant ou son mandataire doit rédiger une déclaration spécifique, et doit tenir à disposition des autorités nationales compétentes la documentation permettant de comprendre la conception, la fabrication et les performances du produit. Cette documentation n'est pas la même que celle mentionnée dans l'Annexe III.

Si son DMDIV est conforme aux Exigences Essentielles, le fabricant peut apposer sur son dispositif la marque «**CE**» qui indique que celui-ci, fabriqué en Europe ou ailleurs, est **Conforme aux Exigences** de l'Union européenne en matière de sécurité, de santé et de protection de l'environnement. En apposant le symbole CE sur un produit, le fabricant assume l'entière responsabilité de sa conformité à la législation européenne.²⁵

II.1.4. Documentation technique et STED

La Directive 98/79/CE décrit les différentes procédures d'Evaluation de la conformité des DMDIV selon leur classe de risque.

Le contenu de la Documentation Technique, dont le but est d'évaluer la conformité du produit aux Exigences Essentielles telles qu'établies dans la Directive, est donc différent selon la classe, comme résumé dans le tableau ci-après.

²⁵ <http://ec.europa.eu> : site de la Commission Européenne

CLASSE	CONTENU DE LA DOCUMENTATION TECHNIQUE
DMDIV de l'Annexe II Liste A	<p><u>Selon l'Annexe IV</u> : une description adéquate :</p> <p>a) des objectifs de qualité du fabricant ;</p> <p>b) de l'organisation de l'entreprise, et notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des structures organisationnelles, des responsabilités des cadres et de leur autorité organisationnelle en matière de qualité de la conception et de la fabrication des dispositifs, - des méthodes permettant de contrôler le fonctionnement efficace du système de qualité, et notamment son aptitude à atteindre la qualité voulue de la conception et des produits, y compris le contrôle des dispositifs non conformes ; <p>c) des procédures permettant de contrôler et de vérifier la conception des dispositifs, et notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une description générale du dispositif, y compris les variantes envisagées, - toute la documentation visée à <u>l'annexe III, point 3, troisième au treizième tiret</u>, Cf DMDIV généraux ci-après - dans le cas de dispositifs destinés à l'autodiagnostic, les <u>informations visées à l'annexe III, point 6.1</u> : <ul style="list-style-type: none"> - des rapports d'essais comprenant, le cas échéant, les résultats des études menées avec des profanes, - des données montrant que le dispositif est adapté à son utilisation aux fins d'un autodiagnostic, - les informations à fournir avec le dispositif sur son étiquette et dans sa notice d'utilisation. - les techniques de contrôle et de vérification de la conception ainsi que les procédés et les actions systématiques qui seront utilisés lors de la conception des dispositifs ; <p>d) des techniques de contrôle et d'assurance de la qualité au niveau de la fabrication, et notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les procédés et procédures qui seront utilisés notamment en matière de stérilisation, - les procédures relatives aux achats, - les procédures d'identification du produit établies et tenues à jour à partir de dessins, de spécifications ou d'autres documents pertinents, à chaque étape de la fabrication ; <p>e) des examens et des essais appropriés qui seront effectués avant, pendant et après la fabrication, de la fréquence à laquelle ils auront lieu et des équipements d'essai utilisés; la traçabilité de l'étalonnage doit être assurée.</p> <p>f) le fabricant procède aux contrôles et essais requis conformément à l'état le plus récent de la technique. Les contrôles et les essais portent sur le procédé de fabrication y compris la caractérisation de la matière première ainsi que sur les différents dispositifs ou sur chaque lot de dispositifs fabriqués.</p> <p>Pour les dispositifs énumérés à l'annexe II, liste A, le fabricant tient compte des connaissances les plus récentes, notamment en ce qui concerne la complexité et la variabilité biologiques des échantillons à examiner à l'aide du dispositif destiné à des diagnostics <i>in vitro</i>.</p> <p style="text-align: center;">Ou</p> <p><u>Selon l'Annexe V</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une description générale du type, y compris les variantes envisagées, - toute la documentation visée à <u>l'annexe III, point 3, troisième au treizième tirets</u>, Cf DMDIV généraux ci-après - dans le cas des dispositifs destinés à des autodiagnostic, les informations visées à <u>l'annexe III, point 6.1</u>. Cf ci-dessus
DMDIV de l'Annexe II Liste B	

DMDIV destinés à des autodiagnosics	Idem DMDIV Généraux Ou Idem DMDIV de l'Annexe II Liste B Ou Idem DMDIV de l'Annexe II Liste A
DMDIV Généraux	<p><u>Selon l'Annexe III :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - une description générale du produit, y compris les variantes envisagées, - la documentation sur le système de qualité, - les informations de conception, y compris la détermination des caractéristiques des matériaux de base, les caractéristiques et les limites de performance des dispositifs, les méthodes de fabrication et, dans le cas d'instruments, les dessins de conception, les diagrammes des composants, sous-ensembles, circuits, etc..., - dans le cas de dispositifs contenant des tissus d'origine humaine ou des substances dérivées de ces tissus, des informations sur l'origine et sur les conditions de collecte de ces matériaux, - les descriptions et explications nécessaires pour comprendre les caractéristiques, les dessins et les diagrammes visés ci-dessus, ainsi que l'utilisation du produit, - les résultats de l'analyse des risques et, le cas échéant, une liste des normes visées à l'article 5, appliquées en tout ou en partie, et les descriptions des solutions adoptées pour satisfaire aux exigences essentielles de la directive lorsque les normes visées à l'article 5 n'ont pas été appliquées dans leur intégralité, - dans le cas de produits stériles ou de produits présentant un état microbiologique ou un état de propreté spécial, une description des procédures utilisées, - les résultats des calculs de conception et des inspections effectuées, etc..., - si le dispositif doit être combiné avec un (ou des) autre(s) dispositif(s) pour pouvoir fonctionner conformément à sa destination, la preuve qu'il satisfait aux exigences essentielles lorsqu'il est combiné avec un ou plusieurs de ces dispositifs ayant les caractéristiques indiquées par le fabricant, - les rapports d'essais, - les données adéquates de l'évaluation des performances, démontrant les performances alléguées par le fabricant et fondées sur un système de mesure de référence (lorsqu'il existe), avec des informations concernant les méthodes de référence, les matériaux de référence, les valeurs de référence connues, l'exactitude et les unités de mesure utilisées; ces données devront provenir d'études menées dans un environnement clinique ou un autre environnement adéquat ou résulter de références bibliographiques pertinentes, - les étiquettes et la notice d'utilisation, - les résultats des études de stabilité.
DMDIV destinés à l'évaluation des performances	<p><u>Selon l'Annexe VIII :</u></p> <p>Le fabricant s'engage à tenir à la disposition des autorités nationales compétentes la documentation permettant de comprendre la conception, la fabrication et les performances du produit, y compris les performances attendues, pour permettre d'évaluer la conformité aux exigences de la présente directive. Cette documentation doit être conservée pendant une durée de cinq ans au moins après la fin de l'évaluation des performances.</p>

Tableau 5 : Contenu de la documentation technique en fonction de la classe du DMDIV, selon la Directive 98/79/CE

La réglementation européenne n'a pas adopté le format STED préconisé par le GHTF.

II.1.5. Surveillance après mise sur le marché

La surveillance après mise sur le marché est abordée dans la Directive 98/79/CE comme suit :

« Considérant qu'il convient que les autorités compétentes chargées de surveiller le marché soient en mesure, notamment dans des cas d'urgence, de **prendre contact avec le fabricant** ou son mandataire établi dans la Communauté, afin de prendre les mesures conservatoires qui s'avèreraient nécessaires; que la **coopération et l'échange** d'informations entre les États membres s'imposent pour assurer une application uniforme de la présente directive, notamment en vue de la surveillance du marché; que, à cette fin, la mise en place et la gestion d'une **base de données** contenant des informations relatives aux fabricants et à leurs mandataires, aux dispositifs mis sur le marché, aux certificats délivrés, suspendus ou retirés, ainsi qu'à la **procédure de vigilance**, est nécessaire; qu'un système de notification des incidents dommageables (procédure de vigilance) représente un outil utile à la surveillance du marché, y compris les performances des nouveaux dispositifs; que les informations issues de la procédure de vigilance et de programmes d'évaluation externe de la qualité sont utiles aux décisions de classement des dispositifs ».

On distingue plusieurs points importants dans ce paragraphe :

- Tout d'abord : « la coopération et l'échange d'informations entre les états membres ». Cet aspect, dénommé « NCAR exchange program » dans le GHTF est déjà mis en place en Europe, comme le montre la **Figure 11**. Ce système de vigilance permet d'échanger les informations sur les événements indésirables apparus afin de prévenir leur répétition par la mise en place d'actions correctives adaptées (FSCA)²⁶.
- Ensuite, « la mise en place d'une **base de données** ». Pour répondre à cette demande de la Directive, la Commission Européenne²⁷ a mis en place une base de données appelée **EUDAMED** (« European Databank on Medical Devices »). Son but est de renforcer la surveillance et la transparence du marché des DM, en fournissant aux autorités compétentes des Etats Membres un accès rapide aux informations sur le fabricant, son mandataire, ses DM, les certificats délivrés, suspendus ou retirés, ainsi que les données de l'investigation clinique. Son utilisation est obligatoire depuis

²⁶ http://ec.europa.eu/health/medical-devices/market-surveillance-vigilance/index_en.htm

²⁷ <http://ec.europa.eu/consumers/sectors/medical-devices/market-surveillance-vigilance/eudamed/>

Mai 2011. Elle n'est accessible que par les Autorités Nationales Compétentes, qui peuvent utiliser le code GMDN pour effectuer leur recherche (Cf I.2.2 p21).

Avec la mise en œuvre de EUDAMED, les dispositions de l'article 10 de la Directive 98/79/CE relative à l'enregistrement des fabricants et des dispositifs, qui obligent les fabricants de DMDIV à notifier aux autorités compétentes de chaque état membre concerné par la mise sur le marché du dispositif, un certain nombre d'informations (adresse du siège social, informations relative au DM), cessent de s'appliquer.

- Enfin : la mise en place d'une « **procédure de vigilance** ». Cette procédure est énoncée à l'Article 11 de la Directive 98/79/CE et décrit les types d'incidents devant faire l'objet d'un enregistrement et d'une évaluation centralisée.

VIGILANCE COMPETENT AUTHORITIES NOTIFICATION REPORTS
NCARs sent to the European Commission in 2011
 under Directive 98/79/EC (IVDD)

List II. Notifications under Directive 98/79/EC (IVDD)			
Countries	Date of reception	NCAR reference	Local reference
Austria			
Belgium			
Cyprus			
Denmark	02 March 2012	DK-2010-03-02 - 004	LMST2012020960
Finland			
France	04 June 2012	FR-2012-06-04-036	12DIV0625
	25 February 2012	FR-2012-02-25-012	11DIV1231
	21 February 2012	FR-2012-02-21-011	11DIV1065, 11DIV1206, 11DIV1237
	18 January 2012	FR-2011-01-18-003	11 DIV1266

Figure 11 : Exemple de NCAR envoyé à la Commission Européenne en 2011²⁸

II.1.6. Etiquetage et notice d'utilisation

Les informations relatives à l'étiquetage et à la notice d'utilisation sont contenus dans la partie B « Exigences relatives à la conception et la fabrication » de l'Annexe I « Exigences Essentielles » de la Directive 98/79/CE. Cf Annexe 5 p125

²⁸ http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/ncars_2012_ivd_en.pdf

Dans l'ensemble, concernant le contenu de l'étiquette et de la notice d'utilisation, la directive 98/79/CE requiert un niveau d'exigence égal à celui du GHTF. Le GHTF suggère cependant l'ajout de certaines mentions qui ne figurent pas dans la directive, telles que, quand cela s'applique l'ajout de l'information « usage unique » sur l'étiquette, ou encore la quantité de ce qui est contenu dans le kit.

II.1.7. Conclusion

Dès lors que la classification est basée sur des principes différents de ceux du GHTF, les éléments qui en découlent (évaluation de la conformité, documentation technique,...) vont être différents. On remarque cependant un petit nombre de similitudes montrant que le GHTF a pu s'inspirer de la Directive dans la rédaction de ses recommandations. Par exemple, les Principes Essentiels du GHTF sont très semblables aux Exigences Essentielles de la Directive.

II.2. ETATS-UNIS

La réglementation relative à la commercialisation des DMDIV aux Etats-Unis est établie par la Food and Drug Administration (FDA)²⁹ qui elle-même se repose sur les exigences de la partie 809 du titre 21 du Code des Règlements Fédéraux³⁰ : *CFR – Code of Federal Regulations Title 21 – part 809 – In Vitro Diagnostic products for Human use*. Cf [Annexe 6 p128](#).

II.2.1. Définition

La Partie 809.3 du CFR définit « les produits de Diagnostic *in Vitro* » comme :
« les réactifs, instruments et systèmes destinés à être utilisés dans le diagnostic de maladie ou d'autres conditions, y compris la détermination de l'état de santé, dans le but de guérir, atténuer, traiter ou prévenir la maladie ou ses séquelles. Ces produits sont destinés à être utilisés dans la collecte, la préparation et l'examen des échantillons prélevés sur le corps humain. »

Cette définition semble moins complète que celle proposée par le GHTF car elle ne comporte pas les notions :

- D'association avec un autre DMDIV
- De but de surveillance, de dépistage, d'évaluation d'une prédisposition,

²⁹ www.fda.gov

³⁰ <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?fr=809.3>

- De logiciels, calibrants, contrôles (qui semblent toutefois découler du terme « systèmes »)

II.2.2. Classification

La classification n'est abordée que très succinctement dans la Partie 809.3 du CFR à travers la définition d'une Classe de produits :

« une classe de produits désigne tous les produits destinés à être utilisés pour une détermination particulière ou pour un groupe de déterminations similaires ou des produits de caractéristiques communes ou similaires ou ceux destinés à usage commun ou similaire. Une classe peut être divisée en sous-classes le cas échéant. »

Pendant la FDA renvoie aux parties 862, 864 et 866 du 21 CFR qui recensent les différents types de DMDIV existants en fonction de leur domaine d'activité et leur attribuent une classe de I à III selon la classification énoncée par la FDA. **Cf Figure 12**

- Le 21 CFR – part 862 aborde les dispositifs de Chimie Clinique et de toxicologie Clinique (« *Clinical Chemistry And Clinical Toxicology Devices* »)
- Le 21 CFR – part 864 aborde les dispositifs d'Hématologie et Pathologies (« *Hematology And Pathology Devices* »)
- Le 21 CFR – part 866 aborde les dispositifs d'Immunologie et de Microbiologie (« *Immunology And Microbiology Devices* »)

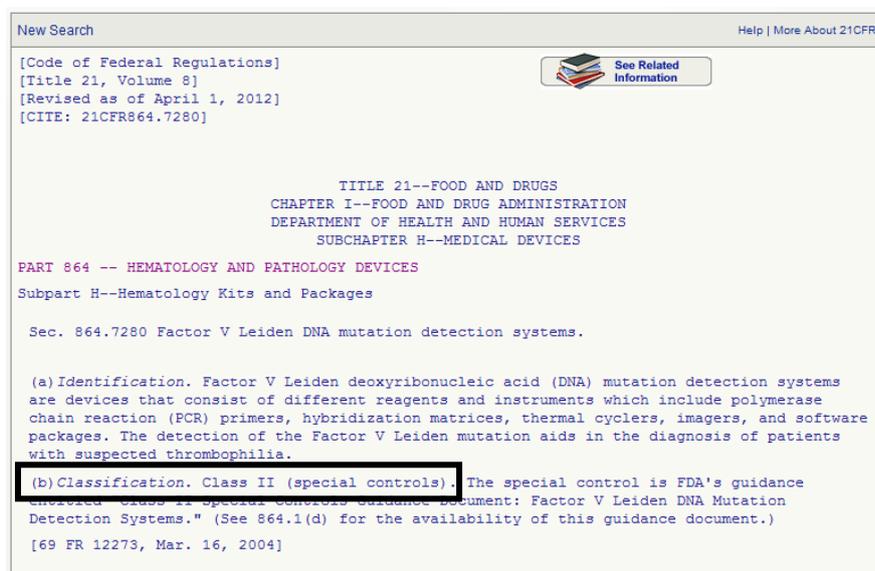


Figure 12 : Exemple de DMDIV issu du 21 CFR – part 864 . La classe et le niveau de contrôle sont indiqués au second paragraphe

Une classification commune aux DM et DMDIV est abordée plus en détails dans la partie 860 du 21 CFR (« *Medical device classification procedures* ») et sur le site de la FDA. La FDA classe les produits de Diagnostic *In Vitro* en Classes I, II et III selon le **niveau de**

contrôle réglementaire qui est nécessaire pour assurer la sécurité et l'efficacité du dispositif (contrôles généraux ou spéciaux). Cette classification détermine la procédure de mise sur le marché appropriée. Ce n'est pas une classification par niveau de risque comme celle préconisée par le GHTF même si la classe I regroupe des DMDIV présentant un risque moins élevé que ceux de la classe III.

Le tableau suivant résume cette classification.³¹

	CLASSE I	CLASSE II	CLASSE III
Risque pour le patient	Faible risque	Risque modéré	Risque potentiellement élevé (DMDIV mettant directement en jeu l'état de santé du patient)
Types de contrôles réglementaires nécessaires pour assurer la sécurité et l'efficacité du dispositif	<p><i>General Controls</i> =</p> <ul style="list-style-type: none"> - Faire homologuer chaque établissement de fabrication (comme décrit dans le 21 CFR Part 807) - Inscrire le dispositif sur le listing des DMDIV - Conformité aux exigences d'étiquetage (comme décrit dans le 21 CFR Part 809) - Satisfaire aux Bonnes Pratiques de Fabrication (comme décrit dans le 21 CFR Part 820) 	<p><i>General Controls</i></p> <p>+</p> <p><i>Special Controls</i> =</p> <ul style="list-style-type: none"> - Exigences labelling particulières - Performances standards - Post-market surveillance 	<p><i>General Controls</i></p> <p>+</p> <p><i>Special Controls</i></p> <p>Mais ces contrôles sont insuffisants</p> <p>→ une approbation préalable à la mise sur le marché est nécessaire</p>
Type de procédure de mise sur le marché	Premarket Notification: 510(k)	<p>Premarket Notification : 510(k)</p> <p>Ou</p> <p>Premarket Approval : PMA</p> <p>si le DMDIV n'est pas substantiellement équivalent à un dispositif officiellement commercialisé aux Etats-Unis</p>	Premarket Approval : PMA

Tableau 6 : Classification des DMDIV en fonction du niveau de contrôle réglementaire, selon la FDA

Remarque : la plupart des dispositifs de classe I et quelques dispositifs de classe II (indiqués par la FDA) sont **exemptés** de notification préalable à la commercialisation

³¹ <http://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/ivdregulatoryassistance/ucm123682.htm>

510(k). Cependant, ces dispositifs ne sont pas exonérés des contrôles généraux (*General controls*).

II.2.3. Procédures d'évaluation de la conformité pour les DMDIV

D'après la section 809.20 du 21 CFR, relative aux Exigences générales pour les fabricants de DMDIV, « les produits de diagnostic *in vitro* doivent être conformes aux Exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication, trouvés dans la partie 820 du 21 CFR ».

La partie 820 du 21 CFR traite des réglementations relatives au système qualité. Cf [Annexe 7 p129](#)

Cette conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication est requise dans les contrôles généraux nécessaires pour les DMDIV de chaque classe.

Les procédures d'évaluation de la conformité correspondent aux types de procédures décrites dans le Tableau 7 : les plus courantes sont les procédures **510(k)** ou **PMA**.

Un fabricant qui souhaite mettre sur le marché américain un dispositif, doit si possible prouver que ce dispositif est **substantiellement équivalent** (SE) à un dispositif officiellement commercialisé aux Etats-Unis auquel une classe a déjà été attribuée. Il le fait en présentant à la FDA, un avis préalable à la mise sur le marché appelé **Premarket Notification** ou 510(k). Si la FDA approuve cet avis 510(k), la classe du dispositif sera automatiquement la même que celle du dispositif équivalent existant.

Un dispositif est dit « substantiellement équivalent » si l'information contenue dans le 510(k) soumis aux autorités américaines, démontre que ce dispositif est aussi sûr et efficace qu'un dispositif semblable commercialisé légalement aux Etats-Unis et appelé « **predicate device** ».

En revanche, en cas d'absence de « *predicate device* », le dispositif est obligatoirement classé en Classe III. Il faut alors envisager de passer :

- par une demande d'approbation préalable à la mise sur le marché appelée **Premarket Approval** ou PMA (cette procédure est obligatoire pour les dispositifs de classe III même s'il existe des équivalents),
- ou par un *de novo* process pour les dispositifs présentant un risque faible à modéré.

Il existe 3 types de procédures 510(k) : traditionnelle, spéciale et abrégée, résumées dans le tableau suivant.

	Traditional 510(k)	Special 510(k)	Abbreviated 510(k)
Conditions d'utilisation	Applicable pour les DM similaires à un dispositif FDA cleared	Utilisé en cas de modification d'un dispositif FDA cleared.	S'applique pour les dispositifs standards reconnus par la FDA ou pour lesquels existent un <i>Guidance document</i> de la FDA
Contenu	Toutes les informations permettant la démonstration de la SE	Toutes les informations démontrant que cette modification ne change ni l'utilisation attendue du dispositif, ni la technologie scientifique fondamentale du dispositif standard.	Une déclaration de conformité au standard reconnu ou Un rapport décrivant la manière dont ont été utilisés les <i>guidances</i>

Tableau 7: Résumé des 3 types de procédures 510(k)

II.2.4. Documentation technique et STED

Il existe donc plusieurs types de soumission de dossier d'enregistrement aux Etats Unis, avec autant de dossiers techniques différents.

Le site de la FDA donne des indications sur la méthode que peut choisir de suivre un fabricant pour préparer un PMA ou un 510(k) traditionnel, abrégé ou spécial à travers des guides publiés sur ce site.

Comme cela est spécifié au début de chaque Guide FDA, « ces documents n'ont pas de valeur légale, mais décrivent l'opinion, à un moment donné, de la FDA sur un sujet, et doivent être vus comme des recommandations, à moins que des exigences réglementaires ou juridiques ne soient citées ». L'utilisation du mot « **should** » dans ces guides signifie en effet que quelque chose est suggéré ou recommandé mais pas exigé. Le fabricant reste donc libre de suivre ou ne pas suivre les recommandations de la FDA. Cependant s'il ne les suit pas, il prend un plus grand risque que le dossier soumis ne soit pas accepté et donc que le dispositif ne soit pas enregistré.

Si l'on prend comme exemple le 510(k) traditionnel (procédure de soumission la plus fréquente), le Guide FDA « Format for Traditional and Abbreviated 510(k)s » publié en 2005³², recommande que le 510(k) traditionnel soit présenté comme suit :

- 1. Medical Device User Fee Cover Sheet** : Document que doit compléter le fabricant dans le cadre de la procédure pour le paiement de la taxe d'enregistrement.
- 2. CDRH Premarket Review Submission Cover Sheet**
- 3. 510(k) Cover Letter** : Cette lettre d'accompagnement doit contenir un certain nombre d'informations telles que : la classe du DMDIV, les coordonnées de la personne à contacter dans l'entreprise, le « product code » du dispositif, spécifier si c'est un nouveau dispositif, une modification, une nouvelle indication...
- 4. Indications for Use Statement** : Déclaration des indications d'utilisation.
- 5. 510(k) Summary or 510(k) Statement** : Résumé du 510(k) ou Déclaration du 510(k).
- 6. Truthful and Accuracy Statement** : Déclaration attestant que tous les renseignements fournis dans le 510(k) sont véridiques et exacts et qu'aucun fait matériel n'a été omis.
- 7. Class III Summary and Certification** : Document fournissant un rapport des risques et événements indésirables connus de la catégorie générale dans laquelle tombe le dispositif de Classe III.
- 8. Financial Certification or Disclosure Statement** : Certification financière et déclaration de divulgation pour chaque investigateur Clinique participant à l'étude.
- 9. Declarations of Conformity and Summary Reports (Abbreviated 510(k)s)** : dans le cas d'un 510(k) abrégé, le fabricant doit déclarer la conformité de son produit à un standard reconnu ou choisir de préparer le rapport de synthèse d'un guide spécifique du dispositif.
- 10. Executive Summary** : Document comportant une description du dispositif, les indications d'utilisation, la technologie, un résumé de toutes les performances testées, un tableau de comparaison du dispositif avec le « *predicate device* ».
- 11. Device Description** : Document contenant la description des spécifications des performances et des exigences de conception du dispositif (diagramme, schéma, dimensions).
- 12. Substantial Equivalence Discussion** : Informations sur l'identification du « *predicate device* », son nom commercial, son numéro de 510(k), son fabricant...
- 13. Proposed Labeling** : l'étiquetage proposé doit satisfaire aux exigences du 21 CFR 809.10.
- 14. Sterilization and Shelf Life** : Stérilisation et durée de vie.
- 15. Biocompatibility** : Biocompatibilité avec le patient.

³²<http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm084396.pdf>

16. Software : Documentation du logiciel.

17. Electromagnetic Compatibility and Electrical Safety : sécurité électrique et compatibilité électromagnétique.

18. Performance

Le Guide FDA est commun aux DM et DMDIV, cependant pour cette partie spécifique à chacune des 2 catégories, il renvoie pour le cas des DMDIV au document « Review Memorandum Template and Instructions for Assay and Instrument Combination Submissions » qui recommande la description des points suivants :

- Analytical performance
 - Precision / Reproducibility ;
 - Linearity / assay reportable range ;
 - Traceability, Stability, Expected values (controls, calibrators, or methods) ;
 - Detection limit ;
 - Analytical Specificity ;
 - Assay cut-off.
- Comparison studies
 - Method comparison with predicate device ;
 - Matrix comparison.
- Clinical studies
 - Clinical Sensitivity ;
 - Clinical Specificity.
- Clinical cut-off
- Expected Values / Reference range

Cette documentation est donc spécifique et n'est pas calquée sur le modèle préconisé dans le STED établi par le GHTF.

Cependant, le format STED est connu de la réglementation américaine puisqu'en Juin 2003, la FDA a conduit un **Programme Pilote volontaire** visant à évaluer l'intérêt et la faisabilité d'un tel document comme alternative aux procédures d'enregistrement 510(k) ou PMA déjà en place. Ce programme fut mené par le CDRH (Center for Devices and Radiological Health = service contrôlant la réglementation des dispositifs médicaux au sein de la FDA), en partenariat avec des industries du dispositif médical.

L'étude fut limitée aux procédures PMA et 510(k) abrégés et traditionnels. Elle n'a pas concerné les 510(k) spéciaux, ni les Dispositifs Médicaux de Diagnostic *in Vitro* pour lesquels le document GHTF relatif au STED n'était pas sorti à l'époque (date de publication : 17 mars 2011). Cependant, nous pouvons nous intéresser à ce qui a été fait pour les DM

pour avoir une idée de la façon dont ont été traitées les recommandations du GHTF sous la réglementation américaine.

Ainsi, dans son guide intitulé : « Guidance for Industry and FDA Staff : A Pilot Program to Evaluate a Proposed Globally Harmonized Alternative for Premarket Procedures » publié en 2005 ³³, la FDA propose aux fabricants souhaitant se conformer aux recommandations du GHTF, le format tel que décrit dans le tableau suivant.

Format STED selon les recommandations du GHTF	Format préconisé par la FDA (à la suite du programme pilote) visant à utiliser le format STED
a/ Description du dispositif b/ Liste de contrôle des Principes Essentiels c/ Analyse des risques d/ Informations de conception et de fabrication e/ Vérification et Validation du produit f/ Etiquetage	Lettre d'accompagnement (point 3 des recommandations initiales de la FDA) Table des matières A/ Synthèse décisionnelle (Executive summary) (point 10 des recommandations initiales de la FDA) B/ Principes essentiels et preuve de conformité (non inclus dans un 510(k) traditionnel) C/ Description du dispositif (point 11 des recommandations initiales de la FDA) D/ Documents sommaires (ingénierie, pré-clinique, clinique) E/ Etiquetage (point 13 des recommandations initiales de la FDA) F/ Analyse de risque (non inclus dans un 510(k) traditionnel) G/ Information de fabrication (non inclus dans un 510(k) traditionnel)

Tableau 8 : Prise en compte du Format STED dans les procédures d'enregistrement américaines (quand un point du format préconisé par la FDA suite au programme pilote correspond à un point du format habituellement utilisé par la FDA, cette concordance est marquée entre parenthèse)

On remarque que dans cette étude, la FDA a fait un effort pour faire concorder les items de son format habituel de soumission (« Format for Traditional and Abbreviated 510(k)s ») avec ceux du format préconisé par le GHTF

Par exemple, la partie *e/ Vérification et validation du produit* semble correspondre dans son contenu à la partie *A/ Synthèse décisionnelle* de la FDA.

³³<http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM071531.pdf>

Par ailleurs, deux items (lettre d'accompagnement et table des matières) ont été rajoutés.

En plus de ce format, si l'on reste dans le cadre d'une soumission de 510(k), la FDA recommande fortement au fabricant de rajouter au début du dossier soumi, certaines informations exigées par sa réglementation. Il s'agit d'informations établies dans le 21CFR partie 807 « Establishment registration and device listing for manufacturers and initial importers of devices » :

- Nom commercial et nom de la classification du dispositif
- Numéro d'enregistrement de l'établissement si disponible
- Classe du dispositif ou déclaration que le dispositif n'est pas encore classé
- *510(k) Summary or 510(k) Statement* (point 5 des recommandations initiales de la FDA)
- *Financial Certification or Disclosure Statement* (point 8 des recommandations initiales de la FDA)
- *Class III Summary and Certification* (point 7 des recommandations initiales de la FDA)
- *Truthful and Accuracy Statement* (point 6 des recommandations initiales de la FDA)
- *Indications for Use* (point 4 des recommandations initiales de la FDA)

De la même façon, dans le cas d'une soumission de PMA, la FDA recommande de compléter le format cité précédemment (**Cf tableau 8**) avec des informations supplémentaires que nous ne citerons pas ici.

Aujourd'hui, lorsqu'un fabricant souhaite soumettre un dispositif médical à la FDA, celle-ci lui donne le choix de :

- Soit utiliser le **format traditionnel** décrit dans le Guide « Format for Traditional and Abbreviated 510(k) » de 2005,
- Soit utiliser le **format STED**. Dans ce cas, le guide demande au fabricant de se référer à son Annexe C, qui fournit un tableau comparatif du format STED avec le format décrit dans le guide « Format for Traditional and Abbreviated 510(k) » de 2005. Ce tableau aide le fabricant à mieux cerner le contenu attendu dans chaque partie du STED. **Cf Annexe 8 p130**

II.2.5. Surveillance après mise sur le marché

Les fabricants de DM, ou autres sociétés impliquées dans la distribution de dispositifs doivent suivre certaines exigences³⁴ une fois le dispositif commercialisé. Celles-ci comprennent notamment :

³⁴ <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/PostmarketRequirements/default.htm>

- Un système de **suivi des DM** (*Medical Device tracking*). Lorsqu'ils en reçoivent l'ordre par la FDA, les fabricants de certains types de DM doivent assurer un système de suivi depuis leur fabrication, jusqu'à leur chaîne de distribution. Le but d'un tel système est d'assurer une localisation rapide du dispositif sur le marché, de façon à faciliter les rappels ordonnés par la FDA en cas d'évènements indésirables présentant de sérieux risques pour la santé des utilisateurs.
- Le **rapport des évènements indésirables** grâce au MDR (*Medical Device Reporting*). Le MDR est le mécanisme mis en place par la FDA pour être averti par les fabricants ou utilisateurs, des évènements indésirables significatifs (mauvais fonctionnement, blessure ou mort de l'utilisateur) se produisant sur des DM commercialisés. Ces informations sont ensuite enregistrées dans une base de données (la **MDR Database**) accessible sur le site de la FDA³⁵.
- Les **actions correctives**. Le rappel (*Recall*) est une action volontaire des fabricants et distributeurs, visant à retirer ou corriger un dispositif défectueux présentant un risque pour la santé des utilisateurs, et de fait violant les lois de la FDA.

Remarque : le site de la FDA met en ligne tous les guides GHTF portant sur la surveillance port-commercialisation (SG5), mais sans donner plus d'informations.

II.2.6. Etiquetage et notice d'utilisation

Les exigences d'étiquetage et de notice d'utilisation pour un DMDIV sont spécifiées dans le 21 CFR part 809 : subpart B « Labeling ».

Dans l'ensemble, concernant le contenu de l'étiquette et de la notice d'utilisation, le GHTF et la FDA ont un niveau d'exigences semblable.

En plus de ces exigences, la FDA a publié un règlement, adopté en tant que loi en 2007 par le Congrès (= parlement du gouvernement fédéral des Etats-Unis), et portant sur un système d'identification unique des dispositifs médicaux appelé **UDI (Unique Device Identification)**. Un UDI est un code numérique (numéros) ou alphanumérique (lettres) unique comprenant 2 informations principales :

- un **identifiant du dispositif**, spécifique du modèle de dispositif,
- un **identifiant de production**, comprenant des informations sur la production du dispositif, telles que le numéro de lot, le numéro de série, la date d'expiration, et la date de fabrication.

³⁵ <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfMDR/Search.cfm>

Le schéma ci-dessous est un exemple d'Identification unique appliquée à un DM.

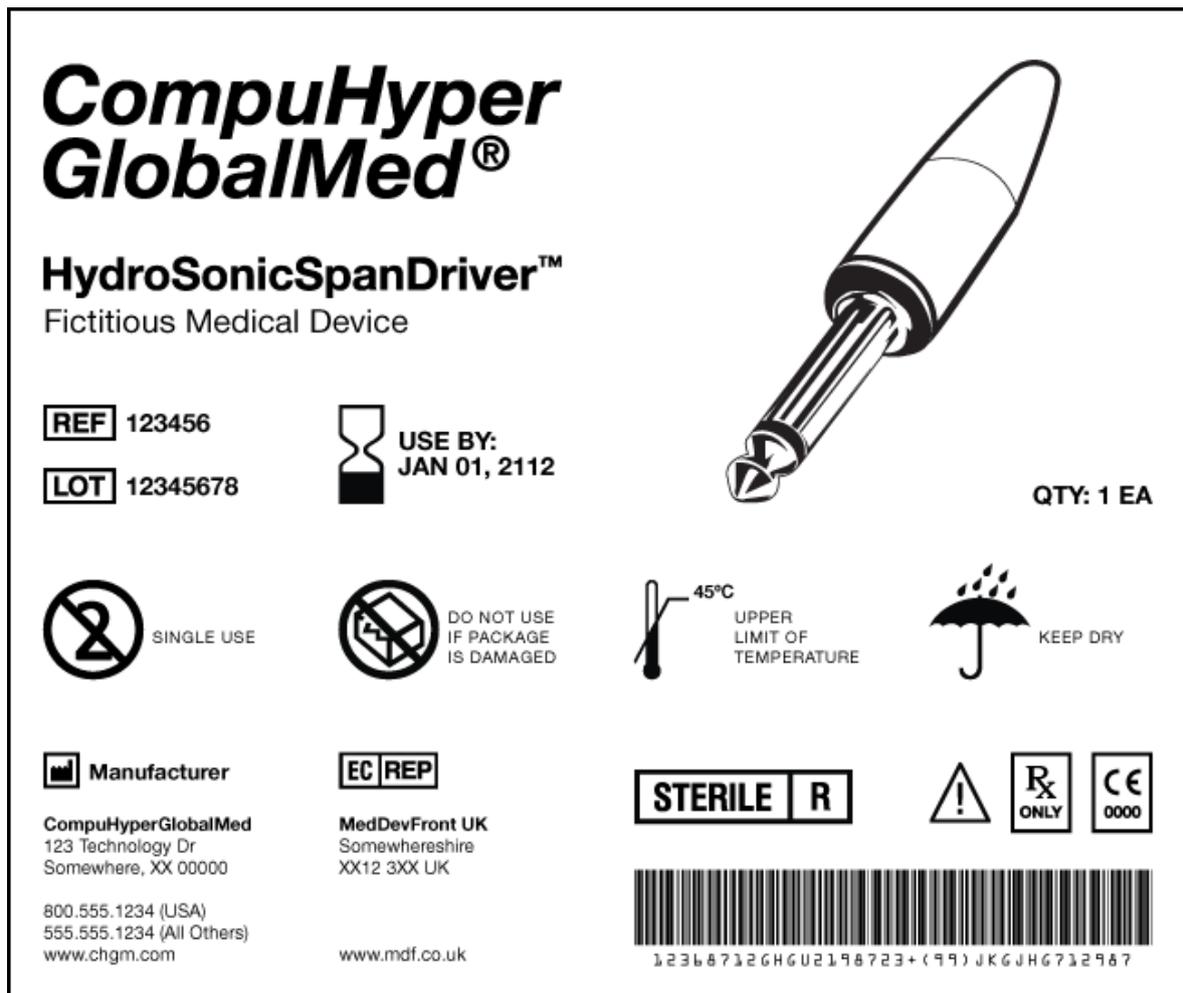


Figure 13 : Exemple d'UDI appliqué à un DM ³⁶ Cet étiquetage contient entre autres, le nom du produit, sa date d'expiration, les numéros de lot et de référence, les informations sur le fabricant, le code barre, les détails à propos du dispositif, et une illustration du dispositif.

La FDA travaille actuellement à la création d'une base de données appelée **UDID (UDI Database)** et qui comprendra un ensemble d'éléments d'identification standards pour chaque UDI, afin que les utilisateurs d'un DM puissent facilement rechercher des informations sur le dispositif. Cette base de données sera accessible au public.

Ce système d'identification unique a pour but **d'augmenter la traçabilité et la qualité des informations relatives au dispositif médical**, qui dans le cas de signalement d'évènements indésirables, aideront la FDA à identifier les problèmes liés au dispositif plus rapidement, à mieux cibler les rappels de lots et donc à augmenter la sécurité des patients. L'UDI devra être apposé sur le dispositif directement ou sur le packaging.

³⁶ <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/UniqueDeviceIdentification/default.htm>

Pour lancer ce système, la FDA a donc décidé de faire une **proposition de règle** en 2011, disponible sur son site sous le nom de « Unique Device identification system ; proposed rule »³⁷ et faisant une analyse des coûts qu'engendrerait un tel système et les bénéfices qu'il apporterait. Dès la publication de la **règle finale** (« *Final rule* »), les exigences d'étiquetage UDI devront prendre effet : dans l'année pour les DM de classe III, dans les 3 ans pour les DM de classe II, et dans les 5 ans pour les DM de classe I.

II.2.7. Conclusion

Dès lors que la classification est basée sur un système différent de celui du GHTF, tous les éléments qui en découlent (STED, procédures d'évaluation de la conformité ...) vont être différents. Ainsi la classification en fonction du niveau de contrôle, préconisée par les Etats-Unis, et donnant lieu à des procédures spécifiques (510(k) ou PMA) ne permet pas d'aboutir à un système d'évaluation de la conformité tel que décrit dans le GHTF. On remarque cependant un effort d'alignement de la FDA sur les recommandations du GHTF, notamment en ce qui concerne le STED.

II.3. JAPON

Le système d'enregistrement japonais est organisé autour de plusieurs entités :

- La **PMDA**³⁸ (Pharmaceutical and Medical Devices Agency) : Organisation japonaise qui examine les demandes d'enregistrement pour approbation. Il s'agit de l'équivalent japonais de la FDA,
- Le **MHLW** (Ministry of Health, Labour and Welfare) : Ministère de la Santé, du Travail et des Affaires sociales,
- Le **Third Party** certification Body (qui correspond au CAB selon le GHTF).

La loi japonaise se rapportant aux DM est dénommée **PAL** (Japan Pharmaceutical Affairs Law). Elle n'est pas disponible en ligne sur internet, il n'a donc pas été possible de l'étudier.

La réglementation relative aux DM était encore il y a peu, intégrée à la réglementation relative au domaine pharmaceutique. Les DM ne possédaient donc pas encore de système réglementaire propre. Les Japonais n'ont décidé que très récemment

³⁷ <https://www.federalregister.gov/articles/2012/07/10/2012-16621/unique-device-identification-system#h-31>

³⁸ <http://www.pmda.go.jp/english/service/ministerial.html>

d'entamer une segmentation entre DM et Médicaments. C'est la raison pour laquelle la réglementation dédiée spécifiquement aux DM est encore peu développée.

Le site de la PMDA ne donne que très peu d'informations sur les éléments réglementaires propres aux DM.

De plus, beaucoup d'informations sont disponibles en japonais, et n'ont pas fait l'objet de traductions en anglais.

II.3.1. Définition

Aucune définition propre aux DM ou aux DMDIV n'est disponible sur les sites officiels japonais.

II.3.2. Classification

Dans son désir de développer une section propre aux dispositifs médicaux, les japonais ont entamé la construction d'un site dédié aux standards pour les DM.

Ce site³⁹ n'est pas encore totalement développé, et certaines parties sont encore en construction. Le seul terme abordé pour l'instant est celui de la classification relative aux dispositifs médicaux.

Cette classification, commune aux DM et DMDIV, est **basée sur le niveau de risque** du dispositif.

Le tableau suivant résume ces différentes classes et les exigences réglementaires qui s'y rapportent.

³⁹ http://www.std.pmda.go.jp/stdDB/index_e.html

CLASSE		DESCRIPTION	EXIGENCES REGLEMENTAIRES	
	I	General medical devices	Risque extrêmement faible pour le patient <u>Dossier</u> = Notification préalable à la mise sur le marché → Auto-certification	
	II	Controlled medical devices	Risque faible pour le patient	« <i>Certification Standard</i> » = le DM est conforme à une norme de Certification <u>Dossier</u> = Certification de conformité à la norme <u>Examen</u> : par un organisme notifié accrédité au Japon par MHLW → Certification issue de l'ON
		Other Controlled medical devices (nouveaux DM ou n'ayant pas de norme de certification)		« <i>Approval Standard</i> » ou « <i>Review Guideline</i> » = il existe une norme d'approbation ou une ligne directrice pour le DM <u>Dossier</u> = demande d'autorisation à la mise sur le marché au Ministère <u>Examen</u> : par la PMDA
	III	Specially controlled medical devices	Risque modéré pour le patient	→ Certification issue du MHLW
IV		Risque élevé pour le patient		

Tableau 9: Classification des DM et DMDIV selon la PMDA (le sens de la flèche indique un risque plus élevé pour les tests de classe IV que pour les tests de classe I)

Il existe donc 3 types de normes, conditionnant le type d'enregistrement pour le dispositif :

- Les « *Certification standard* »,
- Les « *Approval Standard* »,
- Les « *Review Guideline* ».

Pour classer son dispositif, le fabricant doit déterminer le JMDN code qui s'associe à son produit (JMDN = Japanese Medical Device Nomenclature). Ce code lui permettra de connaître la classe du dispositif, le type de norme qui s'applique et le numéro de la norme correspondante (JIS : Japanese Industrial Standard). Pour aider le fabricant dans cette démarche, la PMDA publie sur son site des listes de dispositifs avec leurs JMDN code correspondant, comme le montre la **figure 14** ci-après.

List of Certification Standards

These English Version of Japanese Medical Device Nomenclature (JMDN) are provided for the convenience of users unfamiliar with the Japanese language. When and if any discrepancy arises between the Japanese original and its English translation, the former shall prevail.

■ **Ministerial Notification No. 112, Appendix Table, No. 1** [Japanese]

Nomenclature of Applicable Medical Devices (JMDN)	JMDN code	JIS
X-ray system, diagnostic, general-purpose, mobile, analogue	37626010	
X-ray system, diagnostic, general-purpose, portable, analogue	37642010	
X-ray system, diagnostic, general-purpose, portable, digital	37643010	
X-ray system, diagnostic, general-purpose, stationary, analogue	37644010	T0601-1-3: Z4703:
X-ray system, diagnostic, general-purpose, stationary, digital	37645010	Z4751-2-2B: Z4751-2-7:
X-ray system, diagnostic, general-purpose, mobile, digital	37647010	

■ **Ministerial Notification No. 112, Appendix Table, No. 2** [Japanese]

Nomenclature of Applicable Medical Devices (JMDN)	JMDN code	JIS
X-ray system, diagnostic, general-purpose, mobile, analogue, integral	37626020	
X-ray system, diagnostic, general-purpose, portable, analogue, integral	37642020	T0601-1-3:

Figure 14 : Liste des DM pour lesquels s'appliquent des "Certification Standards"

Le site de la PMDA fait également le parallèle entre son mode de classification et la classification proposée par le GHTF comme le montre le tableau suivant.

Classification selon la PMDA	Classification selon le GHTF
I	A
II	B
III	C
IV	D

Tableau 10 : Correspondance entre la classification du GHTF et celle établie par la PMDA

II.3.3. Procédures d'évaluation de la conformité pour les DMDIV

La PMDA ne donne pas plus d'information sur les procédures d'évaluation de la conformité que ce qui est expliqué dans la partie Classification.

II.3.4. Documentation technique et STED

Dans la partie « Notifications and Administrative notices »⁴⁰ du site de la PMDA, certains documents (guides, manuels ou procédures) ont été traduits du japonais pour servir de matériel de références pour les fabricants de dispositifs.

Parmi eux, le Guide « Applications for Marketing Approval for Medical Devices »⁴¹ publié en 2005 par le MHLW traite de la demande d'autorisation de commercialisation des

⁴⁰ <http://www.pmda.go.jp/english/service/notifications.html>

dispositifs médicaux. Il donne notamment des informations sur les données que le fabricant doit fournir pour sa demande, puis il précise que ces données doivent être accompagnées d'un STED résumant le contenu des données à transmettre. Le contenu des **données soumises** et du **STED** est résumé dans un tableau annexé à ce guide. Cf Figure 15.

Submitted data	Contents of submitted data	Summary technical documentation
a. Origin or history of discovery and usage conditions in foreign countries, etc.	1. Origin or history of development 2. Usage conditions in foreign countries 3. Comparison with similar medical devices	1. Summary of the product 3. Information on the device 3.5 Comparison with similar medical devices
b. Setting of specifications	1. Specifications and setting of the specifications	3. Device description 3.3 Product specifications
c. Stability and durability	1. Stability and durability	4. Summary of design verification and validation documents
d. Conformity to the standards stipulated in Article 41, Paragraph 3 of the Pharmaceutical Affairs Law	1. Declaration of conformity to the Essential Principles 2. Conformity to the Essential Principles	2. Essential Principles and conformity to the Essential Principles
e. Performance	1. Tests to support performance and safety 2. Tests to support efficacy 3. Tests to support usage method	4. Summary of design verification and validation documents
		5. Labeling
f. Risk analysis	1. Risk analysis system 2. Important hazards	6. Risk analysis
g. Manufacturing method	1. Manufacturing process and manufacturing site 2. Sterilization method 3. Quality control	7. Manufacturing information
h. Clinical evidence	1. Clinical evidence 2. Survey plan (draft) for usage results of the new medical device	4. Summary of design verification and validation documents

Figure 15 : Tableau annexé au guide "Applications for Marketing Approval for Medical Devices"

Un autre Guide intitulé « Handbook for Preparation of STED Attached to Application for Marketing Approval for medical Devices »⁴² publié en 2005, fournit au fabricant le format à suivre pour la rédaction du STED. Cf figure 16

⁴¹ <http://www.pmda.go.jp/english/service/pdf/notifications/0216002.pdf>

⁴² <http://www.pmda.go.jp/english/service/pdf/notifications/0216003.pdf>

Format of Summary Technical Documentation

1. Summary of Product
 - 1.1 Overview of Product
 - 1.2 Origin or History of Discovery and History of Development
 - 1.3 Usage Conditions in Foreign Countries
2. Essential Principles and Conformity to Essential Principles
 - 2.1 List of Referenced Standards
 - 2.2 Essential Principles and Evidence of Conformity
3. Device Description
 - 3.1 General Information
 - 3.2 Raw Materials
 - 3.3 Product Specifications
 - 3.4 Storage Method and Expiration Period
 - 3.5 Comparison with Similar Medical Devices
4. Summary of Pre-clinical Design Verification and Validation Documents
 - 4.1 General Information
 - (1) Declaration of Conformity to Standards
 - 4.2 Summary of Medical Device Design Validation
 - 4.2.1 Tests to Support Safety
 - (1) Physical and Chemical Properties
 - (2) Electrical Safety and Electromagnetic Compatibility
 - (3) Biological Safety
 - (4) Radiation Safety
 - (5) Mechanical Safety
 - (6) Stability and Durability
 - 4.2.2 Tests to Support Performance
 - 4.2.3 Tests to Support Efficacy
 - 4.2.4 Tests to Support Usage Method
5. Labeling
 - 5.1 Instructions for Use (Draft) and Basis for Establishing Its Content
 - 5.2 Label (Draft)
6. Risk Analysis
 - 6.1 Risk Analysis System
 - 6.2 Important Hazards
7. Manufacturing Information
 - 7.1 Manufacturing Process and Manufacturing Site
 - 7.2 Sterilization Method
 - 7.3 Quality Control

Figure 16 : Format du STED selon la PMDA

D'après ces documents, le STED recommandé dans le GHTF est donc pris en compte dans la réglementation Japonaise.

II.3.5. Surveillance après mise sur le marché

Les notions de sécurité en post-commercialisation, rapport d'évènements indésirables, rappels, suivi, base de données, et large diffusion de l'information, sont abordées sur le site de la PMDA à travers un schéma explicatif (cf Annexe 9 p131). Cependant, aucune procédure à suivre en cas de survenue d'évènements indésirables n'est disponible.

II.3.6. Etiquetage et notice d'utilisation

La partie « Package insert » relative aux DMDIV n'a pas été traduite en anglais. Le site anglais⁴³ de la PMDA renvoie le lecteur à son site Japonais.

⁴³ <http://www.pmda.go.jp/english/service/package.html>

II.3.7. Conclusion

En conclusion, le système réglementaire japonais est en plein développement. La compartimentation entre médicaments et dispositifs médicaux est récente et celle entre les DM et les DMDIV n'est pas encore établie. Aucune définition d'un DM ou d'un DMDIV n'est disponible sur le site officiel de la PMDA, cependant une classification en 4 classes de risque semble s'aligner sur les recommandations du GHTF même si les procédures d'évaluation de la conformité reliées à ces classes restent spécifiques au système japonais (normes particulières). L'utilisation du STED semble par ailleurs avoir été prise en compte dans les recommandations japonaises. Le système de surveillance après mise sur le marché reste quant à lui peu expliqué.

II.4. CANADA

L'autorité de santé canadienne est appelée **Santé Canada** et la réglementation relative aux dispositifs médicaux est contenue dans le « **Règlement sur les instruments médicaux** ». Ce règlement, commun aux DM et DMDIV, est disponible sur le site du Ministère de la Justice Canadienne⁴⁴, et comporte une version française et une version anglaise.

II.4.1. Définition

Un dispositif médical est défini dans le Règlement sur les instruments médicaux à travers trois définitions :

- Un « instrument médical » s'entend d'un instrument, au sens de la Loi, à l'exclusion des instruments destinés à être utilisés à l'égard des animaux. Le terme anglais utilisé est « Medical Device »
- Un « instrument diagnostique *in vitro* » ou « IDIV » est un instrument médical destiné à être utilisé *in vitro* pour examiner des prélèvements provenant du corps. Le terme anglais utilisé est : *In Vitro Diagnostic Device* ou *IVDD*
- Un « Instrument diagnostique clinique *in vitro* » désigne un instrument de diagnostique *in vitro* qui est destiné à servir à l'extérieur d'un laboratoire, aux fins d'analyse au domicile ou au lieu où sont donnés des soins, notamment dans une

⁴⁴ <http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/DORS-98-282/>

pharmacie ou le cabinet d'un professionnel de la santé, ou au chevet d'un malade. Le terme anglais utilisé est : *near patient in vitro diagnostic device* ou *near patient IVDD*.

Cette définition est moins précise que celle donnée par le GHTF car elle n'aborde pas les types de dispositifs inclus dans le champs de la définition (tels que les calibrants, les contrôles, les récipients pour échantillons, les logiciels, les instruments associés ...) et ne développe pas non plus les différentes utilisations prévues autres que le diagnostic (telles que le dépistage, la surveillance, les prédispositions, le pronostic, la prévision, la détermination d'un statut physiologique...)

II.4.2. Classification

Les instruments médicaux de diagnostic *in vitro* sont classés dans l'une des **classes I à IV**, conformément aux **règles de classification** prévues à l'Annexe 1 du Règlement. La classe I étant celle présentant le risque le plus faible et la classe IV, celle présentant le risque le plus élevé. Cette classification est soumise à un ensemble de **9 règles**, reprises dans le tableau ci-après.

		agent, - IDIV destiné à être utilisé pour détecter la présence d'un agent infectieux dans le liquide céphalorachidien ou dans le sang, - lorsqu'un résultat erroné risque d'entraîner la mort ou une incapacité grave de la personne en cause, ou de sa progéniture.
IV	Règle 2 a)	IDIV destiné à être utilisé pour détecter : - la présence d'un agent transmissible qui cause une maladie pouvant provoquer la mort, - ou l'exposition à un tel agent, lorsqu'il y a risque de propagation dans la population canadienne.
	Règle 1	IDIV destiné à être utilisé pour détecter : - la présence d'un agent transmissible dans le sang, y compris ses composantes ou ses dérivés, les tissus ou les organes, - ou leur exposition à un tel agent, afin de déterminer s'ils se prêtent aux transfusions ou aux transplantations.

Tableau 11: Classification des DMDIV selon le Règlement canadien sur les Instruments médicaux (le sens de la flèche indique un risque plus élevé pour les tests de classe IV que pour les tests de classe I)

La **Règle 7** quant à elle, spécifie que si un IDIV d'une classe donnée, y compris ses analyseurs, réactifs et logiciels, est destiné à être utilisé avec un IDIV d'une autre classe, les deux instruments sont classés dans celle des deux classes présentant le risque le plus élevé.

Avec ses 4 classes de risque et la mise en place de règles de classification semblables à celles du GHTF, le Canada a fait un effort certain d'harmonisation avec les recommandations du GHTF. Certaines différences peuvent cependant être notées comme : une classification chiffrée plutôt qu'avec des lettres, ou encore le fait qu'il y ait 9 règles de classification plutôt que 7.

II.4.3. Procédures d'évaluation de la conformité pour les DMDIV

Pour être importés ou vendus au Canada, les instruments médicaux, **sauf ceux de classe I**, doivent d'abord être **homologués**. L'homologation d'un instrument est délivrée au fabricant qui en fait la demande s'il est jugé que les renseignements qu'il a fournis prouvent que les exigences réglementaires en matière de sûreté et d'efficacité sont satisfaites. Cf [Annexe 10 p132](#)

Ces exigences comportent dans l'ensemble les mêmes principes généraux que le GHTF, mais ne décrivent pas de façon aussi détaillée les exigences relatives à la conception et à la fabrication.

Selon le Règlement, la demande d'homologation d'un instrument médical est présentée par le fabricant au ministre, en la forme fixée par celui-ci, et contient les renseignements et documents suivants :

- a) le **nom de l'instrument** ;
- b) la **classe de l'instrument** ;
- c) l'**identificateur de l'instrument**, y compris celui de tout instrument médical faisant partie d'un système, d'une trousse d'essai, d'un ensemble d'instruments, d'une famille d'instruments ou d'une famille d'ensembles d'instruments ;
- d) les **nom et adresse du fabricant** qui figurent sur l'étiquette de l'instrument ;
- e) les **nom et adresse de l'établissement où l'instrument est fabriqué**, s'ils diffèrent de ceux visés à l'alinéa d).

Après, la procédure diffère selon la classe du dispositif, comme le résume le tableau suivant :

CLASSE	CONTENU DE LA DEMANDE D'HOMOLOGATION
II	<ul style="list-style-type: none"> - a) la description des états pathologiques, des fins et des utilisations pour lesquels l'instrument est fabriqué, vendu ou présenté; - b) la liste des normes de fabrication de l'instrument qui ont été respectées afin d'assurer la conformité aux exigences en matière de sûreté et d'efficacité; - c) une attestation d'un dirigeant du fabricant portant que celui-ci détient des preuves tangibles permettant d'établir que l'instrument satisfait aux exigences en matière de sûreté et d'efficacité; - d) une attestation d'un dirigeant du fabricant portant que l'étiquette de l'instrument satisfait aux exigences applicables du présent règlement; - e) dans le cas d'un instrument diagnostique clinique <i>in vitro</i>, une attestation d'un dirigeant du fabricant portant que l'instrument a fait l'objet d'un essai expérimental avec des sujets humains constituant un échantillon représentatif des utilisateurs auxquels l'instrument est destiné et dans des conditions similaires aux conditions d'utilisation; - f) une copie du certificat de système de gestion de la qualité attestant que le système de gestion de la qualité auquel est soumise la fabrication de l'instrument est conforme aux exigences de la norme nationale du Canada CAN/CSA-ISO 13485:03 intitulée <i>Dispositifs médicaux — Systèmes de management de la qualité — Exigences à des fins réglementaires</i>.
III	<ul style="list-style-type: none"> - a) la description de l'instrument, ainsi que ses matériaux de fabrication et d'emballage; - b) l'énoncé des caractéristiques de l'instrument qui permettent de l'utiliser pour les états pathologiques, les fins et les utilisations pour lesquels il est fabriqué, vendu ou présenté; - c) la liste des pays étrangers où il a été vendu, le nombre total d'unités vendues dans ces pays et un sommaire des problèmes signalés et des rappels effectués dans ces pays; - d) la liste des normes de <u>conception</u> et de fabrication de l'instrument qui ont été respectées afin d'assurer la conformité aux exigences en matière de sûreté et d'efficacité; - e) dans le cas d'un instrument destiné à être vendu à l'état stérile, une description de la méthode de stérilisation utilisée; - f) un sommaire des études sur lesquelles le fabricant se fonde pour veiller à ce que l'instrument satisfasse aux exigences en matière de sûreté et d'efficacité, ainsi que les conclusions que le fabricant en a tirées; - g) un exemplaire de l'étiquette de l'instrument; - h) dans le cas d'un instrument diagnostique clinique <i>in vitro</i>, le sommaire d'un essai expérimental effectué à l'égard de celui-ci avec des sujets humains constituant un échantillon représentatif des utilisateurs auxquels l'instrument est destiné et dans des conditions similaires aux conditions d'utilisation; - i) la bibliographie des rapports publiés relativement à l'utilisation, la sûreté et l'efficacité de l'instrument; - j) une copie du certificat de système de gestion de la qualité attestant que le système de gestion de la qualité auquel sont soumises la <u>conception</u> et la fabrication de l'instrument est conforme aux exigences de la norme nationale du Canada CAN/CSA-ISO 13485:03.
IV	<ul style="list-style-type: none"> - a) b) c) Identique à la classe III - d) l'appréciation du risque qui consiste en une analyse et une évaluation des risques, ainsi que les mesures de réduction des risques adoptées afin que les exigences en matière de sûreté et d'efficacité soient respectées; - e) un plan qualité énonçant les pratiques, les moyens et la séquence des

	<p>activités liées à la qualité qui sont propres à l'instrument;</p> <ul style="list-style-type: none"> - f) les spécifications des matériaux de fabrication et d'emballage de l'instrument; - g) le processus de fabrication de l'instrument; - h) identique au d) de la classe III - i) le détail des études sur lesquelles le fabricant se fonde pour veiller à ce que l'instrument satisfasse aux exigences en matière de sûreté et d'efficacité, y compris : <ul style="list-style-type: none"> (i) les études pré-cliniques et cliniques, (ii) les études de validation des procédés, (iii) le cas échéant, les études de validation des logiciels, (iv) les études documentaires; - j) dans le cas d'un instrument médical, autre qu'un instrument diagnostique <i>in vitro</i>, fabriqué à partir de tissus humains ou animaux ou de leurs dérivés, ou contenant de tels tissus ou dérivés, les preuves tangibles de la sûreté biologique de l'instrument; - k) dans le cas d'un instrument diagnostique clinique <i>in vitro</i>, <u>le détail</u> d'un essai expérimental effectué à l'égard de celui-ci avec des sujets humains constituant un échantillon représentatif des utilisateurs auxquels l'instrument est destiné et dans des conditions similaires aux conditions d'utilisation; - l) un sommaire des études visées à l'alinéa i), ainsi que les conclusions que le fabricant en a tirées; - m) un sommaire de l'essai expérimental visé à l'alinéa - k), ainsi que les conclusions que le fabricant en a tirées; - n) idem i) de la classe III - o) idem g) classe III - p) idem j) de la classe III
--	--

Tableau 12 : Procédures de demande d'homologation d'un instrument médical en fonction de la classe (la classe I ne requiert pas d'homologation)

On remarque que plus le niveau de la classe augmente, plus les exigences sont élevées. Par exemple, alors que seule la liste des normes respectées dans la fabrication d'un dispositif est demandée dans la classe II pour assurer la conformité aux exigences de sûreté et d'efficacité, la liste des normes de conception est aussi demandée dans la classe III et le détail des études sur lesquels se fonde le fabricant est demandé pour un DMDIV de classe IV.

Le fabricant doit, pour avoir le droit d'importer ou de vendre un instrument médical, être titulaire d'une licence d'établissement. Pour ce faire, il doit effectuer une demande de licence d'établissement auprès du ministre.

Santé Canada exige que les fabricants de matériels médicaux utilisent un certificat de système qualité en tant que preuve de la conformité aux exigences réglementaires appropriées en matière de système qualité. Ce certificat doit être délivré par un organisme reconnu de santé Canada, appelé Système canadien d'évaluation de la conformité des matériels médicaux (SCECMM).

Le Règlement exige que les matériels de class II, III, et IV soient fabriqués (pour la classe II) ou conçus et fabriqués (pour les classes III et IV) conformément à la **norme CAN/CSA ISO 13485 :2003**. Aucune exigence réglementaire en matière de système qualité ne s'applique aux matériels médicaux de classe I.

II.4.4. Documentation technique et STED

Le 22 Aout 2012, Santé Canada a publié une **ébauche de ligne directrice** intitulée : « Préparation de demandes de pré-commercialisation d'homologation et de demandes de modification de l'homologation d'instruments diagnostiques *in vitro* de **classes III et IV** fondées sur la Summary Technical Documentation (STED) »⁴⁵

Cette ligne directrice précise que, bien que l'utilisation du STED ne soit pas obligatoire, Santé Canada encourage fortement les fabricants à l'utiliser lorsqu'ils soumettent de nouvelles demandes d'homologation ou des demandes de modification pour des homologations d'instruments diagnostiques *in vitro* de classes III et IV.

Ce document précise que pour les instruments médicaux de classes III et IV, les données probantes relatives à la sûreté et à l'efficacité devront faire l'objet d'un examen avant que soit accordée l'homologation. Pour cela, certaines informations devront être fournies en plus des données générales énumérées aux alinéas 32(1) a) à e) du Règlement, lesquelles sont exigées pour toutes les demandes d'instruments médicaux (**Cf II.4.3**).

Ce document décrit donc le format des demandes d'homologation et demandes de modifications fondé sur le STED pour les DMDIV de classes III et IV. Ces demandes devront comporter deux parties :

- Un **Module 1** sur les exigences propres au Canada
- Un **Module 2** sur les exigences fondées sur le STED.

L'**Annexe 11 p133** est un tableau extrait de la ligne directrice et présentant la table des matières de ce type de format, avec la description du contenu des deux modules requis.

II.4.5. Surveillance après mise sur le marché

La surveillance après mise sur le marché est abordée dans le Règlement comme suit :

⁴⁵ http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/consultation/md-im/md_gd_data_im_ld_donnees_ciii_civ_ivdd_sted-fra.php

- En se qui concerne les plaintes :

57. (1) Le fabricant, l'importateur et le distributeur d'un instrument médical doivent chacun **tenir des dossiers** sur :

- a) les problèmes au sujet des caractéristiques de rendement ou de la sûreté de l'instrument, y compris les plaintes des consommateurs, qui lui ont été signalés après la vente initiale de l'instrument au Canada;
- b) les mesures qu'il a prises à la suite de ces problèmes.

(2) Le paragraphe (1) ne s'applique :

- a) ni aux détaillants;
- b) ni aux établissements de santé, en ce qui concerne les instruments médicaux distribués pour utilisation interne.

58. Le fabricant, l'importateur et le distributeur d'un instrument médical doivent chacun établir et mettre en œuvre des **procédures écrites** leur permettant d'effectuer :

- a) d'une part, une enquête sur les problèmes visés à l'alinéa 57(1)a) de façon efficace et en temps opportun;
- b) d'autre part, le rappel de l'instrument de façon efficace et en temps opportun.

- Les rapports d'incident sont obligatoires :

59. (1) Sous réserve du paragraphe (2), le fabricant et l'importateur d'un instrument médical doivent chacun **présenter au ministre un rapport préliminaire et un rapport final sur tout incident** qui s'est produit au Canada ou à l'étranger relativement à un instrument médical vendu au Canada dont ils ont connaissance et qui :

- a) d'une part, est lié à une défaillance de l'instrument, une dégradation de son efficacité ou un étiquetage ou mode d'emploi défectueux ;
- b) d'autre part, a entraîné la mort ou une détérioration grave de l'état de santé d'un patient, utilisateur ou autre personne, ou serait susceptible de le faire s'il se reproduisait.

(2) L'obligation de faire un rapport au sujet d'un incident qui s'est produit à l'étranger ne s'applique que si le fabricant a avisé l'organisme de réglementation du pays en cause de son intention de prendre des **mesures correctives** ou que si cet organisme lui a demandé de prendre de telles mesures.

Les points **60** et **61** du règlement détaillent ensuite le contenu des rapport préliminaire et rapport final.

Ce système de surveillance post-commercialisation semble répondre à toutes les exigences du GHTF en matière de rapport d'évènements indésirables aux autorités compétentes locales et de mesures correctives.

II.4.6. Etiquetage et notice d'utilisation

Le contenu de l'étiquette est développé dans la partie « Etiquetage » du Règlement (Cf [Annexe 12 p136](#)). Ces exigences d'étiquetage ne distinguent pas les DM des DMDIV.

Il existe cependant une ébauche de guide intitulé « Guide sur l'étiquetage des instruments diagnostiques *in vitro* » en ligne sur le site de Santé Canada⁴⁶ décrivant plus en détails les informations que doivent contenir l'étiquette et la notice. L'[Annexe 13 p137](#) donne un aperçu du contenu de ce guide.

Dans l'ensemble, la réglementation canadienne semble avoir les mêmes exigences en matière de contenu d'étiquetage et de notice d'utilisation que le GHTF.

II.4.7. Conclusion

En conclusion, on remarque que le Canada, malgré une définition moins complète, comporte une classification en 4 classes de risque, une procédure d'évaluation de la conformité proche de celle préconisée par le GHTF, des exigences d'étiquetage de niveau égal, un format pour les demandes d'homologation basé sur le format STED et un système de surveillance après commercialisation développé et inscrit dans son Règlement.

Le Canada a donc fait de réels efforts d'harmonisation en intégrant les propositions du GHTF.

⁴⁶ http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/md-im/applic-demande/guide-ld/labl_etiq_ivd_div_main_principal-fra.php#a2

II.5. AUSTRALIE

L'autorité de santé australienne est la **TGA** : *Therapeutic Goods Administration*. Elle travaille au sein du « *Department of Health and Ageing* » du Gouvernement australien.

II.5.1. Définition

Selon le site de la TGA⁴⁷ :

- « Un **dispositif médical** est défini dans la loi comme tout instrument, appareil, outil, machine, appareil, implant, logiciel, matériel ou autre dispositif similaire ou apparenté (y compris les produits de diagnostic pour utilisation *in vitro*) destiné par le fabricant à être utilisé seul ou en combinaison, chez des êtres humains dans le but :
 - de diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement ou d'atténuation d'une maladie ;
 - de diagnostic, de suivi, de traitement, d'atténuation ou de compensation d'une blessure ou d'un handicap ;
 - d'étude, de remplacement, de modification ou de soutien de l'anatomie ou d'un processus physiologique ;
 - de soutenir ou maintenir la vie ;
 - de maîtrise de la conception ;
 - de désinfection des dispositifs médicaux ;
 - de fournir des informations à des fins médicales à l'aide d'examen *in vitro* d'échantillons provenant du corps humain ;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. »
- « Un dispositif médical est un **dispositif médical de diagnostic *in vitro***, s'il s'agit d'un réactif, calibrant, matériel de contrôle, kit, récipient échantillon, logiciel, instrument, dispositif, appareil, équipement ou système, qu'il soit utilisé seul ou en combinaison avec d'autres produits de diagnostic pour utilisation *in vitro*. Il doit être destiné par le fabricant à être utilisé *in vitro* dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain, exclusivement ou principalement dans le but de donner des informations sur un état physiologique ou pathologique, une anomalie congénitale, ou de déterminer la sécurité et la compatibilité avec un receveur potentiel, ou pour contrôler des mesures thérapeutiques.

⁴⁷ <http://www.tga.gov.au/industry/devices-ivd-definitions.htm>

La définition d'un DMDIV ne couvre pas les produits qui sont destinés à un usage général en laboratoire qui ne sont pas fabriqués, vendus ou présentés pour une utilisation spécifique comme celle d'un DMDIV. »

Cette définition est **identique à celle de la Directive 98/79/CE**. Certains éléments tels que « soutenir et maintenir la vie » ont cependant pu être rajoutés.

II.5.2. Classification

Selon le Guide « Classification of IVD medical devices » publié en Novembre 2011 par la TGA⁴⁸, Les DMDIV sont classés par la TGA **selon leur risque** pour la santé publique ou pour l'individu, et notamment le risque d'un résultat incorrect découlant de leur utilisation. Cette classification est identique à celle du GHTF. Le tableau suivant résume ces 4 classes de risque et leur correspondance avec celles du GHTF.

CLASSE SELON LA TGA	NIVEAU DE RISQUE	CLASSE SELON LE GHTF
1	Risque pour l'individu bas et pas de risque pour la santé publique	A
2	Risque pour l'individu modéré et Risque pour la santé publique bas	B
3	Risque pour l'individu élevé et Risque pour la santé publique modéré	C
4	Risque pour la santé publique élevé	D

Tableau 13 : Classification des DMDIV selon la TGA

Le fabricant doit classer son dispositif en fonction des règles de classification décrites dans le Guide et qui s'appuient sur :

- L'utilisation prévue par le fabricant,
- Le niveau de risque pour le patient et le grand public (en tenant compte de la probabilité d'un dommage et de la gravité de ce dommage).

⁴⁸ <http://www.tga.gov.au/pdf/ivd-classification.pdf>

Ces règles sont schématisées comme suit :

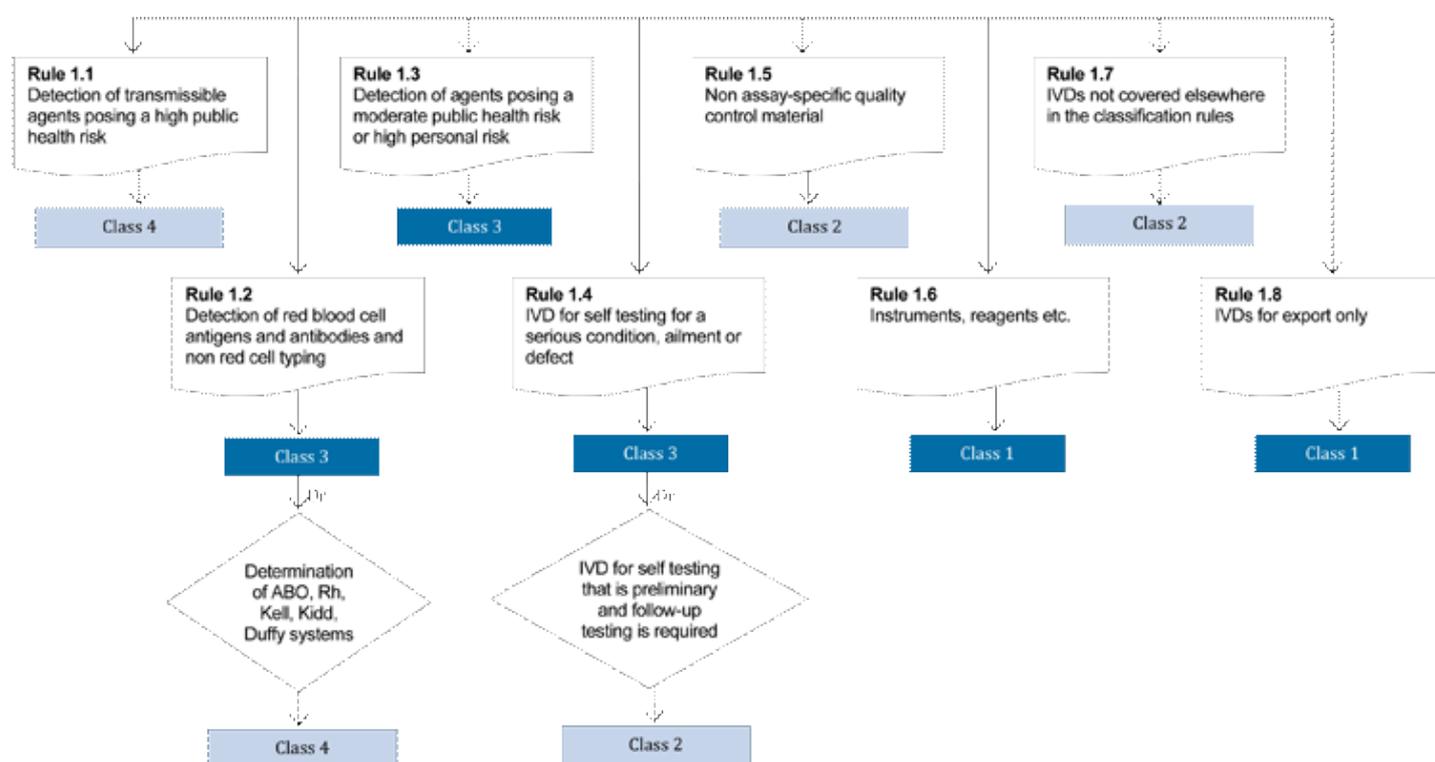


Figure 17: Les 8 règles de classification des DMDIV selon la TGA

Comme précisé dans le guide, cette classification, spécifique aux DMDIV a été fortement inspirée de la classification préconisée dans le GHTF. Cependant, quelques différences existent :

- Il s'agit d'une classification de 1 à 4 : le 1 correspondant au A du GHTF et le 4 au D.
- Les règles de classification ont été chiffrées différemment et remaniées comme le montre le tableau ci-après :

Règle selon la TGA	Règle selon le GHTF
1.1	1
1.2	2
1.3	3
1.4	4
1.5	7
1.6	5
1.7	6
1.8	Aucune correspondance

Tableau 14 : Tableau de correspondance entre les règles de classification du GHTF et celles de la TGA

Une règle 1.8 a été ajoutée aux règles du GHTF. Cette règle s'applique aux DMDIV prévus pour l'exportation uniquement. Ceux-ci sont classés dans la classe 1, qui est la moins contraignante.

Quelques précisions et cas particuliers sont également abordées dans le guide :

- Quand plus d'une règle de classification peut s'appliquer à un DMDIV, c'est la classe de risque la plus haute qui s'applique (exceptions : règles 1.5 et 1.8 qui s'appliquent à des dispositifs particuliers).
- Pour les DMDIV utilisés en combinaison avec d'autres DMDIV ou DM non DIV, ou accessoires, les règles de classification doivent s'appliquer séparément pour chaque dispositif.
- Les matériaux prévus pour être utilisés dans la calibration ou le contrôle qualité d'un test particulier, sont considérés comme faisant partie du test. Ils ont donc la même classe de risque que le réactif avec lequel ils doivent être utilisés, même s'ils sont vendus séparément.
- Si un ou plusieurs DMDIV sont fournis dans le cadre d'un système ou d'un pack de procédure, la classe pour le pack est la classe la plus élevée de tous les DMDIV individuels du pack.

II.5.3. Procédures d'évaluation de la conformité pour les DMDIV

L'évaluation de la conformité est abordée dans le guide « What a manufacturer needs to know about conformity assessment and declarations of conformance for IVDs » publié en Novembre 2011 par la TGA⁴⁹.

Ce guide présente les différentes procédures d'évaluation de la conformité qui existent selon la classe du dispositif et que le fabricant peut utiliser pour démontrer la conformité avec les principes essentiels.

Les principes essentiels énoncés par la TGA sont très semblables à ceux établis par le GHTF. Ils sont présentés sous la forme de **15 principes** divisés en principes généraux et principes portant sur la conception et la fabrication. Ces Principes Essentiels sont énoncés par la TGA dans son Guide « Australian Regulatory Guidelines for Medical Devices (ARGMD) »⁵⁰ (**Cf Annexe 14 p139**).

Comme préconisé par le GHTF, la TGA appelle les fabricants souhaitant démontrer la conformité de leur dispositif aux Principes Essentiels de sécurité et de performance à

⁴⁹ <http://www.tga.gov.au/pdf/ivd-ca-declarations.pdf>

⁵⁰ <http://www.tga.gov.au/pdf/devices-argmd-p1.pdf>

utiliser une **Liste de contrôle** (Checklist). Cette liste de contrôle est disponible dans le guide « Medical devices essential principles checklist » publié par la TGA en Avril 2011⁵¹.

Les différentes procédures d'évaluation de la conformité en fonction de la classe sont développées dans le Guide sous forme la forme de parties :

- **Part 1: Full quality assurance procedures (excluding Clause 1.6)** : le fabricant doit présenter un système complet d'assurance qualité (respectant toutes les clauses de la **norme ISO 13485**) et faire auditer son SMQ par un CAB approprié ;
- **Part 1, Clause 1.6 : Examination of design** : le dossier de conception doit être soumis à examen du TGA ;
- **Part 2 : Type examination procedure** : l'examen d'un échantillon représentatif du DMDIV (type) doit être conduit par le TGA ou un ON européen ;
- **Part 3 : Verification procedures** ;
- **Part 4 : Production quality assurance procedures** : le fabricant doit présenter un système d'assurance qualité de la production (respectant toutes les clauses de la norme ISO 13485 sauf celles concernant la conception et le développement) et faire auditer son SMQ par un CAB approprié ;
- **Part 5 : Product quality assurance procedures** ;
- **Part 6 : Declaration of conformity (not requiring assessment by secretary)** : procédure d'auto-certification (le fabricant prépare la documentation technique mais ne doit pas nécessairement la soumettre au TGA) ;
- **Part 6A : Procedures applying only to certain classes of in-house IVDs** : les laboratoires fabriquant des DMDIV in-house doivent notifier au TGA tous les DMDIV fabriqués afin qu'ils soient enregistrés dans une base de données ;
- **Part 7 : Conformity assessment procedures for medical devices used for a special purpose (systems and procedure packs)**;
- **Part 8 : Clinical evaluation procedures** : procédures que le fabricant doit suivre pour obtenir et évaluer les données cliniques.

Les parties 3 et 5 ne sont pas applicables aux DMDIV.

Les tests in-house représentent les tests fabriqués et utilisés au sein d'une seule et même institution de santé et sont notamment utilisés pour des maladies rares.

Les procédures qui s'appliquent à chacune des classes sont résumées dans le tableau ci-après. Généralement, plus la classe de risque sera élevée, plus la procédure sera rigoureuse.

⁵¹ <http://www.tga.gov.au/pdf/forms/devices-forms-essential-principles-checklist.pdf>

CLASSE	PROCEDURE D'ÉVALUATION DE LA CONFORMITE
1	Part 6 : Declaration of conformity (not requiring assessment by Secretary)
2	Part 1 : Full quality assurance procedures (excluding Clause 1.6) <u>ou</u> Part 6 : Declaration of conformity (not requiring assessment by Secretary) + Part 4 : Production quality assurance procedures
3	Part 1 : Full quality assurance procedures (excluding Clause 1.6)
4 et 4 in-house	Part 1: Full quality assurance procedures (Including Clause 1.6 : Examination of design)
1 à 3 in-house	Part 6A : Procedures applying only to certain classes of in-house IVDs
Systems and Procedure Packs	Part 7: Procedures for medical devices used for a special purpose

Tableau 15 : Procédures d'évaluation de la conformité en fonction de la classe du DMDIV

La procédure de la *Part 2*, qui n'est pas citée dans ce tableau, est une option à la *Part 1*, pour l'évaluation de la conformité des DMDIV des classes 3,4 et 4 in-house. Cependant cette procédure est généralement plus coûteuse pour le fabricant et donc peu utilisée.

Le guide précise que les exigences de certaines de ces procédures sont « similaires » aux exigences de la Directive 98/79/CE comme le montre le tableau de correspondance ci-après :

Procédures selon la TGA	Procédures selon la directive 98/79/CE
Part 1 : Full quality assurance procedures (excluding Clause 1.6)	Annexe IV (sauf point 4)
Part 1, Clause 1.6 : Examination of design	Annexe IV point 4
Part 2 : Type examination procedures	Annexe V
Part 4 : Production quality assurance procedures	Annexe VII
Part 6 : Declaration of conformity (not requiring assessment by Secretary)	Annexe III

Tableau 16 : Correspondances entre les exigences des procédures énoncées par la TGA et celles énoncées par la Directive 98/79/CE.

II.5.4. Documentation technique et STED

Les fabricants qui demandent un certificat d'évaluation de la conformité par la TGA sont tenus de détenir une documentation technique appelée **STED** et démontrant que chaque dispositif est conforme aux Principes Essentiels.

Le Guide de la TGA « What a manufacturer needs to know about conformity assessment and declarations of conformance for IVDs », décrit le contenu du guide en se basant sur les recommandations du GHTF.

Le tableau suivant, est un extrait du Guide de la TGA, résumant le contenu du STED ainsi que le niveau de détail requis dans chacune des parties, et ce, en fonction de la classe de risque attribuée au dispositif.

Le contenu du STED est identique à celui proposé par le GHTF.

Section	Class 1	Class 2	Class 3	Class 4
Device description including variants				
Device description	Address each point - all classes			
Reference to previous device generation - not yet available on any market	SUMMARY	SUMMARY	SUMMARY	SUMMARY
Device history - already available on the market in another jurisdiction	SUMMARY	SUMMARY	SUMMARY	SUMMARY
Risk analysis and control	SUMMARY / REDUCED TABLE			DETAILED
Design and manufacturing information				
Device design	SUMMARY	SUMMARY	SUMMARY	DETAILED
Clinical evidence	SUMMARY	SUMMARY	DETAILED	ELABORATE
Manufacturing processes	-	-	-	SUMMARY
Design and manufacturing sites	SUMMARY	SUMMARY	SUMMARY	SUMMARY
Product validation and verification				
Specimen type	SUMMARY	SUMMARY	SUMMARY	DETAILED
Accuracy - Trueness	SUMMARY	SUMMARY	DETAILED	DETAILED
Precision - Reproducibility and Repeatability	SUMMARY	SUMMARY	DETAILED	DETAILED
Traceability of control and control materials	SUMMARY	SUMMARY	SUMMARY	DETAILED
Analytical sensitivity	SUMMARY	SUMMARY	DETAILED	DETAILED
Analytical specificity	SUMMARY	SUMMARY	DETAILED	DETAILED
Measuring range of the assay	SUMMARY	SUMMARY	DETAILED	DETAILED
Validation of assay cut-off	SUMMARY	SUMMARY	DETAILED	DETAILED
Software	SUMMARY	SUMMARY	SUMMARY	DETAILED
Stability				
Claimed shelf life	SUMMARY	SUMMARY	DETAILED	DETAILED
In use stability	SUMMARY	SUMMARY	DETAILED	DETAILED
Shipping stability	SUMMARY	SUMMARY	DETAILED	DETAILED

Figure 18: Contenu du STED selon la TGA

Quand le QMS et la documentation technique satisfont aux exigences de la TGA, le fabricant peut faire sa demande de certificat auprès de la TGA.

II.5.5. Surveillance après mise sur la marché

La surveillance post-commercialisation est abordée par la TGA comme suit :

- Concernant le **rapport des évènements indésirables**, la TGA informe les utilisateurs et fabricants ou distributeurs que tous les problèmes relatifs à la sécurité, la qualité ou la performance d'un DMDIV fourni à des fins commerciales doivent être signalés à la TGA pour enquête. Cela peut être fait par l'intermédiaire du plan d'investigation pour le rapport des incidents appelé **IRIS** (Incident Report Investigation Scheme) expliqué sur le site de la TGA⁵².
- Suite à ce signalement, si la TGA considère qu'il est nécessaire d'agir, il peut⁵³ :
 - Lancer un **rappel** pour retirer les DM concernés, de sorte à les retirer définitivement, ou, le temps de réaliser des actions correctives. La procédure de rappel est appelé **URPTG** (Uniform Recall Procedure for Therapeutic Goods), elle est expliquée dans un guide du TGA portant le même nom⁵⁴ ;
 - Lancer une **alerte de sécurité** pour informer les responsables du dispositif ou les utilisateurs ;
 - Lancer une **alerte ou consultation sur le site web** de la TGA et via la liste mail MDVM (Medical Device Vigilance and Monitoring), Cette liste contient les adresses mails de tous les professionnels de santé travaillant dans des hôpitaux ou cliniques et ayant souhaité s'y abonner.

Le niveau d'exigence de la TGA en matière de surveillance post-commercialisation est donc identique à celui du GHTF.

II.5.6. Etiquetage et notice d'utilisation

Le contenu de l'étiquetage et de la notice d'utilisation est abordé dans le Principe n°13 des Principes Essentiels (« *Information to be provided with medical devices* »).

Dans l'ensemble, les exigences de la TGA en matière d'étiquetage et de notice d'utilisation sont identiques à celle du GHTF. On peut cependant remarquer que, contrairement au GHTF, la TGA n'a pas fait de distinction entre DM et DMDIV en préférant

⁵² <http://www.tga.gov.au/safety/problem-device-iris.htm>

⁵³ <http://www.tga.gov.au/safety/problem-device-report-user.htm>

⁵⁴ <http://www.tga.gov.au/pdf/recalls-urptg-1203.pdf>

traiter les deux types de dispositifs en même temps, et en rajoutant, lorsque cela était nécessaire, des instructions spécifiques aux DMDIV. Cf [Annexe 15 p140](#)

II.5.7. Conclusion

Avec sa classification en 4 classes de risques, basée sur les mêmes caractéristiques que celle du GHTF (risques pour l'individu et la santé), ses règles de classification identiques à celles du GHTF, la mise en place d'un STED ainsi que d'un système de surveillance post-commercialisation, et des exigences en terme d'étiquetage et de notice d'utilisation très proches, on peut dire que l'Australie est celui des 5 pays membres du GHTF qui est le plus en accord avec les exigences du GHTF.

DISCUSSION : PERSPECTIVES D'EVOLUTION DE LA REGLEMENTATION RELATIVE AUX DMDIV

Avec l'arrivée de pays émergents sur le marché du DM, l'harmonisation internationale du cadre réglementaire des DM est plus que jamais nécessaire. Le travail initié par le GHTF démontre donc son intérêt et l'importance de sa poursuite.

1. Avenir du GHTF : l'IMDRF

L'**IMDRF** (International Medical Device Regulators Forum)⁵⁵ a été constitué en Février 2011 dans le but de poursuivre les travaux du GHTF visant une harmonisation internationale du cadre réglementaire des dispositifs médicaux.

Il s'agit d'un groupe constitué de représentants volontaires provenant d'autorités réglementaires uniquement (pas d'industriels). En effet, la volonté principale de ce groupe, lors de sa création, était d'assurer une meilleure transparence et impartialité de ses recommandations que le GHTF.

Par ailleurs, de nouveaux membres tels que le Brésil, ou encore l'Organisation mondiale de la Santé ont été intégrés dans ce groupe. D'autres pays tels que la Russie, la Chine et l'Inde ont été invités mais n'ont pas encore confirmé leur participation.

Les membres du comité de gestion sont résumés dans le tableau ci-après. La règle veut qu'il y ait 2 représentants par pays et 4 pour l'Europe.

MEMBRES	AUTORITES REGLEMENTAIRES
Union Européenne	Commission Européenne Autorité Polonaise Autorité Allemande Autorité Française (ANSM)
Etats Unis	CDRH
Japon	MHLW PMDA
Canada	Santé canada
Australie	TGA
Brésil	ANVISA (Agence nationale de Vigilance sanitaire)
WHO	World Health Organization

Tableau 17 : membres du comité de gestion de l'IMDRF

⁵⁵ <http://www.imdrf.org/>

Une fois en marche, le rôle de ce comité sera de superviser des groupes de travail spéciaux qui pourront s'appuyer sur l'expertise de divers groupes d'intervenants tels que l'industrie, le milieu universitaire, les professionnels de santé, des consommateurs et des groupes de patients.

La réunion inaugurale de l'IMDRF a eu lieu à Singapour du 28 Février au 1 Mars 2012 sous la direction de l'Australie. Lors de cette rencontre, **cinq axes de travail** principaux furent proposés⁵⁶ :

- Un examen du système NCAR
- Une feuille de route pour la mise en œuvre du système UDI
- Un programme d'audit unique pour les dispositifs médicaux
- Des standards reconnus
- Une soumission réglementée

De nouveaux Groupes de travail devraient être formés prochainement sur la base de ces 5 items.

En parallèle, **le GHTF poursuit son travail** et continu en 2012 de publier des « Final Document » et d'organiser des Conférences. La prochaine conférence aura lieu au Japon, à Tokyo, du 31 Octobre au 1^{er} Novembre. Le programme⁵⁷ de cette conférence prévoit notamment de faire un bilan des actions du GHTF et de discuter des nouveaux axes de travail de l'IMDRF.

2. Refonte de la directive 98/79/CE en Règlement

En 2008, une consultation publique sur la **refonte des directives relatives aux dispositifs médicaux** fut lancée par la Commission Européenne en vue d'établir un ou des Règlements en remplacement des directives actuelles.

Le grand nombre de réponses à cette consultation (autorités nationales, organismes notifiés et industriels) a souligné **la nécessité de réviser la directive 98/79/CE**. En effet, celle-ci n'a pas été modifiée de façon substantielle depuis son adoption en 1998 alors que :

- le secteur a connu des évolutions technologiques significatives.
- les deux autres directives relatives aux dispositifs médicaux ont été révisées par la directive 2007/47/CE,
- le nouveau cadre législatif pour la commercialisation des produits a été adopté en 2008,

⁵⁶ <http://www.imdrf.org/pdf/imdrf-meeting-120228.pdf>

⁵⁷ <http://www.ghtf.org/meetings/conferences/13thconference/agenda.pdf>

- le GHTF a élaboré de nouveaux documents d'orientation concernant les DMDIV.

Un certain nombre de mesures pourraient donc être prises dans le Règlement :

- Une **nouvelle classification**, basée sur le risque pourraient être adoptée. Elle suivrait le modèle préconisé par le GHTF, c'est-à-dire 4 classes allant de A à D (D concernant les dispositifs à plus haut risque). Cette classification permettrait :
 - de prendre en compte la destination du produit, la technique, les utilisateurs visés, et l'importance du résultat par rapport au diagnostic et son impact sur l'individu et la santé publique,
 - de mieux ajuster le niveau d'exigences réglementaires appropriées pour chaque classe,
 - et de couvrir la majorité des dispositifs existants et à venir tels que les produits nouveaux et innovants qui à ce jour sont marqués CE sous la seule responsabilité des fabricants sans intervention d'un organisme notifié, lorsque les paramètres ne sont pas listés en Annexe II. Par exemple, les tests génétiques et les tests compagnons de médicaments.
 - De renforcer les principes relatifs à l'évaluation de la conformité : un plus grand nombre de dispositifs (ceux des classes C et D) seraient soumis à des exigences plus strictes par rapport à la situation actuelle et à une évaluation par une tierce partie.
- Les **procédures d'évaluation de la conformité** pourraient être révisées selon le GHTF pour rééquilibrer les exigences en fonction de la classe des produits, par exemple de la façon suivante :

	CLASSE A	CLASSE B	CLASSE C	CLASSE D
Système complet de QMS	Oui Sans obligation de certification par un organisme notifié	Oui Avec obligation de certification par un organisme notifié	Oui Avec obligation de certification par un organisme notifié	Oui Avec obligation de certification par un organisme notifié
Contrôle du dossier technique par un organisme notifié	non	non	Oui Sur un échantillon représentatif	Oui Systématiquement
Contrôle de la libération des lots	non	non	non	Oui Systématiquement

Tableau 18 : Probables procédures d'évaluation de la conformité dans le futur Règlement

- Le **champ d'application** devrait être revu concernant notamment :
 - Le maintien ou non de l'**exemption spécifique actuellement appliquée aux « test in-house »**. Ces tests fabriqués et utilisés au sein d'une seule et même institution de santé notamment pour des maladies rares, étaient en effet exclus du champ d'application de la directive (Article 1^{er}, §5).
 - Les **tests génétiques**. La directive ne couvre que les tests génétiques à finalité médicale (tests de diagnostic prénatal, de maladies, destinés à évaluer la réponse à un traitement, ...) et ne couvre pas ceux qui n'ont pas de finalité médicale (tels que les tests de prédisposition à une maladie, et les tests génétiques vendus directement aux consommateurs), qui sont l'objet de préoccupations croissantes liées à leur qualité, au manque de données scientifiques, ainsi qu'à l'absence de validité ou d'utilité clinique de ces tests.
 - L'ajout ou non d'exigences spécifiques concernant les **DMDIV réalisés auprès du patient ou au lit du malade** (point of care test).
- Les exigences relatives aux **preuves cliniques** pourraient être clarifiées. Les preuves cliniques consistent en la validation des performances analytiques et cliniques, permettant de confirmer l'utilité du dispositif. Actuellement le fabricant doit selon la Directive Annexe I §3, atteindre des performances en terme de sensibilité analytique, sensibilité diagnostique, spécificité analytique, spécificité diagnostique, exactitude, répétabilité, reproductibilité, interférences et limites de détection. Or la notion de validité clinique englobe également les termes de valeurs prédictives négatives et positives qui pourraient donc être ajoutées aux exigences du Règlement.
- La mise en place d'un **marquage CE conditionnel** pourrait être envisagée pour une durée limitée pour certains DMDIV (en réponse aux besoins de maladies rares ou à des situations d'urgence) au lieu des procédures nationales actuellement permises par la Directive (Article 9 §12).
- La procédure liée aux **DMDIV compagnons** actuellement sujets à l'auto-certification pourrait être remaniée.
- Les exigences par rapport aux **organismes notifiés** pourraient être renforcées (moins d'ON et plus de surveillance).
- Le niveau d'exigence en terme de traçabilité pourraient être élevé grâce à l'utilisation d'un identifiant unique (UDI).

Les principaux objectifs de la refonte des directives sont donc de :

- renforcer la surveillance des organismes notifiés,

- couvrir certains vides juridiques et clarifier le cadre juridique,
- améliorer la transparence,
- harmoniser les pratiques dans les états membres.

Cette refonte devrait se présenter sous forme d'un ou deux règlements, ceux-ci étant (contrairement aux directives actuellement en place) **directement applicables dans les états membres sans transposition en droit national**. Si deux règlements sont adoptés, le premier concernera les dispositifs médicaux (incluant les dispositifs médicaux implantables actifs) et le second sera dédié aux dispositifs de diagnostic *in vitro*.

La présentation de ce projet de règlement au Conseil et au Parlement Européen est prévue pour le 26 Septembre 2012, et son application pour 2014.

3. Identification unique : UDI (Unique Device Identification)

Le 16 Septembre 2011, un groupe de travail spécial du GHTF (le Ad hoc Working group) a publié un Final Document intitulé : « Unique Device Identification (UDI) System for Medical Devices »⁵⁸.

Ce document s'inspire de l'idée d'identification unique lancée par la FDA pour les dispositifs médicaux (Cf II.2.6 p72). Le but de ce guide est d'inciter les autorités réglementaires qui souhaiteraient développer, comme les États-Unis, leurs propres exigences UDI, à adopter l'approche globale décrite dans le GHTF, de sorte à aboutir à une harmonisation du concept d'identification unique et à réduire les disparités entre les pays.

Les exigences communes développées par cette approche visent à augmenter la sécurité du patient et à optimiser les soins qui lui sont prodigués en facilitant :

- La traçabilité des dispositifs, notamment pour les rappels et les actions correctives,
- L'identification adéquate d'un dispositif à travers sa distribution et son utilisation,
- Le signalement rapide des évènements indésirables relatif à un DM,
- La réduction des erreurs médicales : en aidant les cliniciens à mieux choisir et utiliser un DM,
- Le maintien d'une base de données sur les DM.

Ce système UDI devrait être utilisé par toutes les parties prenantes : autorités réglementaires, fabricants, distributeurs, hôpitaux, pharmacies, professionnels de santé et patients.

⁵⁸ GHTF/AHWG-UDI/N2R3 :2011 « Unique Device Identification (UDI) System for Medical Devices »

Le marquage UDI, ne viendrait pas en remplacement des autres marquages ou exigences d'étiquetage, mais en complément de ceux-ci.

THESE SOUTENUE PAR : Laurence BRUEL

TITRE :

L'HARMONISATION INTERNATIONALE DES REGLEMENTATIONS RELATIVES AUX DISPOSITIFS MEDICAUX DE DIAGNOSTIC *IN VITRO* : INTERET DES TRAVAUX DU GHTF (GLOBAL HARMONIZATION TASK FORCE) ET PERSPECTIVES D'EVOLUTION DE LA REGLEMENTATION.

CONCLUSION

Le GHTF s'est donné pour objectif d'encourager la convergence des pratiques réglementaires dans le domaine des DM et notamment des DM/DIV, afin d'assurer la sécurité, l'efficacité, la performance et la qualité de chaque dispositif, de diminuer les coûts de l'accès à la conformité réglementaire, et ainsi de permettre aux patients et autres utilisateurs d'accéder plus rapidement aux nouvelles technologies et traitements.

Pour cela, le GHTF a créé cinq groupes de travail ayant pour mission de produire et diffuser des documents harmonisés portant notamment sur la pré-commercialisation, le système qualité et la surveillance après mise sur le marché des DM.

Bien qu'issu de l'initiative de cinq membres fondateurs (l'Union Européenne, les Etats-Unis, le Japon, le Canada et l'Australie), le champ d'action du GHTF est large puisqu'il collabore avec plusieurs autres organisations poursuivant le même objectif d'harmonisation tels que le LAHWP en Amérique Latine ou le AHWP en Asie.

L'objectif de cette thèse est de faire le point sur certains aspects de la réglementation en vigueur dans chacun des membres du GHTF, afin d'évaluer le niveau de prise en compte de ses recommandations et les perspectives d'évolution de la réglementation.

L'Europe n'est pas encore complètement alignée sur les recommandations du GHTF comme le montre sa classification non fondée sur le risque. Mais cet aspect devrait cependant être corrigé avec la refonte prochaine de la Directive en un Règlement qui devrait adopter la classification par niveau de risque du GHTF.

Les Etats-Unis, avec leur classification basée sur le niveau de contrôle requis et des procédures d'enregistrement spécifiques en lien avec cette classification restent encore

éloignés des recommandations du GHTF. Cependant, un effort particulier a été fait sur le STED, puisqu'après la mise en place d'un programme pilote en 2003, la FDA laisse aujourd'hui le choix aux fabricants de soumettre son DMDIV selon le format traditionnel ou selon le format STED.

Le Japon, qui ne différencie pas jusqu'à présent la réglementation relative aux dispositifs médicaux de la réglementation applicable aux médicaments, commence aujourd'hui à développer un cadre réglementaire propre aux dispositifs médicaux. Il a d'ores et déjà adopté une classification selon 4 niveaux de risque de I à IV et demande aux fabricants souhaitant commercialiser leur dispositif de leur soumettre un STED. Sa procédure d'évaluation de la conformité lui est cependant spécifique et fait intervenir des standards japonais.

Le Canada a, quant à lui, adopté une classification par niveau de risque de I à IV selon un ensemble de 9 règles semblables à celles du GHTF, une procédure d'homologation des instruments médicaux proche des recommandations du GHTF, et demande depuis cette année, que le STED soit intégré dans les demandes d'homologation des DMDIV de classe III et IV.

Enfin, l'Australie possède une classification à 4 classes de risque de 1 à 4, établie selon les mêmes règles que celles énoncées par le GHTF. Ses procédures d'évaluation de la conformité sont identiques à celles de l'Europe et le STED est exigé par la TGA.

En conclusion, il a pu être observé que les recommandations établies par le GHTF sont prises en compte à des niveaux différents par chacun de ses membres. La poursuite du travail initié par le GHTF est donc plus que jamais nécessaire. La création récente de l'IMDRF pour remplacer le GHTF, et comportant plus de membres (dont l'OMS), a pour but de poursuivre et d'étendre cet objectif de convergence des réglementations à travers le monde.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 18/9/2012.

LE DOYEN

Professeur Christophe FIBLOT



Laboratoire ARIM (FRF 3495 CMRS UJF)

Université Joseph Fourier

Bâtiment Jean-Licost - Faculté de Médecine

37006 La Tronche - France

LE PRESIDENT DE LA THESE

Professeur Christian UROUET

BIBLIOGRAPHIE

Le 10/09/2012 :

- (1) www.ghtf.org
- (2) GHTF/AHWG-GRM/N1R13 :2011 : « Ad Hoc Working Group GHTF Regulatory Model Working Group »
- (3) www.who.int
- (4) www.ahwp.info
- (5) www.paho.org
- (6) www.iso.org
- (7) www.gmdnagency.com
- (8) GHTF/SG1/N071 :2012 « Definition of the Terms 'Medical Device' and 'In Vitro Diagnostic (IVD) Medical Device' »
- (9) GHTF/SG1/N045 :2008 « Principles of In Vitro Diagnostic (IVD) Medical Devices Classification »
- (10) GHTF/SG1/N046 :2008 « Principles of Conformity Assessment for In Vitro Diagnostic (IVD) Medical Devices »
- (11) GHTF/SG1/N063:2011 « Summary Technical Documentation (STED) for Demonstrating Conformity to the Essential Principles of Safety and Performance of In Vitro Diagnostic Medical Devices »
- (12) GHTF/SG1/N41R9 : 2005 « Essential Principles of Safety and Performance of Medical Devices »
- (13) GHTF SG5N1R8 : 2007 « Key Definitions and Concepts »
- (14) GHTF SG5/N3 : 2010 : « Clinical Investigations »
- (15) GHTF SG5/N2/R8 : 2007 : « Clinical Evaluation »
- (16) GHTF SG5/N4 : 2010 : « Post Market Clinical Follow-Up Studies »
- (17) GHTF/SG2/N54R8 : 2006 : « Medical devices post Market Surveillance : Global Guidance for Adverse Event Reporting for Medical Devices »
- (18) GHTF/SG2/N79R11 : 2009 : « Medical devices post Market Surveillance :National Competent Authority Report Exchange Criteria and report Form »
- (19) GHTF/SG2/N38R19 : 2009 : « Application Requirements for Participation in the GHTF National Competent Authority Report Exchange Program »
- (20) GHTF/SG2/N57R8 : 2006 : « Medical Devices Post Market Surveillance : Content of Field safety Notices »
- (21) GHTF/SG1/N70 :2011 « Label and Instructions for use for Medical Devices»
- (22) Directive 98/79/CE DU PARLEMENT EUROPEEN ET DU CONSEIL du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*
- (23) www.ansm.fr
- (24) <http://www.lne-gmed.com>
- (25) <http://ec.europa.eu>
- (26) http://ec.europa.eu/health/medical-devices/market-surveillance-vigilance/index_en.htm

- (27) <http://ec.europa.eu/consumers/sectors/medical-devices/market-surveillance-vigilance/eudamed/>
- (28) http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/ncars_2012_ivd_en.pdf
- (29) www.fda.gov
- (30) <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?fr=809.3>
- (31) <http://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/ivdregulatoryassistance/ucm123682.htm>
- (32) <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm084396.pdf>
- (33) <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DevicesRegulationGuidanceDocuments/UCM071531.pdf>
- (34) <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/PostmarketRequirements/default.htm>
- (35) <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfMDR/Search.cfm>
- (36) <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/UniqueDeviceIdentification/default.htm>
- (37) <https://www.federalregister.gov/articles/2012/07/10/2012-16621/unique-device-identification-system#h-31>
- (38) <http://www.pmda.go.jp/english/service/ministerial.html>
- (39) http://www.std.pmda.go.jp/stdDB/index_e.html
- (40) <http://www.pmda.go.jp/english/service/notifications.html>
- (41) <http://www.pmda.go.jp/english/service/pdf/notifications/0216002.pdf>
- (42) <http://www.pmda.go.jp/english/service/pdf/notifications/0216003.pdf>
- (43) <http://www.pmda.go.jp/english/service/package.html>
- (44) <http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/DORS-98-282/>
- (45) http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/consultation/md-im/md_gd_data_im_ld_donnees_ciii_civ_ivdd_sted-fra.php
- (46) http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/md-im/applic-demande/guide-ld/labl_etiq_ivd_div_main_principal-fra.php#a2
- (47) <http://www.tga.gov.au/industry/devices-ivd-definitions.htm>
- (48) <http://www.tga.gov.au/pdf/ivd-classification.pdf>
- (49) <http://www.tga.gov.au/pdf/ivd-ca-declarations.pdf>
- (50) <http://www.tga.gov.au/pdf/forms/devices-forms-essential-principles-checklist.pdf>
- (51) <http://www.tga.gov.au/safety/problem-device-iris.htm>
- (52) <http://www.tga.gov.au/safety/problem-device-report-user.htm>
- (53) <http://www.tga.gov.au/pdf/recalls-urptg-1203.pdf>
- (54) <http://www.tga.gov.au/pdf/devices-argmd-p1.pdf>
- (55) <http://www.imdrf.org/>
- (56) <http://www.imdrf.org/pdf/imdrf-meeting-120228.pdf>
- (57) <http://www.ghtf.org/meetings/conferences/13thconference/agenda.pdf>
- (58) GHTF/AHWG-UDI/N2R3 :2011 « Unique Device Identification (UDI) System for Medical Devices »

ANNEXES

- Annexe 1 :** Principes Essentiels de sécurité et de performance des Dispositifs médicaux (GHTF)
- Annexe 2 :** Essential Principles Checklist (GHTF)
- Annexe 3 :** Formulaire NCAR préconisé par le GHTF pour l'échange d'informations
- Annexe 4 :** Contenu de l'étiquette et de la notice d'utilisation
- Annexe 5 :** Exigences de la Directive 98/79/CE quant à l'étiquetage et la notice d'utilisation
- Annexe 6 :** 21 CFR part 809 : In Vitro Diagnostic Products For Human use (Etats-Unis)
- Annexe 7 :** 21 CFR part 820 : Good Manufacturing Practices (Etats-Unis)
- Annexe 8 :** Tableau d'aide aux fabricants souhaitant utiliser le format STED pour une soumission 510(k) aux Etats-Unis
- Annexe 9 :** Schéma explicatif sur la sécurité post-commercialisation au Japon
- Annexe 10 :** Exigences en matière de sécurité et d'efficacité des instruments médicaux au Canada
- Annexe 11 :** Format de la table des matières des de demandes pré-commercialisation d'homologation et des demandes de modification de l'homologation d'instrument diagnostique in vitro (IDIV) de classe III au Canada
- Annexe 12 :** Exigences en matière d'étiquetage au Canada
- Annexe 13 :** Table des matières du « Guide sur l'étiquetage des instruments diagnostiques in vitro » (Canada)
- Annexe 14 :** Principes Essentiels de sécurité et de performance des Dispositifs Médicaux en Australie
- Annexe 15 :** Exigences d'étiquetage et de notice d'utilisation selon le TGA : Principe essentiel n°13 (Australie)

ANNEXE 1 :

Principes Essentiels de sécurité et de performance des Dispositifs Médicaux

Traduction du GHTF/SG1/N41R9 :2005
« Essential Principles of Safety and Performance of Medical Devices »

Les Exigences générales

1. Les dispositifs doivent être conçus et fabriqués de telle manière que, lorsqu'ils sont utilisés dans les conditions et aux fins prévues, et quand cela s'applique, en vertu des connaissances techniques, de l'expérience, de la formation et de l'entraînement des utilisateurs prévus, leur utilisation ne compromette pas, l'état clinique et la sécurité des patients, la sécurité et la santé des utilisateurs ou, le cas échéant, d'autres personnes ni la sécurité des biens, Les risques éventuels liés à leur utilisation doivent être acceptables au regard du bienfait apporté au patient et compatibles avec un niveau élevé de protection de la santé et de la sécurité.

2. Les solutions choisies par le fabricant dans la conception et la fabrication des dispositifs doivent se tenir aux principes de sécurité en tenant compte de l'état de la technique généralement reconnu. Quand la réduction des risques est exigée, le fabricant doit être en mesure de contrôler le(s) risque(s) afin que le(s) risque(s) résiduels associé(s) à chaque danger soit jugé acceptable.

Le fabricant doit appliquer les principes suivants dans l'ordre indiqué :

- Identifier les dangers connus ou prévisibles et estimer les risques associés pouvant survenir à la suite d'une utilisation prévue et d'un mésusage prévisible.
- éliminer autant que possible les risques (sécurité inhérente à la conception et à la fabrication),
- réduire autant que possible, les risques ne pouvant être éliminés, par la prise de mesures de protection adéquates, incluant des alarmes.
- informer les utilisateurs des risques résiduels.

3. Les dispositifs doivent atteindre la performance prévue par le fabricant et être conçus, fabriqués et conditionnés de manière à être apte à remplir une ou plus des fonctions décrites dans le champs de la définition du dispositif médical applicable dans chaque juridiction.

4. Les caractéristiques et les performances visées aux points 1 et 3 ne doivent pas être altérées de façon à compromettre la santé ou la sécurité du patient ou de l'utilisateur et, le cas échéant, d'autres personnes pendant la durée de vie du dispositif indiquée par le fabricant lorsque ce dernier est soumis aux contraintes pouvant survenir dans les conditions normales d'utilisation.

5. Les dispositifs doivent être conçus, fabriqués et conditionnés de façon à ce que leurs caractéristiques et leurs performances en vue de leur utilisation prévue ne soient pas altérées dans les conditions de stockage et de transport (température, humidité, etc.) tenant compte des instructions et des informations fournies par le fabricant.

6 Tout effet secondaire et indésirable doit constituer un risque acceptable au regard des performances assignées.

Les exigences relatives à la conception et la fabrication

Propriétés chimiques, physiques et biologiques

1. Les dispositifs doivent être conçus et fabriqués de façon à assurer les caractéristiques et les performances visées à la partie A «Exigences générales». Une attention particulière doit être accordée :

- au choix des matériaux utilisés, notamment en ce qui concerne les aspects de la toxicité et, le cas échéant, de l'inflammabilité
- A la compatibilité entre les matériaux utilisés et les tissus biologiques, cellules, liquides organiques échantillons, en tenant compte de la destination du dispositif.
- Au choix du matériel utilisé, qui doit refléter, quand cela s'applique, en matière de dureté, d'usure, et de solidité.

2. Les dispositifs doivent être conçus, fabriqués et conditionnés de manière à réduire autant que possible le risque engendré par les fuites de produits, les contaminants et les résidus pour le personnel participant au transport, au stockage et à l'utilisation des dispositifs, en tenant compte de la destination prévue des produits. Une attention particulière doit être donnée aux tissus exposés ainsi qu'à la durée et à la fréquence d'exposition.

3. Les dispositifs doivent être conçus et fabriqués de manière à pouvoir être utilisés en toute sécurité avec les matériaux, substances et gaz avec lesquels ils entrent en contact au cours de leur utilisation normale ou de procédures de routine; si les dispositifs sont destinés à administrer des médicaments, ils doivent être conçus et fabriqués de manière à être compatibles avec les médicaments concernés conformément aux dispositions et restrictions applicables à ceux-ci, et de manière que leurs performances soient maintenues conformes à leur destination.

4. Lorsqu'un dispositif incorpore comme partie intégrante une substance qui, si elle est utilisée séparément, est susceptible d'être considérée comme un produit médical / médicament comme défini dans la législation en vigueur dans cette juridiction et qui peut agir sur le corps humain par une action accessoire à celle du dispositif, la qualité, la sécurité et l'utilité de cette substance doivent être vérifiées, en tenant compte de l'utilisation prévue du dispositif

5. Les dispositifs doivent être conçus et fabriqués de manière à réduire au minimum les risques découlant des substances dégagées par le dispositif.

6. Les dispositifs doivent être conçus et fabriqués de manière à minimiser autant que possible les risques dus à la pénétration ou à la sortie non intentionnelle de substances dans ou à l'extérieur du dispositif, en tenant compte du dispositif et de la nature du milieu dans lequel il est destiné à être utilisé.

Infection et contamination microbienne

1. Les dispositifs et leurs procédés de fabrication doivent être conçus de manière à éliminer ou réduire au minimum raisonnablement faisable et approprié le risque d'infection pour l'utilisateur ou toute autre personne. La conception doit :

- permettre une manipulation facile et, si nécessaire,
- réduire au minimum raisonnablement faisable et approprié la contamination et les fuites microbiennes du dispositif au cours de l'utilisation
- prévenir une contamination microbienne du dispositif, ou de l'échantillon quand cela s'applique, par le patient, l'utilisateur ou toute autre personne.

2. Lorsqu'un dispositif contient des substances biologiques, les risques d'infection doivent être réduits au minimum raisonnablement faisable et approprié par la sélection de donneurs et de substances appropriés ainsi que par l'utilisation de procédures appropriées et validées d'inactivation, de conservation, d'essai et de contrôle.

3. Dans certaines juridictions, les produits incorporant des tissus, cellules et substances d'origine non humaines, peuvent être considérés comme des dispositifs médicaux. Dans ce cas, de tels tissus, cellules et substances doivent provenir d'animaux ayant été soumis à des contrôles vétérinaires et à une surveillance adaptée à l'utilisation prévue des tissus. Les réglementations nationales peuvent exiger que le fabricant et/ou l'autorité réglementaire conserve l'information de l'origine géographique de l'animal. Le traitement, la conservation, le test et la manipulation de tissus, cellules et substances d'origine animale, doivent être effectués de sorte à assurer une sécurité optimale. En particulier, la sécurité relative aux virus et autres agents transmissibles doit être adressée par la mise en œuvre de méthodes validées d'élimination ou d'inactivation au cours du processus de fabrication.

4. Dans certaines juridictions, les produits incorporant des tissus, des cellules et des substances d'origine humaine, peuvent être considérés comme des dispositifs médicaux. Dans ce cas, la sélection des sources, donneurs et/ou substances d'origine humaine, le traitement, la conservation, le test et la manipulation de tissus, cellules et substances de cette origine doivent être effectués de sorte à assurer une sécurité optimale. En particulier, la sécurité relative aux virus et autres agents transmissibles doit être adressée par la mise en œuvre de méthodes validées d'élimination ou d'inactivation au cours du processus de fabrication.

5. Les dispositifs étiquetés comme ayant un statut microbiologique spécial, doivent être conçus, fabriqués et conditionnés de sorte à s'assurer du maintien de cet état microbiologique particulier, lors de leur mise sur le marché, et dans les conditions de stockage et de transport indiquées par le fabricant.

6. Les dispositifs délivrés dans un état stérile, doivent être conçus, fabriqués et conditionnés dans un emballage non-réutilisable, selon des procédures capables d'assurer qu'ils sont stériles lors de leur mise sur le marché, et qu'ils restent stériles dans les conditions de stockage et de transport indiquées par le fabricant, jusqu'à ce que l'emballage de protection soit endommagé ou ouvert.

7. Les dispositifs portant soit la mention «STÉRILE», soit la mention d'un état microbiologique particulier, doivent avoir été traités, fabriqués, et si cela s'applique, stérilisés selon une méthode appropriée et validée.

8 Les dispositifs prévus pour être stérilisés doivent être fabriqués dans des conditions appropriées et contrôlées.

9. Les systèmes d'emballage destinés aux dispositifs non stériles doivent être de nature à conserver le produit sans détérioration au niveau de propreté prévu et, s'ils sont destinés à être stérilisés avant leur utilisation, à minimiser le risque de contamination microbienne; le système d'emballage doit être approprié compte tenu de la méthode de stérilisation indiquée par le fabricant.

10. L'emballage et/ou l'étiquetage du dispositif doit pouvoir distinguer les produits identiques ou similaires mis sur le marché dans les deux états : stérile et non stérile.

• **Propriétés relatives à la fabrication et à l'environnement**

1. Lorsque le dispositif est destiné à être utilisé en combinaison avec d'autres dispositifs ou équipements, l'ensemble de la combinaison, y compris le système de raccordement, doit être sûr et ne pas porter atteinte aux performances prévues des dispositifs. Toute restriction d'utilisation doit figurer sur l'étiquetage et/ou dans la notice d'utilisation.

2. Les dispositifs doivent être conçus et fabriqués de manière à éliminer ou réduire au minimum raisonnablement faisable et approprié

- les risques de lésions liés à leurs caractéristiques physiques (en particulier, les aspects de volume x pression, les caractéristiques dimensionnelles et, le cas échéant, ergonomiques),
- les risques liés à des influences externes raisonnablement prévisibles, telles que les champs magnétiques, les effets électriques externes, les décharges électrostatiques, la pression, l'humidité, la température ou les variations de pression et d'accélération ou la pénétration accidentelle de substances dans le dispositif.

- les risques liés à leur utilisation en conjonction avec les matériaux, substances et gaz avec lesquels ils peuvent entrer en contact au cours de leur utilisation normale.
- Les risques d'une pénétration accidentelle de substances dans le dispositif
- Les risques d'identification incorrecte de l'échantillon,
- les risques d'interférences réciproques avec d'autres dispositifs, normalement utilisés lors des investigations ou pour le traitement administré,
- les risques découlant du vieillissement des matériaux utilisés ou de la diminution de la précision d'un mécanisme de mesure ou de contrôle, lorsqu'un entretien ou un étalonnage n'est pas possible (par exemple, pour les dispositifs implantables).

3. Les dispositifs doivent être conçus et fabriqués de façon à réduire autant que possible les risques d'incendie ou d'explosion dans les conditions d'utilisation normales et en condition de premier défaut. Une attention particulière doit être apportée aux dispositifs dont la destination comporte l'exposition à des substances inflammables ou à des substances susceptibles de favoriser la combustion, ou l'association avec de telles substances.

4. Les dispositifs doivent être conçus et fabriqués de manière à faciliter la gestion d'une élimination sûre des déchets.

- **Dispositifs ayant une fonction de diagnostic ou de mesurage**

1. Les dispositifs ayant une fonction de mesurage, et où l'imprécision peut entraîner des effets indésirables significatifs sur le patient, doivent être conçus et fabriqués de telle façon qu'ils fournissent une exactitude, une précision et une stabilité quant à leur objectif prévu. Les limites d'exactitude doivent être spécifiées par le fabricant.

2. Les dispositifs de diagnostic doivent être conçus et fabriqués de telle façon à fournir une exactitude, une précision et une stabilité adaptées à leur utilisation prévue, basées sur des méthodes scientifiques et techniques adaptées. En particulier, la conception procurer, quand cela est approprié, les données relatives à la sensibilité, la spécificité, la justesse, la répétabilité, le reproductibilité, et le contrôle des interférences pertinentes.

3. Quand la performance du dispositif dépend de l'utilisation de calibrants et /ou contrôles, la traçabilité des valeurs assignées à ces calibrants et / ou contrôles doivent être assurés par un système de management de la qualité.

4. Toute mesure, surveillance ou échelle d'affichage doivent être conçus selon des principes ergonomiques, en prenant en compte le but prévu du dispositif.

5. Si possible, les valeurs exprimées numériquement doivent être dans des unités standardisées acceptées communément, et compréhensibles par l'utilisateur du dispositif

Remarque : alors que les SG1 supportent généralement une convergence sur l'utilisation globale d'une unité de mesure standardisée internationalement, les considérations de sécurité, de familiarité de l'utilisateur, et de pratiques cliniques établies, peuvent justifier l'utilisation d'autres unités de mesures reconnues.

- **Protection contre les rayonnements**

1. Généralités

1.1. Les dispositifs sont conçus et fabriqués de façon à réduire l'exposition des patients, utilisateurs et autres personnes aux émissions de rayonnements au minimum compatible avec le but recherché, sans toutefois restreindre l'application des doses indiquées comme appropriées pour les buts thérapeutiques ou diagnostiques.

2. Rayonnements intentionnels

2.2. Lorsque les dispositifs doivent émettre des rayonnements dangereux ou potentiellement dangereux, visibles et/ou invisibles, dans un but médical précis qui présente des avantages supérieurs aux risques inhérents à l'émission, l'utilisateur doit pouvoir contrôler les émissions. Ces

dispositifs sont conçus et fabriqués de façon à assurer que les paramètres variables pertinents sont reproductibles et assortis d'une marge de tolérance.

3.3. Lorsque des dispositifs sont destinés à émettre des rayonnements potentiellement dangereux, visibles ou invisibles, ils doivent être équipés, dans la mesure du possible, d'indicateurs visuels et/ou sonores signalant les émissions de rayonnements.

4. Rayonnements non intentionnels

5.11.3.1 Les dispositifs sont conçus et fabriqués de façon à réduire autant que possible l'exposition des patients, utilisateurs et autres personnes à l'émission de rayonnements non intentionnels, parasites ou diffus.

5. Instructions d'utilisation

5.1. Les instructions d'utilisation des dispositifs émettant des rayonnements doivent comporter des informations détaillées sur la nature des rayonnements émis, les moyens de protéger le patient et l'utilisateur et sur les façons d'éviter les fausses manoeuvres et d'éliminer les risques inhérents à l'installation.

6. Ionizing radiation

6.1. Les dispositifs destinés à émettre des rayonnements ionisants doivent être conçus et fabriqués de façon à assurer que, dans la mesure du possible, la quantité, la géométrie et la qualité des rayonnements émis puissent être réglées et contrôlées en fonction du but prévu.

6.2. Les dispositifs émettant des rayonnements ionisants destinés au radiodiagnostic sont conçus et fabriqués de façon à atteindre une qualité d'image et/ou de résultat convenant au but médical prévu tout en réduisant au minimum l'exposition du patient et de l'utilisateur aux rayonnements.

6.3. Les dispositifs émettant des rayonnements ionisants destinés à la radiothérapie doivent être conçus et fabriqués de façon à permettre une surveillance et un contrôle fiables de la dose administrée, du type et de l'énergie du faisceau et, le cas échéant, de la qualité des rayonnements.

- **Exigences applicables aux DM raccordés à une source d'énergie ou équipés d'une telle source**

1. Les dispositifs comportant des systèmes électroniques programmables doivent être conçus de façon à assurer la répétabilité, la fiabilité et les performances de ces systèmes conformément à l'utilisation prévue. Dans l'éventualité où le système se trouve en condition de premier défaut, il convient de prévoir les moyens nécessaires pour supprimer ou réduire autant que possible les risques pouvant en découler.

2. Les dispositifs incorporant une source d'énergie interne dont dépend la sécurité des patients doivent être munis d'un moyen permettant de déterminer l'état de cette source.

3. Les dispositifs raccordés à une source d'énergie externe dont dépend la sécurité des patients doivent comporter un système d'alarme signalant toute défaillance de cette source.

4. Les dispositifs destinés à surveiller un ou plusieurs paramètres d'un patient doivent être munis de systèmes d'alarme appropriés permettant de prévenir l'utilisateur des situations pouvant entraîner la mort du patient ou une dégradation grave de son état de santé.

5. Les dispositifs doivent être conçus et fabriqués de façon à réduire à un minimum les risques de création de champs électromagnétiques susceptibles d'affecter le fonctionnement d'autres dispositifs ou équipements placés dans l'environnement habituel.

6. Les dispositifs doivent être conçus et fabriqués de telle façon à fournir un niveau approprié d'immunité intrinsèque à une détérioration électromagnétique pour leur permettre d'agir comme prévu

7. Protection contre les risques électriques

Les dispositifs doivent être conçus et fabriqués de façon à éviter autant que possible les risques de chocs électriques accidentels dans des conditions normales d'utilisation et en condition de premier défaut, lorsque les dispositifs sont correctement installés et entretenus.

- **Protection contre les risques mécaniques**

1. Les dispositifs doivent être conçus et fabriqués de façon à protéger le patient contre les risques mécaniques liés, par exemple, à la résistance, à la stabilité et aux pièces mobiles.

2. Les dispositifs doivent être conçus et fabriqués de façon que les risques résultant des vibrations produites par les dispositifs soient réduits au niveau le plus bas possible, compte tenu du progrès technique et des moyens disponibles pour réduire les vibrations, notamment à la source, sauf si les vibrations font partie des performances prévues.

3. Les dispositifs doivent être conçus et fabriqués de façon que les risques résultant des émissions sonores soient réduits au niveau le plus bas possible, compte tenu du progrès technique et des moyens disponibles pour réduire le bruit, notamment à la source, sauf si les émissions sonores font partie des performances prévues.

4. Les terminaux et les dispositifs de connexion à des sources d'énergie électrique, gazeuse, hydraulique ou pneumatique qui doivent être manipulés par l'utilisateur doivent être conçus et fabriqués de façon à réduire au minimum tout risque possible.

5. Les parties accessibles des dispositifs (à l'exclusion des parties ou des zones destinées à fournir de la chaleur ou à atteindre des températures données) et leur environnement ne doivent pas atteindre des températures susceptibles de présenter un danger dans des conditions normales d'utilisation.

- **Protection contre les risques que peut présenter pour le patient la fourniture d'énergie ou l'administration de substances**

1. Les dispositifs destinés à fournir de l'énergie ou à administrer des substances au patient doivent être conçus et fabriqués de façon que le débit puisse être réglé et maintenu avec une précision suffisante pour garantir la sécurité du patient et de l'utilisateur.

2. Les dispositifs doivent être dotés de moyens permettant d'empêcher et/ ou de signaler toute anomalie du débit susceptible de présenter un danger. Les dispositifs doivent être munis de systèmes appropriés permettant d'éviter, autant que possible, le dégagement accidentel à des niveaux dangereux d'énergie provenant d'une source d'énergie et/ou des substances.

3. La fonction des commandes et des indicateurs doit être clairement indiquée sur les dispositifs. Lorsqu'un dispositif porte des instructions nécessaires à son fonctionnement ou indique des paramètres de fonctionnement ou de réglage à l'aide d'un système de visualisation, ces informations doivent pouvoir être comprises par l'utilisateur et, le cas échéant, par le patient.

- **Protections contre les risques que peuvent présenter pour le patient les dispositifs destinés à des autodiagnostic ou à de l'auto-administration**

1. De tels dispositifs doivent être conçus et fabriqués de manière à avoir des performances en rapport avec leur destination compte tenu des aptitudes et des moyens dont disposent les utilisateurs ainsi que des variations auxquelles on peut raisonnablement s'attendre dans la technique et l'environnement des utilisateurs. Les informations et les instructions fournies par le fabricant doivent être faciles à comprendre et à appliquer par l'utilisateur.

2. Ces dispositifs doivent être conçus et fabriqués de manière à réduire autant que possible le risque d'erreurs de la part des utilisateurs dans la manipulation du dispositif et dans l'interprétation des résultats.

3. Ces dispositifs doivent, dans les limites du raisonnable, comprendre un contrôle par l'utilisateur, c'est-à-dire une procédure lui permettant de vérifier, au moment de l'emploi, que le produit va fonctionner comme prévu.

- **Informations fournies par le fabricant.**

1. Chaque dispositif doit être fourni à l'utilisateur avec les informations nécessaires à l'identification du fabricant, l'utilisation en toute sécurité du dispositif, et pour s'assurer de la performance prévue, en

tenant compte de leur entraînement et de leurs connaissances. Ces informations doivent être facilement comprises.

- **Evaluation de la performance, comprenant, le cas échéant, l'évaluation clinique**

1. Toutes les données générées pour soutenir l'évaluation de la performance doivent être obtenus conformément aux exigences pertinentes applicables dans chaque juridictions

2. Des investigations cliniques sur les sujets humains doivent être effectués conformément à la l'esprit de la déclaration d'Helsinki. Cela inclue toutes les étapes d'investigation clinique de la première considération du besoin et la justification de l'étude, à la publication des résultats. Par ailleurs, certains pays peuvent avoir des exigences réglementaires spécifiques de revue du protocole avant étude ou de consentement.

ANNEXE 2 :

Essential Principles Checklist

GHTF/SG1/N063 :2011

« Summary Technical Documentation for Demonstrating Conformity to the Essential Principles of Safety and Performance of IVD Medical Devices (STED) »



Essential Principles Checklist

Identity of IVD medical device:

Essential Principle	Applicable to the device?	Method Used to Demonstrate Conformity	Method Reference	Reference to Supporting Controlled Documents
General Requirements				
5.1 Medical devices should be designed and manufactured in such a way that, when used under the conditions and for the purposes intended and, where applicable, by virtue of the technical knowledge, experience, education or training of intended users, they will not compromise the clinical condition or the safety of patients, or the safety and health of users or, where applicable, other persons, provided that any risks which may be associated with their use constitute acceptable risks when weighed against the benefits to the patient and are compatible with a high level of protection of health and safety.				

Essential Principle	Applicable to the device?	Method Used to Demonstrate Conformity	Method Reference	Reference to Supporting Controlled Documents
General Requirements				
<p>5.2 Medical devices should be designed and manufactured in such a way that, when used under the conditions and for the purposes intended and, where applicable, by virtue of the technical knowledge, experience, education or training of intended users, they will not compromise the clinical condition or the safety of patients, or the safety and health of users or, where applicable, other persons, provided that any risks which may be associated with their use constitute acceptable risks when weighed against the benefits to the patient and are compatible with a high level of protection of health and safety.</p>				
<p>5.3 The solutions adopted by the manufacturer for the design and manufacture of the devices should conform to safety principles, taking account of the generally acknowledged state of the art. When risk reduction is required, the manufacturer should control the risk(s) so that the residual risk(s) associated with each hazard is judged acceptable. The manufacturer should apply the following principles in the priority order listed:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ identify known or foreseeable hazards and estimate the associated risks arising from the intended use and foreseeable misuse, ▪ eliminate risks as far as reasonably practicable through inherently safe design and manufacture, ▪ reduce as far as is reasonably practicable the remaining risks by taking adequate protection measures, including alarms, ▪ inform users of any residual risks. 				
<p>5.4 Devices should achieve the performance intended by the manufacturer and be designed, manufactured and packaged in such a way that they are suitable for one or more of the functions within the scope of the definition of a medical device applicable in each jurisdiction.</p>				

<p>5.5 The characteristics and performances referred to in Clauses 5.1, 5.2 and 5.3 should not be adversely affected to such a degree that the health or safety of the patient or the user and, where applicable, of other persons are compromised during the lifetime of the device, as indicated by the manufacturer, when the device is subjected to the stresses which can occur during normal conditions of use and has been properly maintained in accordance with the manufacturer's instructions.</p>				
<p>5.6 The devices should be designed, manufactured and packed in such a way that their characteristics and performances during their intended use will not be adversely affected under transport and storage conditions (for example, fluctuations of temperature and humidity) taking account of the instructions and information provided by the manufacturer.</p>				
<p>5.7 The benefits must be determined to outweigh any undesirable side effects for the performances intended.</p>				
<p>Design and Manufacturing Requirements</p>				
<p>5.8 Chemical, physical and biological properties</p>				
<p>5.7.1 The devices should be designed and manufactured in such a way as to ensure the characteristics and performance referred to in Clauses 5.1 to 5.6 of the 'General Requirements'. Particular attention should be paid to:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ the choice of materials used, particularly as regards toxicity and, where appropriate, flammability, ▪ the compatibility between the materials used and biological tissues, cells, body fluids, and specimens, taking account of the intended purpose of the device, ▪ the choice of materials used should reflect, where appropriate, matters such as hardness, wear and fatigue strength. 				
<p>5.7.2 The devices should be designed, manufactured and packed in such a way as to minimize the risk posed by contaminants and residues to the persons involved in the transport, storage and use of the devices and to patients, taking account of the intended purpose of the product. Particular attention should be paid to tissues exposed and to the duration and frequency of exposure.</p>				
<p>5.7.3 ----- etc. -----</p>				
<p>5.7.4 ----- etc. -----</p>				

ANNEXE 4 :

Contenu de l'étiquette et de la notice d'utilisation

Traduction du GHTF/SG1/N70 :2011
« Label and Instructions for Use for Medical Devices »

➤ **Etiquette** : L'étiquette devrait contenir les informations suivantes :

- a) Le nom ou nom commercial du DMDIV ;
- b) Lorsque cela n'est pas évident, les indications strictement nécessaires à un utilisateur pour identifier le DMDIV et son utilisation, par exemple, «VIH-1/VIH-2 Antibody Test» ou «lecteur de glycémie» ou «Analyseur des gaz du sang » ;
- c) Le numéro de catalogue du DMDIV ;
- d) Le nom et l'adresse du fabricant dans un format qui est reconnaissable et permettant à la localisation du fabricant d'être établie ;
- e) Pour des DMDIV importés, le nom et l'adresse postale du mandataire, de l'importateur ou du distributeur établi dans le pays importateur. Cette information peut être ajoutée par le mandataire, l'importateur ou le distributeur agréé dans le pays d'importation, plutôt que d'être fournie par le fabricant, auquel cas, l'étiquette supplémentaire ne doit pas occulter l'une des étiquettes du fabricant ;
- f) Une indication que le dispositif est destiné à un usage de Diagnostic *In Vitro* ;
- g) Le code ou numéro du lot, ou le numéro de série du DMDIV précédé par le mot « LOT » ou « NUMERO DE SERIE » ou un symbole équivalent, le cas échéant, afin de permettre les mesures de post-commercialisation telles que la nécessité de tracer ou de rappeler un DMDIV. Cependant, pour les accessoires, ces numéros peuvent être remplacés par un numéro de contrôle et pour les logiciels, par un numéro de version ;
- h) Une indication sans équivoque de la date jusqu'à laquelle le DMDIV peut être utilisé en toute sécurité, exprimée au moins en année et en mois (par exemple sur les réactifs et produits consommables), lorsque cela est pertinent ;
- i) Pour les instruments, où il n'y a aucune indication de la date jusqu'à laquelle ils peuvent être utilisés en toute sécurité : l'année de fabrication. Cette année de fabrication peut être incluse en tant que partie du numéro de lot ou du numéro de série, à condition que la date soit clairement identifiable ;
- j) Le cas échéant, une indication de la quantité nette du contenu, exprimée en termes de poids ou de volume, d'un comptage numérique, ou de toute combinaison de ceux-ci ou d'autres termes qui reflètent fidèlement le contenu de l'emballage ;
- k) Une indication des conditions particulières de stockage et/ou des conditions de manipulation qui s'appliquent ;
- l) Si le DMDIV est fourni en tant que dispositif stérile, une indication de son état stérile et, le cas échéant, de la méthode de stérilisation ;
- m) Les avertissements ou précautions à prendre qui nécessitent d'être portés à l'attention immédiate de l'utilisateur professionnel, du profane ou de toute autre personne (ex : «ATTENTION - LASER», ou «CONTIENT DES MATIERES POTENTIELLEMENT INFECTIEUSES»). Cette information peut être minimale dans les cas où des informations plus détaillées apparaissent dans les instructions d'utilisation ;
- n) Le cas échéant, si le DMDIV est prévu à usage unique et qu'il ya un risque potentiel de réutilisation, (ex : tubes de prélèvement sanguin), une indication de ce fait ;

- o) Si le DMDIV est prévu uniquement pour l'évaluation des performances avant la commercialisation, une indication de ce fait ;
Remarque: Dans cette situation, une partie du contenu de l'étiquette listé ci-dessus peut ne pas s'appliquer.
- p) Si le DMDIV est prévu pour les recherches ou utilisations non-cliniques, à des fins d'enseignement ou de test uniquement, une indication de ce fait. Cette indication peut être ajoutée par le mandataire, importateur ou distributeur agréé dans le pays d'importation, plutôt que d'être fourni par le fabricant ;
Remarque: Dans cette situation, une partie du contenu de l'étiquette listé ci-dessus peut ne pas s'appliquer.
- q) Si le DMDIV est prévu pour être utilisé à des fins de présentation ou de démonstration seulement, une indication de ce fait. Cette indication peut être ajoutée par le mandataire, importateur ou distributeur agréé dans le pays d'importation, plutôt que d'être fourni par le fabricant ;
Remarque: Dans cette situation, une partie du contenu de l'étiquette listé ci-dessus peut ne pas s'appliquer.
- r) Les kits de DMDIV comprennent des réactifs individuels et des articles qui peuvent être mis à disposition en tant qu'entités séparées des DMDIV. Dans cette situation, ces DMDIV devraient se conformer au contenu de l'étiquette développée dans cette section.

Pour de plus amples indications sur les éléments d'étiquettes intérieurs et extérieurs de l'emballage, le « *Final Document* » préconise de se référer à la norme **ISO 18113**.

Ces informations peuvent apparaître sur le dispositif lui-même ou sur l'emballage de chaque unité ou sur l'emballage d'un dispositif multiple.

➤ Notice d'utilisation : le mode d'emploi devrait, quant à lui, contenir les mentions suivantes :

- a) Le nom ou le nom commercial du DMDIV ;
- b) L'utilisation prévue / but du DMDIV (de nouvelles orientations sur les éléments qui, le cas échéant, devraient être inclus dans la mention *utilisation prévue / but* sont fournies dans le document STED) :
 - ce qui est détecté ;
 - sa fonction (ex : dépistage, surveillance, diagnostic ou aide au diagnostic) ;
 - le trouble spécifique, les conditions ou les facteurs de risque qu'il est destiné à détecter, définir ou différencier ;
 - s'il est automatisé ou non ;
 - s'il est de nature qualitative ou quantitative ;
 - le type d'échantillon(s) souhaité(s) (ex : sérum, plasma, sang total, biopsie tissulaire, urine),
 - la population testée ;
- c) Une indication pour un usage *in vitro* ;
- d) L'utilisateur prévu, le cas échéant (ex : utilisateur non initié) ;
- e) Le principe du test ;
- f) Une description des réactifs, calibrants et contrôles ainsi que toute restriction à leur utilisation (ex : adapté à un instrument dédié uniquement) ;
Remarque: les kits de DMDIV comprennent des réactifs individuels et des articles qui peuvent être mis à la disposition en tant qu'entités séparées des DMDIV. Dans cette situation, le cas échéant, ces DMDIV doivent se conformer au mode d'emploi développé dans cette section.
- g) Une liste des matériaux fournis et une liste des matériaux spéciaux nécessaires mais non fournis ;

- h) Pour les DMDIV destinés à être utilisés conjointement avec d'autres dispositifs médicaux, y compris des DMDIV, et/ou des équipements à usage général :
 - les informations identifiant de tels dispositifs ou équipements, afin d'obtenir une combinaison sûre, et / ou
 - les informations sur les restrictions connues à des combinaisons de DMDIV ;
- i) Une indication de conditions particulières de stockage (ex : la température, lumière, humidité, etc) et / ou de manipulation qui s'appliquent ;
- j) La stabilité en cours d'utilisation, laquelle peut comprendre, les conditions de stockage et la durée de vie suivant la première ouverture de l'emballage primaire, ainsi que les conditions de stockage et de stabilité des solutions de travail, lorsque cela est pertinent ;
- k) Si le DMDIV est fourni en tant que dispositif stérile, des instructions dans le cas où l'emballage stérile aurait été endommagé avant l'utilisation ;
- l) Les informations qui permettent à l'utilisateur d'être informé de toutes les mises en garde, les précautions, les mesures à prendre et les limites d'utilisation relatives aux DMDIV. Ces informations doivent couvrir, le cas échéant :
 - Les mises en garde, les précautions et/ou mesures à prendre en cas de dysfonctionnement du DMDIV ou si sa dégradation, comme suggérée par des changements dans son apparence, peut affecter la performance;
 - Les mises en garde, les précautions et/ou mesures à prendre en ce qui concerne l'exposition aux influences externes raisonnablement prévisibles ou aux conditions environnementales, telles que les champs magnétiques, les effets électriques et électromagnétiques extérieurs, les décharges électrostatiques, les radiations associées à des procédures diagnostiques ou thérapeutiques, la pression, l'humidité, ou la température ;
 - Les mises en garde, les précautions et/ou mesures à prendre concernant les risques d'interférence liés à la présence raisonnablement prévisible du dispositif pendant les investigations diagnostiques spécifiques, les évaluations, le traitement ou l'utilisation thérapeutique (ex : les interférences électromagnétiques émises par le dispositif affectant d'autres équipements) ;
 - Les précautions liées aux matériaux incorporés dans les DMDIV qui sont cancérigènes, mutagènes ou toxiques, ou qui pourraient entraîner une réaction de sensibilisation ou une réaction allergique ;
- m) Toutes les mises en garde et/ou précautions liées à des matériaux potentiellement infectieux inclus dans le DMDIV ;
- n) Le cas échéant, les exigences pour les installations spéciales (ex : salle blanche) ou une formation spéciale (ex : radioprotection), ou des qualifications particulières de l'utilisateur du dispositif ;
- o) Les conditions régissant la collecte, la manipulation et la préparation de l'échantillon.
- p) Les détails de tout traitement ou manipulation préparatoire du DMDIV avant qu'il ne soit prêt à l'emploi (ex : la reconstitution, l'étalonnage, etc.) ;
- q) Les informations nécessaires pour vérifier si le DMDIV est correctement installé et prêt à réaliser le test de façon sécuritaire et comme prévu par le fabricant, ainsi que, le cas échéant :
 - les détails de la nature et de la fréquence de l'entretien préventif et régulier (y compris le nettoyage et la désinfection) ;
 - l'identification de tous les composants consommables et la façon de les remplacer ;
 - les informations sur tout étalonnage nécessaire pour assurer que le DMDIV fonctionne correctement et en toute sécurité au cours de sa durée de vie prévue ;
 - Les méthodes d'atténuation des risques rencontrés par les personnes impliquées dans l'installation, la calibration ou l'entretien des DMDIV ;
- r) Le cas échéant, des recommandations pour les procédures de contrôle de la qualité ;

- s) La traçabilité métrologique des valeurs attribuées aux calibrants et la justesse des contrôles, incluant l'identification des matériaux de référence applicables et/ou des procédures de mesure de référence d'ordre supérieur.
- t) La procédure de dosage incluant les calculs et l'interprétation des résultats et le cas échéant si des tests de confirmation doivent être envisagés.
- u) les caractéristiques de performances analytiques, comme la sensibilité, la spécificité et la précision (qui est une combinaison de justesse et fidélité).
- v) Le cas échéant, les caractéristiques de performances cliniques, comme la sensibilité diagnostique et la spécificité diagnostique.
- w) Le cas échéant, les intervalles de référence.
- x) Les Informations sur les substances interférentes ou limitations (ex : une preuve visuelle de l'hyperlipidémie ou d'hémolyse, l'âge de l'échantillon) qui peuvent affecter la performance du dosage.
- y) Les mises en garde ou précautions à prendre relatives à l'élimination du dispositif, de ses accessoires, et des consommables utilisés en même temps, s'il y en a. Ces informations doivent couvrir, le cas échéant:
 - Les risques d'infection microbienne (ex : consommables contaminés avec des substances potentiellement infectieuses, d'origine humaine);
 - Les risques pour l'environnement (ex : piles ou matériaux émettant des niveaux potentiellement dangereux de radiation);
 - Les dangers physiques (ex : explosion).
- z) Pour les DMDIV destinés à être utilisés par des personnes non initiées, les circonstances où l'utilisateur doit consulter un professionnel de santé.
- aa) Le cas échéant, une bibliographie.
- ab) Le nom et l'adresse du fabricant dans un format qui est reconnaissable et qui permet d'établir la localisation du fabricant, avec un numéro de téléphone et/ou numéro de fax et/ou adresse du site Web permettant d'obtenir une assistance technique.
- ac) La date de publication ou dernière révision de la notice d'utilisation et, le cas échéant, un numéro d'identification.

ANNEXE 5 :

Exigences de la Directive 98/79/CE quant à l'étiquetage et la notice d'utilisation

- « **L'étiquetage** doit comporter les indications suivantes qui, le cas échéant, peuvent prendre la forme de symboles :
- a) le nom ou la raison sociale et l'adresse du fabricant. Pour les dispositifs importés dans la Communauté pour y être distribués, l'étiquetage, le conditionnement extérieur ou la notice d'utilisation contiennent en outre le nom et l'adresse du mandataire du fabricant;
 - b) les indications strictement nécessaires à l'utilisateur pour identifier sans équivoque le dispositif et le contenu de l'emballage;
 - c) le cas échéant, la mention «STÉRILE» ou une mention indiquant tout état microbiologique ou état de propreté spécial;
 - d) le code du lot, précédé de la mention «LOT», ou le numéro de série;
 - e) si nécessaire, la date jusqu'à laquelle le dispositif ou un de ses éléments peut être utilisé en toute sécurité, sans dégradation de performances, exprimée dans cet ordre par l'année, le mois, et, le cas échéant, le jour;
 - f) s'il s'agit d'un dispositif destiné à l'évaluation des performances, la mention «réservé à l'évaluation des performances»;
 - g) le cas échéant, une mention indiquant l'usage in vitro du dispositif;
 - h) les conditions particulières de stockage et/ou de manutention;
 - i) le cas échéant, toute instruction particulière d'utilisation;
 - j) les mises en garde appropriées et/ou les précautions à prendre;
 - k) si le dispositif est destiné à l'autodiagnostic, cette information doit être indiquée clairement.

Si la destination du dispositif n'est pas évidente pour l'utilisateur, le fabricant doit la mentionner clairement dans la notice d'utilisation et, le cas échéant, sur l'étiquette.

Dans la mesure où cela est raisonnablement possible, les dispositifs et les composants séparés doivent être identifiés, le cas échéant en termes de lots, de façon à permettre toute action appropriée destinée à détecter un risque potentiel lié aux dispositifs et aux composants détachables. »

- « **La notice d'utilisation** doit comprendre, le cas échéant, les indications suivantes :
- a) les mêmes indications que pour l'étiquetage, à l'exception de celles figurant aux points d) et e);
 - b) la composition du produit réactif avec la nature et la quantité ou la concentration du ou des ingrédient(s) actif(s) du (des) réactif(s) ou de l'ensemble ainsi que la mention, le cas échéant, que le dispositif contient d'autres ingrédients pouvant influencer la mesure;
 - c) les conditions de stockage et la durée de vie à partir de la première ouverture de l'emballage primaire, ainsi que les conditions de stockage et la stabilité des réactifs de travail;
 - d) les performances visées au point 3 de la partie A des Exigences Essentielles (sensibilité analytique, sensibilité diagnostique, spécificité analytique, spécificité diagnostique, exactitude, répétabilité, reproductibilité, interférences, limites de détection, traçabilité des valeurs attribuées aux matériaux d'étalonnage et/ou de contrôle)

- e) l'indication de tout matériel particulier requis, y compris les informations nécessaires à l'identification de ce matériel en vue d'une utilisation correcte;
- f) le type d'échantillon à utiliser, toute condition particulière relative à la collecte, au prétraitement et, le cas échéant, aux conditions de stockage et les instructions relatives à la préparation du patient;
- g) une description détaillée de la procédure d'utilisation à suivre;
- h) la procédure de mesure à suivre avec le dispositif, y compris le cas échéant:
 - le principe de la méthode,
 - les caractéristiques de performance analytique (par exemple sensibilité, spécificité, précision, répétabilité, reproductibilité, limites de détection et plage de mesure, y compris les informations nécessaires pour la maîtrise des interférences pertinentes connues), les limites de la méthode et des informations sur l'utilisation des procédures de mesure et matériaux de référence à la disposition de l'utilisateur,
 - des renseignements sur toute autre procédure ou manipulation nécessaire avant d'utiliser le dispositif (par exemple, reconstitution, incubation, dilution, contrôle des instruments, etc.),
 - l'indication de toute formation spécifique nécessaire;
- i) la méthode mathématique servant de base au calcul du résultat analytique;
- j) les mesures à prendre en cas de modification de la performance analytique du dispositif;
- k) les informations nécessaires à l'utilisateur sur:
 - le contrôle de qualité interne, y compris les méthodes de validation,
 - la traçabilité d'étalonnage du dispositif;
- l) les intervalles de référence pour les quantités à déterminer, y compris une indication de la population de référence considérée;
- m) si le dispositif doit être utilisé en combinaison ou être installé avec d'autres dispositifs ou équipements médicaux ou raccordé à ceux-ci pour fonctionner conformément à sa destination, des indications suffisantes sur ses caractéristiques pour identifier les dispositifs ou équipements corrects qui doivent être utilisés afin d'obtenir une combinaison sûre et adéquate;
- n) toutes les informations nécessaires pour vérifier si le dispositif est bien installé et peut fonctionner correctement et en toute sécurité, ainsi que les indications concernant la nature et la fréquence des opérations d'entretien et d'étalonnage nécessaires pour assurer en permanence le bon fonctionnement et la sécurité du dispositif; des informations sur l'élimination sûre des déchets;
- o) les indications concernant tout traitement ou toute manipulation supplémentaire nécessaire avant que le dispositif puisse être utilisé (par exemple, stérilisation, assemblage final, etc.);
- p) les instructions nécessaires en cas d'endommagement de l'emballage protecteur et, le cas échéant, l'indication des méthodes appropriées de re-stérilisation ou de décontamination;
- q) si le dispositif est destiné à être réutilisé, les informations relatives aux procédés appropriés pour pouvoir le réutiliser, y compris le nettoyage, la désinfection, le conditionnement et la re-stérilisation ou la décontamination ainsi que toute restriction sur le nombre possible de réutilisations;
- r) les précautions à prendre en ce qui concerne l'exposition, dans des conditions d'environnement raisonnablement prévisibles, à des champs magnétiques, à des influences électriques externes, à des décharges électrostatiques, à la pression ou à des variations de pression, à l'accélération, à des sources thermiques d'ignition, etc.;
- s) les précautions à prendre contre tout risque spécial ou inhabituel lié à l'utilisation ou à l'élimination du dispositif, y compris les mesures spéciales de protection; lorsque le dispositif contient des substances d'origine humaine ou animale, l'attention sera attirée sur leur nature infectieuse potentielle;

- t) les spécifications applicables aux dispositifs destinés à des autodiagnostic :
 - les résultats doivent être exprimés et présentés de telle manière qu'ils puissent être compris aisément par un profane; les informations doivent comporter des conseils aux utilisateurs sur les mesures à prendre (en cas de résultat positif, négatif ou indéterminé) et mentionner la possibilité de résultats faussement positifs ou négatifs,
 - certaines informations peuvent être omises à condition que les autres informations fournies par le fabricant soient suffisantes pour permettre à l'utilisateur de se servir du dispositif et de comprendre le ou les résultat(s) obtenu(s),
 - l'information fournie doit comporter une mention précisant que l'utilisateur ne doit pas prendre de décision médicale importante sans consulter d'abord son médecin traitant,
 - les informations doivent également préciser que, lorsqu'un dispositif destiné à des autodiagnostic est utilisé à des fins de contrôle d'une maladie existante, le patient ne doit adapter le traitement que s'il a reçu la formation nécessaire à cette fin;
- u) la date de la publication ou de la révision la plus récente de la notice d'utilisation. »

ANNEXE 6 :

21 CFR part 809 : **In Vitro Diagnostic Products For Human Use**

Le 10/09/2012 :

(<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=809>)

TITLE 21--FOOD AND DRUGS
CHAPTER I--FOOD AND DRUG ADMINISTRATION
DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
SUBCHAPTER H--MEDICAL DEVICES
PART 809 **IN VITRO DIAGNOSTIC PRODUCTS FOR
HUMAN USE**

Subpart A--General Provisions

§ 809.3 - Definitions.

§ 809.4 - Confidentiality of submitted information.

Subpart B--Labeling

§ 809.10 - Labeling for in vitro diagnostic products.

§ 809.11 - Exceptions or alternatives to labeling requirements for in vitro diagnostic products for human use held by the Strategic National Stockpile.

Subpart C--Requirements for Manufacturers and Producers

§ 809.20 - General requirements for manufacturers and producers of in vitro diagnostic products.

§ 809.30 - Restrictions on the sale, distribution and use of analyte specific reagents.

§ 809.40 - Restrictions on the sale, distribution, and use of OTC test sample collection systems for drugs of abuse testing.

ANNEXE 7 :

21 CFR part 820 : **Good Manufacturing Practices**

Le 10/09/2012 :

(<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm>)

TITLE 21--FOOD AND DRUGS
CHAPTER I--FOOD AND DRUG ADMINISTRATION
DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
SUBCHAPTER H--MEDICAL DEVICES

PART 820 QUALITY SYSTEM REGULATION

Subpart A--General Provisions

- [§ 820.1](#) - Scope.
- [§ 820.3](#) - Definitions.
- [§ 820.5](#) - Quality system.

Subpart B--Quality System Requirements

- [§ 820.20](#) - Management responsibility.
- [§ 820.22](#) - Quality audit.
- [§ 820.25](#) - Personnel.

Subpart C--Design Controls

- [§ 820.30](#) - Design controls.

Subpart D--Document Controls

- [§ 820.40](#) - Document controls.

Subpart E--Purchasing Controls

- [§ 820.50](#) - Purchasing controls.

Subpart F--Identification and Traceability

- [§ 820.60](#) - Identification.
- [§ 820.65](#) - Traceability.

Subpart G--Production and Process Controls

- [§ 820.70](#) - Production and process controls.
- [§ 820.72](#) - Inspection, measuring, and test equipment.
- [§ 820.75](#) - Process validation.

Subpart H--Acceptance Activities

- [§ 820.80](#) - Receiving, in-process, and finished device acceptance.
- [§ 820.86](#) - Acceptance status.

Subpart I--Nonconforming Product

- [§ 820.90](#) - Nonconforming product.

Subpart J--Corrective and Preventive Action

- [§ 820.100](#) - Corrective and preventive action.

Subpart K--Labeling and Packaging Control

- [§ 820.120](#) - Device labeling.
- [§ 820.130](#) - Device packaging.

Subpart L--Handling, Storage, Distribution, and Installation

- [§ 820.140](#) - Handling.
- [§ 820.150](#) - Storage.
- [§ 820.160](#) - Distribution.
- [§ 820.170](#) - Installation.

Subpart M--Records

- [§ 820.180](#) - General requirements.
- [§ 820.181](#) - Device master record.
- [§ 820.184](#) - Device history record.
- [§ 820.186](#) - Quality system record.
- [§ 820.198](#) - Complaint files.

Subpart N--Servicing

- [§ 820.200](#) - Servicing.

Subpart O--Statistical Techniques

- [§ 820.250](#) - Statistical techniques.

ANNEXE 8 :

Tableau d'aide aux fabricants souhaitant utiliser le format STED pour une soumission 510(k)

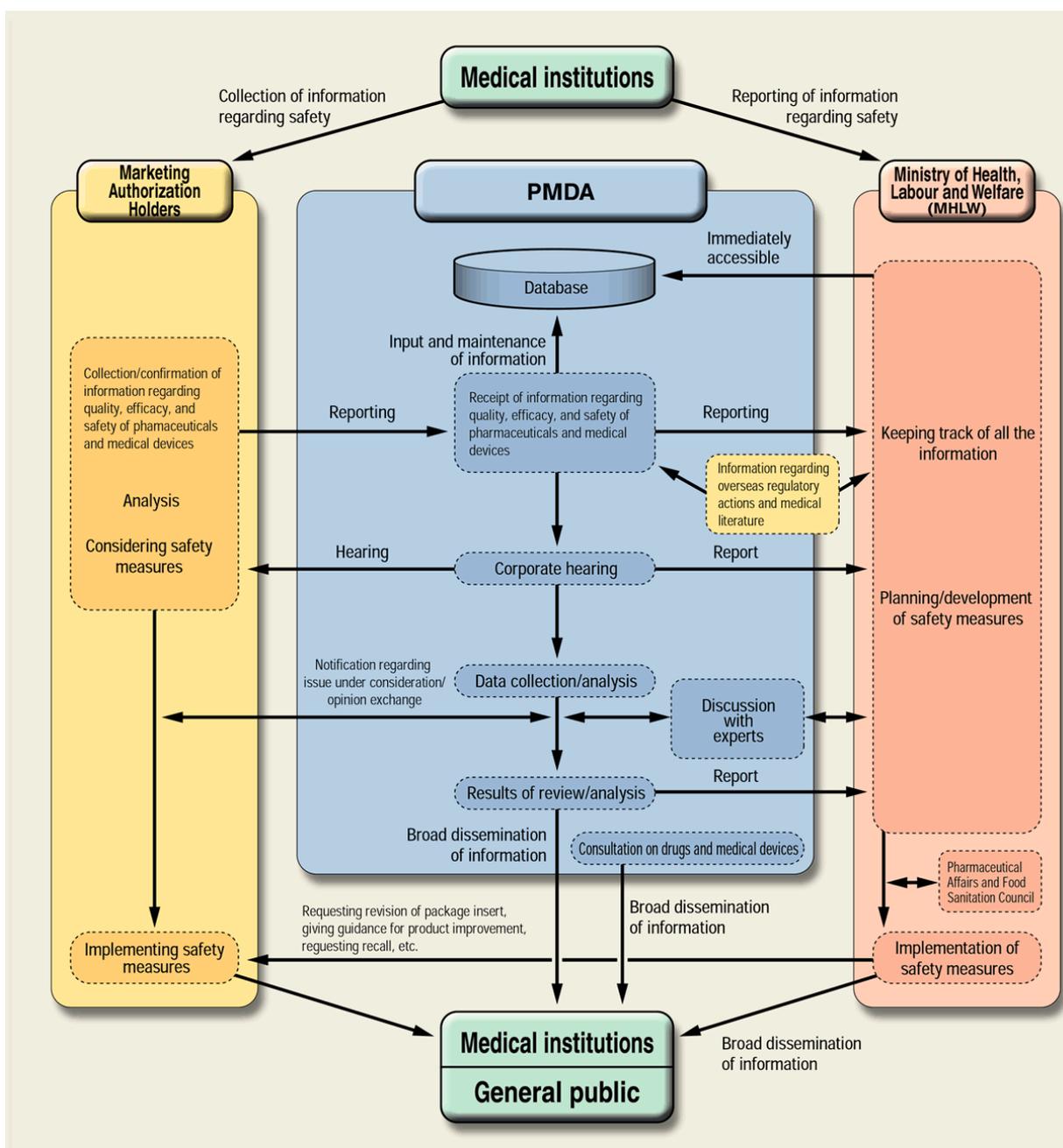
Le 10/09/2012 : Guide FDA : « Format for Traditional and Abbreviated 510(k) »

510(k) Section described in this document	Corresponding STED 510(k) section
Section 1: MDUFMA Cover Sheet	same
Section 2: CDRH Premarket Review Submission Cover Sheet	same
Section 3: 510(k) Cover Letter	Executive summary
Section 4: Indications for Use Statement	same
Section 5: 510(k) Summary or 510(k) Statement	same
Section 6: Truthful and Accuracy Statement	same
Section 7: Class III Summary and Certification	same
Section 8: Financial Certification or Disclosure Statement	same
Section 9: Declarations of Conformity and Summary Reports	Not applicable
Section 10: Executive Summary	Executive summary
Section 11: Device Description	Device Description
Section 12: Substantial Equivalence Discussion	Essential principles and evidence of conformity
Section 13: Proposed Labeling	same
Section 14: Sterilization/Shelf Life	Essential principles and evidence of conformity
Section 15: Biocompatibility	Essential principles and evidence of conformity
Section 16: Software	Essential principles and evidence of conformity
Section 17: Electromagnetic	Essential principles and evidence of
Section 18: Performance Testing – Bench	Essential principles and evidence of conformity
Section 19: Performance Testing – Animal	Essential principles and evidence of conformity
Section 20: Performance Testing – Clinical	Essential principles and evidence of conformity
Not applicable	Risk Analysis
Not applicable	Manufacturing

ANNEXE 9 :

Schéma explicatif sur la sécurité post-commercialisation au Japon

Le 10/09/2012 : http://www.pmda.go.jp/english/service/outline_p.html



ANNEXE 10 :

Exigences en matière de sécurité et d'efficacité des instruments médicaux au Canada

Règlement sur les instruments médicaux (à jour au 27 juin 2012)

EXIGENCES EN MATIÈRE DE SÛRETÉ ET D'EFFICACITÉ

10. L'instrument médical doit être conçu et fabriqué de façon qu'il soit sécuritaire. À cette fin, le fabricant doit, entre autres, prendre des mesures raisonnables pour :

- a) identifier les risques inhérents à l'instrument;
- b) éliminer ces risques, si cela est possible;
- c) lorsque les risques ne peuvent être éliminés :
 - (i) les réduire dans la mesure du possible,
 - (ii) prévoir les mesures de protection indiquées contre ces risques, notamment des dispositifs d'alarme,
 - (iii) fournir avec l'instrument des renseignements concernant les risques résiduels;
- d) réduire au minimum les risques découlant d'une défaillance éventuelle de l'instrument au cours de sa durée de vie utile projetée.

11. L'instrument médical ne doit pas compromettre la santé ou la sûreté des patients, utilisateurs ou autres personnes, lorsqu'il sert aux états pathologiques, fins ou utilisations pour lesquels il est fabriqué, vendu ou présenté, sauf dans la mesure où ses effets nocifs possibles constituent un risque acceptable au regard des avantages pour les patients et compatible avec un niveau élevé de protection de la santé et de la sûreté.

12. L'instrument médical doit fournir le rendement prévu par le fabricant et être efficace à l'égard des états pathologiques, fins et utilisations pour lesquels il est fabriqué, vendu ou présenté.

13. Au cours de la durée de vie utile projetée de l'instrument médical et dans des conditions d'utilisation normales, ses caractéristiques et son rendement ne doivent pas se dégrader au point de compromettre la santé ou la sûreté des patients, utilisateurs ou autres personnes.

14. Compte tenu des instructions et des renseignements fournis par le fabricant à cet égard, le transport et les conditions d'entreposage de l'instrument médical ne doivent pas nuire à son rendement ni à ses caractéristiques.

15. Des mesures raisonnables doivent être prises pour que les matériaux de fabrication de l'instrument médical soient compatibles avec tout autre matériau avec lequel ils interagissent ou avec lequel ils pourraient entrer en contact dans des conditions d'utilisation normales. Les matériaux ne doivent présenter aucun risque indu pour les patients, utilisateurs ou autres personnes.

16. L'instrument médical doit être conçu, fabriqué et emballé de façon à réduire au minimum les risques pour les patients, utilisateurs ou autres personnes que présentent des dangers raisonnablement prévisibles, notamment :

- a) l'inflammabilité ou les explosions;
- b) la présence de contaminants ou de résidus chimiques ou microbiens;
- c) les rayonnements;
- d) les dangers de nature électrique, mécanique ou thermique;
- e) les fuites ou les infiltrations de liquides.

17. L'instrument médical destiné à être vendu à l'état stérile doit être fabriqué et stérilisé dans des conditions contrôlées appropriées, la méthode de stérilisation devant être validée.

18. L'instrument médical faisant partie d'un système doit être compatible avec les autres composants ou parties du système avec lesquels il interagit et ne doit pas nuire au rendement de celui-ci.

19. L'instrument médical de mesure doit être conçu de façon que les mesures soient conformes aux limites de tolérance indiquées pour les états pathologiques, fins et utilisations pour lesquels il est fabriqué, vendu ou présenté.

20. L'instrument médical qui est un logiciel ou qui en contient un doit être conçu de façon à fournir le rendement prévu par le fabricant, le rendement du logiciel devant être validé.

ANNEXE 11 :

Format de la table des matières des demandes pré-commercialisation d'homologation et des demandes de modification de l'homologation d'instrument diagnostique in vitro (IDIV) de classe III

Ébauche de la ligne directrice : « Préparation de demandes précommercialisation d'homologation et de demandes de modification de l'homologation d'instruments diagnostiques in vitro de classes III et IV fondées sur la Summary Technical Documentation (STED) »

Le 10/09/2012 :

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/consultation/md-im/md_gd_data_im_ld_donnees_ciii_civ_ivdd_sted-fra.pdf

Section/ sous-titre	Titre principal Exigences relatives à la demande	Endroit dans la demande		
		Onglet ou section	Pages	Volume
Module 1	Exigences de Santé Canada			
1.0	Table des matières			
2.0	Renseignements administratifs			
2.1	Formulaire de demande et formulaire sur les frais			
2.2	Certificat de système de gestion de la qualité			
3.0	Correspondance préalable à la présentation			
4.0	Renseignements précommercialisation supplémentaires sur les instruments médicaux de classe III			
4.1	Lettre d'accompagnement			
4.2	Résumé			
4.3	Modification de l'homologation			
4.4	Description de l'instrument			
4.4.1	Usage prévu			
4.4.2	Renseignements sur le contexte clinique			
4.4.3	Utilisateurs prévus			
4.4.4	Principe de test/principes de fonctionnement			
4.4.5	Configuration du produit			
4.4.6	Composantes nécessaires pour les tests			
4.4.7	Spécifications			
4.4.8	Prélèvement des échantillons			
4.4.9	Instrument faisant partie d'une gamme d'instruments			

Section/ sous-titre	Titre principal Exigences relatives à la demande	Endroit dans la demande		
		Onglet ou section	Pages	Volume
4.4.10	Caractéristiques du test/tests spécialisés			
4.4.11	Caractéristiques de l'instrument/instrument spécialisé			
4.5	Philosophie de la conception			
4.6	Historique de la commercialisation			
4.6.1	Marché canadien			
4.6.2	Marché international			
4.6.3	Déclaration des incidents et rappels			
4.7	Normes			
4.8	Études cliniques			
4.9	Stérilisation			
4.10	Bibliographie			
Module 2	Exigences fondées sur la Summary Technical Documentation (STED)			
5.0	Description de l'instrument, y compris les variantes (configurations) et les accessoires			
5.1	Description de l'instrument			
5.2	Référence à des générations précédentes de l'instrument ou à des instruments similaires du fabricant, ou historique de l'instrument			
5.2.1	IDIV non encore commercialisé			
5.2.2	IDIV déjà commercialisé, peu importe à quel endroit			
6.0	Liste de vérification des principes essentiels (PE)			
7.0	Analyse des risques et mesures d'atténuation			
8.0	Renseignements sur la conception et la fabrication			
8.1	Conception de l'instrument			

Section/ sous-titre	Titre principal Exigences relatives à la demande	Endroit dans la demande		
		Onglet ou section	Pages	Volume
8.2	Procédé de fabrication			
8.3	Lieux de fabrication			
9.0	Vérification et validation du produit			
9.1	Rendement analytique			
9.1.1	Type d'échantillons			
9.1.2	Caractéristiques du rendement analytique			
9.1.2.1	Exactitude des mesures			
9.1.2.1.1	Fidélité des mesures			
9.1.2.1.2	Précision des mesures			
9.1.2.1.2.1	Répétabilité			
9.1.2.1.2.2	Reproductibilité			
9.1.2.2	Sensibilité analytique			
9.1.2.3	Spécificité analytique			
9.1.2.4	Traçabilité métrologique des valeurs du calibrateur et du matériel témoin			
9.1.2.5	Plage de mesure du test			
9.1.2.6	Définition du seuil de coupure du test			
9.2	Rendement clinique			
9.3	Stabilité			
9.3.1	Durée utile alléguée			
9.3.2	Stabilité durant l'utilisation			
9.3.3	Stabilité durant l'expédition			
9.3.3.1	Synopsis des études de stabilité			
9.4	Vérification et validation du logiciel			
10.0	Étiquetage			
10.1	Emballage			

ANNEXE 12 :

Exigences en matière d'étiquetage

Règlement sur les instruments médicaux (à jour au 27 juin 2012)

ÉTIQUETAGE

21. (1) Il est interdit d'importer ou de vendre un instrument médical, sauf s'il est accompagné d'une étiquette qui porte les renseignements suivants :

- a) le nom de l'instrument;
- b) les nom et adresse du fabricant;
- c) l'identificateur de l'instrument, y compris celui de tout instrument médical faisant partie d'un système, d'une trousse d'essai, d'un ensemble d'instruments, d'une famille d'instruments ou d'une famille d'ensembles d'instruments;
- d) dans le cas d'un instrument de classe III ou IV, le numéro de contrôle;
- e) lorsque le contenu n'est pas facilement visible, une indication de ce que contient l'emballage, en termes qui conviennent à l'instrument, tels la grandeur, le poids net, la longueur, le volume ou le nombre d'unités;
- f) la mention « stérile », si le fabricant destine l'instrument à la vente à l'état stérile;
- g) s'il y a lieu, la date de péremption, déterminée par le fabricant en fonction du composant dont la durée de vie utile projetée est la plus courte;
- h) à moins qu'ils ne soient évidents pour l'utilisateur auquel est destiné l'instrument, les états pathologiques, fins et utilisations pour lesquels l'instrument est fabriqué, vendu ou présenté, ainsi que ses spécifications de rendement lorsqu'elles sont nécessaires à sa bonne utilisation;
- i) le mode d'emploi, sauf lorsque l'instrument peut être utilisé de façon efficace et en toute sécurité sans mode d'emploi;
- j) les conditions d'entreposage particulières de l'instrument.

(2) Les renseignements doivent être intelligibles à l'utilisateur auquel est destiné l'instrument. Ils doivent également être lisibles, marqués de façon permanente et placés bien en vue sur l'étiquette.

DORS/2002-190, art. 2.

22. (1) Sous réserve du paragraphe (2), dans le cas d'un instrument médical qui est destiné à la vente au grand public, les renseignements visés au paragraphe 21(1) doivent :

- a) d'une part, figurer sur l'extérieur de l'emballage;
- b) d'autre part, être visibles dans les conditions habituelles de vente.

(2) Si l'emballage de l'instrument médical est trop petit pour accueillir tous les renseignements conformément à l'article 21, le mode d'emploi n'a pas à figurer sur l'extérieur de l'emballage ni à être visible dans les conditions habituelles de vente. Il doit toutefois accompagner l'instrument.

23. (1) Sous réserve du paragraphe (3), les renseignements visés au paragraphe 21(1) doivent figurer au moins en français ou en anglais.

(2) Sous réserve du paragraphe (3), si, au moment de la vente, le mode d'emploi ne figure que dans l'une des langues officielles, le fabricant doit, à la demande de l'acheteur, le mettre à sa disposition dans les plus brefs délais dans l'autre langue officielle.

(3) En ce qui concerne les instruments médicaux destinés à la vente au grand public, les renseignements visés aux alinéas 21(1)a) et e) à j) doivent figurer au moins en français et en anglais.

ANNEXE 13 :

Table des matières du : **« Guide sur l'étiquetage des instruments diagnostiques *in vitro* »**

Le 10/09/2012 :

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/md-im/applic-demande/guide-ld/labl_etiq_ivd_div_main_principal_fra.php#a2

3 Renseignements sur l'étiquetage des instruments diagnostiques *in vitro* requis selon les alinéas (a) à (j) du paragraphe (1) de l'article 21 du Règlement sur les instruments médicaux

3.1 Étiquette

3.2 Exigences d'étiquetage pour une notice

3.2.1 Nom de l'instrument diagnostique *in vitro*

3.2.2 Nom et adresse du fabricant

3.2.3 Utilisation visée

3.2.4 Résumé et explication

3.2.5 MODE D'EMPLOI

3.2.5.1 Composants

3.2.5.2 Mises en garde et précautions

3.2.5.3 Prélèvement et manipulation des échantillons

3.2.5.4 Procédure de mise à l'essai

3.2.5.5 Résultats

3.2.5.6 Interprétation des résultats

3.2.5.7 Limites

3.2.5.8 Valeurs prévues

3.2.5.9 Élimination

3.2.6 Caractéristiques de rendement

3.2.7 Directives d'entreposage

3.2.8 Identificateur

3.2.9 Date d'établissement

3.2.10 Bibliographie

3.3 Exigences D'ÉTIQUETAGE de l'emballage intérieur

3.3.1 Nom de l'instrument diagnostique *in vitro*

3.3.2 Utilisation visée

3.3.3 Contenu d'une trousse

3.3.4 Mises en garde et précautions

3.3.5 Directives d'entreposage

3.3.6 Date de péremption

3.3.7 Nom et adresse du fabricant

3.3.8 NUMÉRO DE CONTRÔLE

3.3.9 Identificateur

3.3.10 Consignes d'utilisation spécifiques

3.4 Exigences d'étiquetage des réactifs

3.4.1 Noms de l'instrument diagnostique *in vitro* et des réactifs

3.4.2 Contenu

3.4.3 Mises en garde et précautions

3.4.4 Directives d'entreposage

3.4.5 Date de péremption

3.4.6 Nom et adresse du fabricant

3.4.7 NUMÉRO DE CONTRÔLE

3.4.8 Identificateur

ANNEXE 14 :

Principes Essentiels de sécurité et de performance des Dispositifs Médicaux

Guide de la TGA de Mai 2011

« Australian regulatory guidelines for medical devices (ARGMD) Part 1—Introduction »

Section 3. The Essential Principles

Meeting the Essential Principles—General Principles	42
Principle 1—Use of medical devices not to compromise health and safety	42
Principle 2—Design and construction of medical devices to conform with safety principles	43
Principle 3—Medical devices to be suitable for intended purpose	44
Principle 4—Long-term safety	44
Principle 5—Medical devices not to be adversely affected by transport or storage	45
Principle 6—Benefits of medical devices to outweigh any undesirable effects	45
Meeting the Essential Principles—Principles about design and construction	46
Principle 7—Chemical, physical and biological properties	46
Principle 8—Infection and microbial contamination	50
Principle 9—Construction and environmental properties	53
Principle 10—Medical devices with a measuring function	55
Principle 11—Protection against radiation	56
Principle 12—Medical devices connected to or equipped with an energy source	58
Principle 13—Information to be provided with medical devices	64
Principle 14—Clinical evidence	70
Principle 15—Principles applying to IVD medical devices only	76

ANNEXE 15 :

Exigences d'étiquetage et de notice d'utilisation selon la TGA : Principe Essentiel n°13

Guide de la TGA de Mai 2011

« Australian regulatory guidelines for medical devices (ARGMD) Part 1–Introduction »

From the *Therapeutic Goods (Medical Devices) Regulations 2002*—Schedule 1, Part 2

13.3 Information to be provided with medical devices — particular requirements

The information mentioned in the following table must be provided with a medical device.

Item	Information to be provided
1	The manufacturer's name, or trading name, and address
2	The intended purpose of the device, the intended user of the device, and the kind of patient on whom the device is intended to be used (if this information is not obvious)
3	Sufficient information to enable a user to identify the device, or if relevant, the contents of packaging
4	Any particular handling or storage requirements applying to the device
5	Any warnings, restrictions, or precautions that should be taken, in relation to use of the device
6	Any special operating instructions for the use of the device
7	If applicable, an indication that the device is intended for a single use only
8	If applicable, an indication that the device has been custom-made for a particular individual and is intended for use only by that individual or health professional
9	If applicable, an indication that: a) if the device is a medical device other than an IVD medical device—the device is intended for pre-market clinical investigation; or

	b) if the device is an IVD medical device—the device is intended for performance evaluation only
10	For a sterile device, the word 'STERILE' and information about the method that was used to sterilise the device
11	The batch code, lot number or serial number of the device
12	If applicable, a statement of the date (expressed in a way that clearly identifies the month and year) up to when the device can be safely used
13	If the information provided with the device does not include the information mentioned in item 12 — a statement of the date of manufacture of the device (this may be included in the batch code, lot number or serial number of the device, provided the date is clearly identifiable)
14	If applicable, the words 'for export only'

From the *Therapeutic Goods (Medical Devices) Regulations 2002*—Schedule 1, Part 2

13.4 *Instructions for use*

1. Instructions for the use of a medical device must be provided with the device.
2. However, instructions for the use of a medical device need not be provided with the device, or may be abbreviated, if:
 - a. the device is a Class I medical device, a Class IIa medical device or a Class 1 IVD medical device; and
 - b. the device can be used safely for its intended purpose without instructions.
3. Instructions for the use of a medical device must include information mentioned in the following table that is applicable to the device.

Item	Information to be provided
1	The manufacturer's name, or trading name, and address
2	The intended purpose of the device, the intended user of the device, and the kind of patient on whom the device is intended to be used
3	Information about any risk arising because of other equipment likely to be present when the device is being used for its intended purpose (for example, electrical interference from electro-surgical devices or magnetic field interference from magnetic resonance imaging devices)
4	Information about the intended performance of the device and any undesirable side effects caused by use of the device
5	Any contra-indications, warnings, restrictions, or precautions that may apply in relation to use of the device
6	Sufficient information to enable a user to identify the device, or if relevant, the contents of packaging
7	Any particular handling or storage requirements applying to the device

- 8 If applicable, an indication that the device is intended for a single use only
- 9 If applicable, an indication that the device has been custom-made for a particular individual and is intended for use only by that individual or health professional
- 10 If applicable, an indication that the device is intended to be used only for clinical or performance investigations before being supplied
- a) if the device is a medical device other than an IVD medical device — the device is intended for pre-market clinical investigation; or
 - b) if the device is an IVD medical device — the device is intended for performance evaluation only

- 11 For a sterile device, the word 'STERILE' and information about the method that was used to sterilise the device
- 12 For a device that is intended by the manufacturer to be supplied in a sterile state:
- a) an indication that the device is sterile; and
 - b) information about what to do if sterile packaging is damaged; and
 - c) if appropriate, instructions for resterilisation of the device
- 13 For a medical device that is intended by the manufacturer to be sterilised before use — instructions for cleaning and sterilising the device which, if followed, will ensure that the device continues to comply with the applicable provisions of the Essential Principles
- 14 Any special operating instructions for the use of the device
- 15 Information to enable the user to verify whether the device is properly installed and whether it can be operated safely and correctly, including details of calibration (if any) needed to ensure that the device operates properly and safely during its intended life
- 16 Information about the nature and frequency of regular and preventative maintenance of the device, including information about the replacement of consumable components of the device during its intended life
- 17 Information about any treatment or handling needed before the device can be used
- 18 For a device that is intended by the manufacturer to be installed with, or connected to, another medical device or other equipment so that the device can operate as required for its intended purpose — sufficient information about the device to enable the user to identify the appropriate other medical device or equipment that will ensure a safe combination

- 19 For an implantable medical device — information about any risks associated with its implantation
- 20 For a reusable device:
 - a) information about the appropriate processes to allow reuse of the device (including information about cleaning, disinfection, packaging and, if appropriate, resterilisation of the device); and
 - b) an indication of the number of times the device may be safely reused
- 21 For a medical device that is intended by the manufacturer to emit radiation for medical purposes — details of the nature, type, intensity and distribution of the radiation emitted
- 22 Information about precautions that should be taken by a patient and the user if the performance of the device changes
- 23 Information about precautions that should be taken by a patient and the user if it is reasonably foreseeable that use of the device will result in the patient or user being exposed to adverse environmental conditions
- 24 Adequate information about any medicinal product that the device is designed to administer, including any limitations on the substances that may be administered using the device

- 25 Information about any medicine (including any stable derivative of human blood or blood plasma) that is incorporated, or is intended to be incorporated, into the device as an integral part of the device
- 25A For a medical device, other than an IVD medical device, information about any tissues, tissue derivatives, cells or substances of animal origin that have been rendered non-viable, or tissues, cells or substances of microbial or recombinant origin that are included in the device
- 26 Information about precautions that should be taken by a patient and the user if there are special or unusual risks associated with the disposal of the device
- 27 Information about the degree of accuracy claimed if the device has a measuring function
- 28 Information about any particular facilities required for use of the device or any particular training or qualifications required by the user of the device
- 29 For an IVD medical device , information (including, to the extent practicable, drawings and diagrams) about the following:
- a) the scientific principle (the 'test principle') on which the performance of the IVD medical device relies;
 - b) specimen type, collection, handling and preparation;
 - c) reagent description and any limitations (for example, use with a dedicated instrument only);
 - d) assay procedure including calculations and interpretation of results;
 - e) interfering substances and their effect on the performance of the assay;
 - f) analytical performance characteristics, such as sensitivity, specificity, accuracy and precision;
 - g) clinical performance characteristics, such as sensitivity and specificity;
 - h) reference intervals, if appropriate;
 - i) any precautions to be taken in relation to substances or materials that present a risk of infection

SERMENT DES APOTHICAIRES

Faculté de Pharmacie de Grenoble



Serment des Apothicaire

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



NOM : Laurence BRUEL

TITRE :

L'HARMONISATION INTERNATIONALE DES REGLEMENTATIONS RELATIVES AUX DISPOSITIFS MEDICAUX DE DIAGNOSTIC *IN VITRO* : INTERET DES TRAVAUX DU GHTF (GLOBAL HARMONIZATION TASK FORCE) ET PERSPECTIVES D'EVOLUTION DE LA REGLEMENTATION.

RESUME :

Un Dispositif Médical de diagnostic *in Vitro* est un produit ou instrument destiné par son fabricant à être utilisé *in vitro* dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain, dans le but notamment de fournir une information sur l'état physiologique ou pathologique d'une personne ou sur une anomalie congénitale.

La commercialisation des produits et instruments de diagnostic *in vitro* sur la marché international s'inscrit aujourd'hui dans un contexte de plus en plus exigeant notamment sur la sécurité et la performance du dispositif. Or la réglementation relative à la commercialisation de ce type de produit est spécifique à chaque pays.

C'est dans ce contexte qu'a été créée en 1992, le *Global Harmonisation Task Force* (GHTF), un groupe composé de représentants volontaires issus des cinq membres fondateurs (l'Union Européenne, les Etats-Unis, le Japon, le Canada et l'Australie) qui s'est fixé pour objectif de promouvoir la convergence des exigences réglementaires des pays autour des Dispositifs Médicaux (DM) et Dispositifs Médicaux de Diagnostic *In Vitro* (DMDIV). Le GHTF fonctionne depuis vingt ans et a produit un certain nombre de recommandations ayant pour vocation d'orienter les réglementations nationales, en particulier les réglementations des Etats membres du Groupe.

L'objectif de la thèse est de faire le point sur les réglementations de chacun des pays membres, en ciblant certains éléments ayant fait l'objet de recommandations du GHTF (tels que la définition, la classification, la procédure d'évaluation de la conformité, le STED, la surveillance post-commercialisation, et l'étiquetage) afin de déterminer dans quelle mesure ces recommandations ont influencé les réglementations nationales à ce jour et d'évaluer le niveau de convergence actuel et l'intérêt des travaux du GHTF.

MOTS CLES :

Dispositifs Médicaux de Diagnostic *In Vitro*, harmonisation, convergence, exigences réglementaires, GHTF, STED