



HAL
open science

Évaluation clinique des dispositifs médicaux selon la voie de la littérature

Lionel Ekeki Ngando

► **To cite this version:**

Lionel Ekeki Ngando. Évaluation clinique des dispositifs médicaux selon la voie de la littérature. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01882924

HAL Id: dumas-01882924

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01882924>

Submitted on 27 Sep 2018

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 SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.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/juridique/droit-auteur>

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



UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES
UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2018

EVALUATION CLINIQUE DES DISPOSITIFS MEDICAUX SELON LA VOIE DE LA
LITTERATURE

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ÉTAT

Lionel EKEDI NGANDO

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 18/09/2018

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Mr. Denis WOUESSIDJEWE

Membres :

Mme. Martine DELETRAZ DELPORTE (Directrice de thèse)

Mme. Dominique CHARLETY

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Michel SEVE**

Vice-doyen et Directrice des Etudes :
Mme Christine DEMEILLIERS

Année 2018 - 2019

ENSEIGNANTS - CHERCHEURS

| STATUT | NOM | PRENOM | LABORATOIRE |
|-----------------------|--------------------|-------------|--|
| MCF | ALDEBERT | DELPHINE | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx |
| PU-PH | ALLENET | BENOIT | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS |
| PU | BAKRI | ABDELAZIZ | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS |
| MAST | BARDET | JEAN-DIDIER | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS |
| MCF | BATANDIER | CECILE | LBFA – INSERM U1055 |
| PU-PH | BEDOUCH | PIERRICK | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS |
| MCF | BELAIDI-CORSAT | ELISE | HP2, Inserm U1042 |
| MAST | BELLET | BEATRICE | - |
| MCF | BOUCHERLE | BENJAMIN | DPM - UMR 5063 CNRS |
| DCE | BOULADE | MARINE | SyMMES |
| PU | BOUMENDJEL | AHCENE | DPM – UMR 5063 CNRS |
| MCF | BOURGOIN | SANDRINE | IAB – CRI INSERM U823 |
| DCE | BOUVET | RAPHAEL | HP2 – INSERM U1042 |
| MCF | BRETON | JEAN | LCIB – UMR E3 CEA |
| MCF | BRIANCON-MARJOLLET | ANNE | HP2 – INSERM U1042 |
| PU | BURMEISTER | WILHEM | UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS |
| MCU-PH | BUSSER | BENOIT | Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309 |
| MCF | CAVAILLES | PIERRE | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS |
| AHU | CHANOINE | SEBASTIEN | Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309, Equipe d'épidémiologie environnementale |
| MCF | CHOISNARD | LUC | DPM – UMR 5063 CNRS |
| AHU | CHOVELON | BENOIT | DPM – UMR 5063 CNRS |
| PU-PH | CORNET | MURIEL | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx |
| DCE | COUCHET | MORGANE | LBFA – INSERM U1055 |
| Professeur Emérite | DANEL | VINCENT | - |
| PU | DECOUT | JEAN-LUC | DPM – UMR 5063 CNRS |

| STATUT | NOM | PRENOM | LABORATOIRE |
|------------------------|-------------------|-------------------|--|
| MCF Emérite | DELETRAZ-DELPORTE | MARTINE | LPSS – EAM 4129 LYON |
| MCF | DEMEILLERS | CHRISTINE | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS |
| PU-PH | DROUET | CHRISTIAN | GREPI EA7408 |
| PU | DROUET | EMMANUEL | IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale |
| MCF | DURMORT | CLAIRE | IBS – UMR 5075 CEA CNRS |
| PU-PH | FAURE | PATRICE | HP2 – INSERM U1042 |
| MCF | FAURE-JOYEUX | MARIE | HP2 – INSERM U1042 |
| PRCE | FITE | ANDREE | - |
| AHU | GARNAUD | CECILE | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX |
| PRAG | GAUCHARD | PIERRE-ALEXIS | - |
| MCU-PH | GERMI | RAPHAELE | IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale |
| MCF | GEZE | ANNABELLE | DPM – UMR 5063 CNRS |
| MCF | GILLY | CATHERINE | DPM – UMR 5063 CNRS |
| PU | GODIN-RIBUOT | DIANE | HP2 – INSERM U1042 |
| Professeure Emérite | GRILLOT | RENEE | - |
| MCF Emérite | GROSSET | CATHERINE | DPM – UMR 5063 CNRS |
| MCF | GUIEU | VALERIE | DPM – UMR 5063 CNRS |
| AHU | HENNEBIQUE | AURELIE | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX |
| MCF | HININGER-FAVIER | ISABELLE | LBFA – INSERM U1055 |
| MCF | KHALEF | NAWEL | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS |
| MCF | KRIVOBOK | SERGE | DPM – UMR 5063 CNRS |
| DCE | LE | CONG ANH KHANH | CERMAV |
| PU | LENORMAND | JEAN-LUC | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX |
| PU | MARTIN | DONALD | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS |
| PRCE | MATTHYS | LAURENCE | - |
| AHU | MAZET | ROSELINE | DPM – UMR 5063 CNRS |
| MCF | MELO DI LIMA | CHRISTELLE | LECA – UMR CNRS 5553 |
| AHU | MINOVES | MELANIE | - |
| PU | MOINARD | CHRISTOPHE | LBFA - INSERM U1055 |
| DCE | MONTEMAGNO | CHRISTOPHER | LRB- INSERM U1039 |
| DCE | MOULIN | SOPHIE | HP2 – INSERM U1042 |
| PU-PH | MOSSUZ | PASCAL | IAB – INSERM U1209 |
| MCF | MOUHAMADOU | BELLO | LECA – UMR 5553 CNRS |
| MCF | NICOLLE | EDWIGE | DPM – UMR 5063 CNRS |
| MCF | OUKACINE | FARID | DPM – UMR 5063 CNRS |

| STATUT | NOM | PRENOM | LABORATOIRE |
|------------------------|--------------|------------|--------------------------------------|
| MCF | PERES | BASILE | DPM – UMR 5063 CNRS |
| MCF | PEUCHMAUR | MARINE | DPM – UMR 5063 CNRS |
| PU | PEYRIN | ERIC | DPM – UMR 5063 CNRS |
| AHU | PLUCHART | HELENE | TIMC-IMAG – UMR 5525 CNRS, ThEMAS |
| MCF | RACHIDI | WALID | LCIB – UMR E3 CEA |
| MCF | RAVELET | CORINNE | DPM – UMR 5063 CNRS |
| PU | RIBUOT | CHRISTOPHE | HP2 – INSERM U1042 |
| PAST | RIEU | ISABELLE | - |
| Professeure Emérite | ROUSSEL | ANNE-MARIE | - |
| PU-PH | SEVE | MICHEL | LBFA – INSERM U1055 |
| MCF | SOUARD | FLORENCE | DPM – UMR 5063 CNRS |
| MCF | SPANO | MONIQUE | IBS – UMR 5075 CEA CNRS |
| DCE | TAHER | RALEB | IBS – UMR 5075 CEA CNRS |
| MCF | TARBOURIECH | NICOLAS | IBS – UMR 5075 CEA CNRS |
| MCF | VANHAVERBEKE | CECILE | DPM – UMR 5063 CNRS |
| DCE | VERNET | CELINE | Université de Berkley |
| DCE | VRAGNIAU | CHARLES | UVHCI |
| PU | WOESSIDJEW | DENIS | DPM – UMR 5063 CNRS |

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire
ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
CRI : Centre de Recherche INSERM
CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institute for Advanced Biosciences
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel
MCF : Maître de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
PU : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
SyMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
UMR : Unité Mixte de Recherche
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

DEDICACES

A mes parents, sources d'amour inépuisable, pour tous ce que vous avez sacrifiés pour mon éducation, pour les principes que vous m'avez inculqués, pour votre soutien tout au long de mes études universitaires, et au-delà. Vous êtes pour moi des exemples par vos qualités humaines et votre persévérance. Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, ma reconnaissance et mon profond amour envers vous.

A mes tantes, qui ont cru en mon potentiel et m'ont toujours soutenu. C'est grâce à votre présence que j'ai grandi et que je suis devenu l'homme que je suis.

A toute ma famille, proche ou lointaine que je porte dans mon cœur.

A mes amis, pour ces moments inoubliables.

A mon épouse, Arielle, les mots ne suffisent pas pour exprimer l'amour, la gratitude et le respect que je te porte. Chaque jour, ton amour, ta présence et tes conseils alimentent ma confiance, et contribuent à faire de moi un homme meilleur. Puisse Dieu préserver notre amour et nous procurer santé et bonheur.

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier Madame le Professeur Martine DELETRAZ DELPORTE, pour votre encadrement au long de cette thèse, et pour m'avoir fait partager cette passion pour les dispositifs médicaux et leur réglementation pendant mon cursus en pharmacie.

Je remercie Monsieur le professeur Denis WOUESSIDJEWÉ pour avoir accepté généreusement de présider le jury de cette thèse, ainsi que pour les enseignements dispensés pendant ces années d'études en pharmacie, qui ont stimulé mon orientation vers la filière industrie.

J'adresse tous mes remerciements à Madame Dominique CHARLETY, Docteur en pharmacie et Praticien Hospitalier au CHU de Grenoble, de l'honneur qu'elle m'a fait en acceptant d'être rapporteur de cette thèse.

Ce travail n'a été possible qu'avec le soutien la société BioSphere Medical S.A du groupe Merit Medical, notamment en la personne de Madame Alix Fonlladosa, Responsable en Affaires Règlementaire, qui m'a offert la chance d'intégrer son équipe en tant que stagiaire, puis maintenant en tant que Spécialiste en Affaires Règlementaires. Je remercie aussi particulièrement Madame Rosène Amossé, Spécialiste en Affaires Règlementaires, pour ses conseils précieux et qui est pour moi un réel modèle de rigueur professionnelle.

TABLE DES MATIERES

| | |
|---|----|
| DEDICACES | 4 |
| REMERCIEMENTS | 5 |
| LISTE DES FIGURES | 9 |
| LISTE DES TABLEAUX | 10 |
| LISTE DES ABBREVIATION & ACRONYMES | 12 |
| I – LE CADRE REGLEMENTAIRE SELON LA DIRECTIVE 93/42/CEE | 15 |
| 1. Principes de la réglementation des DM et Exigences Essentielles..... | 15 |
| 1.1. Principes de la réglementation des DM..... | 15 |
| 1.2. Exigences essentielles | 17 |
| 2. Définition du DM | 19 |
| 3. Acteurs : Opérateurs économiques, Organisme notifié et Autorités compétentes | 20 |
| 3.1. Opérateurs économiques | 20 |
| 3.2. Autorités compétentes | 23 |
| 3.3. Organismes notifiés..... | 24 |
| 4. Classification des DM selon le niveau de risque..... | 25 |
| 5. Démonstration de la conformité des DM selon la Directive 93/42/CEE | 26 |
| 5.1. Gestion des risques des DM | 26 |
| 5.2. Evaluation préclinique des DM..... | 30 |
| 5.3. Evaluation clinique des DM..... | 31 |
| 5.4. Evaluation de la conformité des DM..... | 33 |
| II – LE REGLEMENT COMMUNAUTAIRE (UE) 2017/745 : QUELS CHANGEMENTS POUR LE CADRE REGLEMENTAIRE? | 40 |
| 1. Des changements dans les exigences essentielles | 41 |
| 2. Des changements dans la définition du DM..... | 47 |
| 3. Des changements dans les obligations des acteurs..... | 48 |
| 3.1. Fabricant..... | 48 |
| 3.2. Mandataire..... | 49 |
| 3.3. Importateur | 50 |
| 3.4. Distributeur..... | 50 |
| 3.5. Organismes notifiés..... | 51 |
| 3.6. Autorités compétentes | 52 |

| | | |
|--|--|-----------|
| 3.7. | La commission européenne et la base de données européenne sur les DM | 52 |
| 3.8. | Les nouveaux acteurs | 53 |
| 4. | Des changements dans la classification des DM | 55 |
| 5. | Des changements dans la documentation technique..... | 56 |
| 5.1. | Le système d'identification unique des dispositifs..... | 56 |
| 5.2. | La documentation technique relative à la surveillance après commercialisation..... | 57 |
| 5.3. | Le résumé des caractéristiques de sécurité et des performances cliniques..... | 60 |
| 6. | Des changements dans les procédures d'évaluation de la conformité..... | 60 |
| 7. | Des changements dans la procédure d'évaluation clinique | 64 |
| III – EVALUATION CLINIQUE DES DISPOSITIFS MEDICAUX SELON LA VOIE DE LA LITTERATURE – LE GUIDE MEDDEV 2.7/1 REV.4 | | 66 |
| 1. | Définitions | 66 |
| 2. | L'Evaluation Clinique : une exigence règlementaire | 68 |
| 3. | Méthodologie de l'évaluation clinique par la voie de la littérature : MEDDEV 2.7/1 rev.4..... | 69 |
| 3.1. | MEDDEV 2.7/1 de la rev.3 à la rev.4 | 70 |
| 3.2. | Principes généraux de l'évaluation clinique..... | 74 |
| 3.3. | Etape 0 : Champ d'application et plan d'évaluation clinique..... | 76 |
| 3.4. | Etape 1 : Identification des données pertinentes | 81 |
| 3.5. | Etape 2 : Evaluation des données | 82 |
| 3.6. | Etape 3 : Analyse des données et conclusion | 84 |
| 3.7. | Etape 4 : Finalisation du rapport d'évaluation clinique..... | 88 |
| 4. | MEDDEV 2.7/1 rev.4 : Quels écarts par rapport au règlement (UE) 2017/745..... | 89 |
| 4.1. | La consultation d'un groupe d'expert par le fabricant | 90 |
| 4.2. | Un contrat entre fabricants pour la démonstration de l'équivalence | 90 |
| 4.3. | Le recours incontournable aux investigations cliniques pour les DM implantables et ceux classes III avant commercialisation..... | 91 |
| IV – ETUDE DE CAS : MISE A JOUR DU RAPPORT D'EVALUATION CLINIQUE D'UN DISPOSITIF MEDICAL, LES MICROSPHERES HEPASPHERE | | 95 |
| 1. | Présentation du projet et du DM..... | 95 |
| 1.1. | Contexte et objectif du projet | 95 |
| 1.2. | Description du DM | 95 |
| 2. | Conduite du projet | 96 |
| 2.1. | Etat des lieux et analyse d'écart de la documentation existante..... | 96 |
| 2.2. | Etape 0 : Champ d'application et plan d'évaluation clinique..... | 104 |

| | | |
|------|---|-----|
| 2.3. | Etape 1 : Identification des données pertinentes | 124 |
| 2.4. | Etape 2 : Evaluation des données | 128 |
| 2.5. | Etape 3 : Analyse des données et conclusion | 133 |
| 2.6. | Etape 4 : Finalisation du rapport d'évaluation clinique..... | 140 |
| 3. | Discussion sur l'aspect pratique de la réalisation de l'évaluation clinique par la voie de la littérature et retour de l'organisme notifié..... | 141 |
| 3.1. | Discussion sur la mise en pratique de l'évaluation clinique..... | 141 |
| 3.2. | Retour sur la revue de l'organismes notifié | 143 |
| | CONCLUSION GENERALE | 144 |
| | BIBLIOGRAPHIE | 146 |
| | ANNEXES | 150 |
| | RÉSUMÉ :..... | 162 |

LISTE DES FIGURES

| | |
|---|------------|
| <i>Figure 1 - Représentation schématique du processus de gestion des risques.....</i> | 28 |
| <i>Figure 2 - Calendrier de mise en place du règlement UE 2017/745</i> | 40 |
| <i>Figure 3 - Microsphères HepaSphere.....</i> | 105 |
| <i>Figure 4 - Flacon de microsphères HepaSphere.....</i> | 106 |
| <i>Figure 5 - Système de classification BCLC et de la stratégie de traitement</i> | 134 |
| <i>Figure 6 - Représentation des recommandations de l'EASL-EORTC pour le traitement selon les niveaux de preuve (classification NCI) et force de la recommandation (système GRADE).</i> | 136 |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|---|-----------|
| <i>Tableau I - Exigences essentielles générales de la directive 93/42/CEE modifiée par la directive 2007/47/CE.....</i> | <i>17</i> |
| <i>Tableau II - Classe de risques des DM avec des exemples</i> | <i>25</i> |
| <i>Tableau III - Liste et description des modules d'évaluation de la conformité.....</i> | <i>34</i> |
| <i>Tableau IV - Procédures de marquage CE en fonction de la classe des DM</i> | <i>35</i> |
| <i>Tableau V - Présentation des exigences générales en matière de sécurité et de performances (EGSP) et comparaisons avec les Exigences essentielles de sécurité (EE)</i> | <i>42</i> |
| <i>Tableau VI - Nouvelles procédures d'évaluation de la conformité applicable selon la classe du DM.....</i> | <i>62</i> |
| <i>Tableau VII - Procédure de consultation dans le cadre de l'évaluation de la conformité des DM.....</i> | <i>63</i> |
| <i>Tableau VIII - Autres guides utiles pour l'évaluation clinique des DM</i> | <i>69</i> |
| <i>Tableau IX - Principaux changements apportés par la révision 4 du MEDDEV 2.7/1</i> | <i>71</i> |
| <i>Tableau X - Liste non-exhaustive d'aspects à considérer pour l'élaboration du plan d'évaluation clinique</i> | <i>76</i> |
| <i>Tableau XI - Caractéristiques à satisfaire pour la démonstration de l'équivalence des DM</i> | <i>80</i> |
| <i>Tableau XII - Exigences essentielles à satisfaire lors de l'évaluation clinique des DM.....</i> | <i>85</i> |
| <i>Tableau XIII - Critères d'analyse des données cliniques pour démontrer la conformité aux exigences essentielles correspondantes.....</i> | <i>86</i> |
| <i>Tableau XIV - Analyse des écarts entre des REC existants et les attentes du MEDDEV 2.7/1 rev.4.</i> | <i>97</i> |

| | |
|--|------------|
| <i>Tableau XV - Références des Microsphères HepaSphere (HS)</i> | 105 |
| <i>Tableau XVI - Historique des changements des microsphères HepaSphere</i> | 108 |
| <i>Tableau XVII - Démonstration d'équivalence entre les dispositifs HepaSphere et QuadraSphere</i> | 111 |
| <i>Tableau XVIII - Mots-clés de la recherche bibliographique relative aux microsphères HepaSphere et QuadraSphere sur PubMed</i> | 126 |
| <i>Tableau XIX – Résultats de la recherche bibliographique.....</i> | 127 |
| <i>Tableau XX - Critères d'évaluation pour la pertinence des données</i> | 130 |
| <i>Tableau XXI- Critères d'évaluation pour la qualité méthodologique et de validité scientifique des données</i> | 132 |
| <i>Tableau XXII -Niveaux de preuve selon la conception de l'étude et les critères</i> | 137 |

LISTE DES ABBREVIATION & ACRONYMES

| | |
|-----------------|---|
| AFNOR | Association française de normalisation |
| ANSM | Agence Nationale de Sécurité du Médicament |
| CHC | Carcinome Hépatocellulaire |
| DM | Dispositif médical |
| DMDIV | Dispositifs Médicaux de Diagnostic In Vitro |
| DMIA | Dispositif Médical Implantable Actif |
| DT | Documentation Technique |
| EE | Exigences Essentielles |
| EEE | Espace Economique Européen |
| EGSP | Exigences générales en matière de sécurité et de performances |
| EMA | European Medicines Agency (Agence européenne des médicaments) |
| GCDM | Groupe de Coordination en matière de Dispositifs Médicaux |
| GHTF | Global Harmonization Task Force (Groupe de travail sur l'harmonisation mondiale des dispositifs médicaux) |
| GMDN | Global Medical Device Nomenclature |
| HS | HepaSphere |
| IMDRF | International Medical Device Regulators Forum |
| IUD/ UDI | Identification Unique du Dispositif/ Unique Device Identifier |
| JOUE | Journal Officiel de l'Union Européenne |
| mCRC | Cancer Colorectal Métastatique |
| NEH | Norme Européenne Harmonisée |
| ON | Organisme Notifié |
| PEC | Plan d'Evaluation Clinique |
| PME | Petites et Moyennes Entreprises |
| PSUR | Periodic Safety Update Report (Rapport Périodique Actualisé de Sécurité) |
| REC | Rapport d'Evaluation Clinique |
| SAC | Surveillance Après Commercialisation |
| SCAC | Suivi Clinique Après Commercialisation |
| SMQ | Système de Management de la Qualité |
| TACE | Chimioembolisation transartérielle |
| TPE | Très Petites Entreprises |
| UE | Union Européenne |

INTRODUCTION

Quel est le point commun entre un scanner, une prothèse de hanche, une pompe à insuline, des bas de compression ou de contention, un lit médical, un défibrillateur cardiaque implantable, un pansement et un robot chirurgical ?

Ils appartiennent tous à la famille des dispositifs médicaux.(1)

Le dispositif médical (DM) se situe au carrefour de multiples technologies : mécanique, électrique, électronique, informatique, biomatériaux, textile, chimique, etc. Incontournables de l'univers médical, ils représentent un secteur particulièrement vaste et hétérogène avec toutefois une caractéristique commune : le DM est un produit utilisateur-dépendant, dont l'action est liée principalement à l'acte d'un professionnel de santé ou plus largement de tout utilisateur. (1)

Le secteur des DM en France représente 85000 personnes. Son tissu industriel est composé de plus de 1300 entreprises dont 92% sont des très petites (TPE), ou petite et moyennes entreprises (PME). La dynamique du secteur montre une évolution des effectifs de 1,5 % à 3 % en moyenne par an depuis 2013. (1)

Ce secteur se caractérise par des cycles d'innovation souvent courts à l'instar des domaines technologiques associés (électronique, mécanique, informatique, textile...).

Pour être commercialisés dans l'espace économique européen, les DM doivent être conformes aux exigences de sécurité et de performance définies par la réglementation européenne. L'évaluation clinique est un élément essentiel de l'évaluation de la conformité des dispositifs médicaux.

En Juin 2016, un nouveau guide relatif à l'évaluation clinique a été publié : le MEDDEV 2.7/1 rev.4. Celui-ci renforce les modalités de conduite de l'évaluation clinique par les fabricants de DM, pour répondre aux exigences la directive 93/42/ CEE.

En outre, un nouveau règlement européen (UE) 2017/745 est entré en vigueur en Mai 2017. Il sera applicable en Mai 2020, et abrogera ainsi la directive 93/42/ CEE. Jusqu'à cette date, une période de transition de trois ans est instaurée.

L'objet de cette thèse est :

- D'identifier les principes de l'évaluation clinique conformément au guide MEDDEV 2.7/1 rev.4,
- D'étudier les impacts du guide MEDDEV 2.7/1 rev.4 sur la documentation technique d'un DM déjà commercialisé, notamment en ce qui concerne le rapport d'évaluation clinique,
- D'étudier les impacts du règlement européen 2017/745 notamment en ce qui concerne la procédure d'évaluation clinique.

Dans un premier temps, nous présenterons le cadre réglementaire actuel des DM selon les exigences de la directive 93/42/CEE.

Dans un second temps, nous introduirons les changements apportés par le nouveau règlement communautaire (UE) 2017/745.

Ensuite, nous décrirons les modalités d'évaluation clinique selon le guide MEDDEV 2.7/1 rev.4, tout en analysant l'impact du nouveau règlement communautaire sur ces modalités.

Enfin nous aborderons leur mise en pratique au travers d'un retour d'expérience sur l'évaluation clinique d'un dispositif déjà commercialisé, qui ouvrira une discussion sur ces aspects pratiques de la conduite de l'évaluation clinique des DM.

I – LE CADRE REGLEMENTAIRE SELON LA DIRECTIVE 93/42/CEE

L'objectif de ce chapitre est de présenter le cadre réglementaire des Dispositifs Médicaux (DM) avant l'entrée en application du nouveau règlement communautaire (UE) 2017/745 prévue en 2020.

Nous décrirons les principes et les exigences de la réglementation des DM, avant de définir ces produits et les différents acteurs qui interviennent au cours de leur cycle de vie. Nous verrons ensuite comment ces produits sont classifiés, et comment leur conformité aux exigences de la Directive 93/42/CEE est démontrée.

1. Principes de la réglementation des DM et Exigences Essentielles

1.1. Principes de la réglementation des DM

Les principes de la réglementation des DM tirent leur origine de l'engagement des états membres de l'Union Européenne à constituer un marché unique permettant la libre circulation des personnes, des biens, des capitaux et des services. Cet engagement a nécessité une harmonisation des exigences réglementaires nationales, afin de garantir un niveau de protection élevé en matière de sécurité et de santé. (2)

Pour répondre à cet objectif, le cadre légal de « la nouvelle approche » en place depuis 1985 a été mis en œuvre par la Commission Européenne. Il définit un niveau d'exigence de sécurité à atteindre. Toutefois, il ne préjuge pas des solutions techniques à mettre en œuvre pour y parvenir.(2)

Il repose sur les principes suivants :

- L'harmonisation est limitée à des **exigences essentielles de sécurité (EE)** à respecter pour pouvoir bénéficier de la libre circulation.
- Les spécifications techniques correspondant aux exigences essentielles sont énoncées par des **normes européennes harmonisées (NEH)**.
- L'application de ces normes reste **à la discrétion du fabricant**, qui peut choisir d'appliquer d'autres spécifications techniques pour satisfaire aux exigences.

- L'application de ces normes confère la **présomption de conformité aux exigences essentielles correspondantes**.(2)

La négociation des premiers textes d'harmonisation selon la nouvelle approche a immédiatement révélé que la définition d'exigences essentielles et l'élaboration de normes harmonisées ne suffisaient pas. Il a fallu concevoir des **procédures appropriées d'évaluation de la conformité**. (2)

Les principales directives relatives aux dispositifs médicaux sont les suivantes :

- La directive 90/835/CEE, modifiée par la directive 2007/47/CE relative aux dispositifs médicaux implantables actifs (DMIA) ;
- La directive 93/42/CEE, modifiée par la directive 2007/47/CE relative aux dispositifs médicaux et à leurs accessoires, qui sera la seule abordée dans cette thèse ;
- La directive 98/79/CE, modifiée par la directive 2007/47/CE relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV) ;
- La directive 2000/70/CE, relative aux dispositifs médicaux incorporant des dérivés stables du sang ou du plasma humains ;
- La directive 2003/32/CE, relative aux dispositifs médicaux fabriqués à partir de tissus d'origine animale.

Les directives sont transposées en droit national par chaque état membre. En France, cette transposition figure dans le code de la santé publique.

Ce cadre législatif a eu le mérite de pouvoir règlementer un secteur très vaste et hétérogène, qui n'avait été réglementé que dans peu de pays. Mais en pratique, la transposition laisse place à des différences d'interprétation au niveau national, ce qui est un frein à l'harmonisation souhaitée au niveau européen.

1.2. Exigences essentielles

Pour être mis sur le marché et mis en service dans l'Espace Economique Européenne, les DM doivent répondre à l'ensemble des exigences essentielles, définies par les directives applicables.

La directive 93/42/CEE modifiée par la directive 2007/47/CE définit des EE générales et des EE spécifiques relatives à la conception et la construction.

Les exigences essentielles générales sont présentées dans le tableau I suivant.

Tableau I - Exigences essentielles générales de la directive 93/42/CEE modifiée par la directive 2007/47/CE

| # | Exigences essentielles générales |
|---|---|
| 1 | <p>« Les dispositifs doivent être conçus et fabriqués de telle manière que, lorsqu'ils sont utilisés dans les conditions et aux fins prévues, leur utilisation ne compromette pas l'état clinique et la sécurité des patients ni la sécurité et la santé des utilisateurs ou, le cas échéant, d'autres personnes, étant entendu que les risques éventuels liés à leur utilisation constituent des risques acceptables au regard du bienfait apporté au patient et compatibles avec un niveau élevé de protection de la santé et de la sécurité.</p> <p>Il s'agit notamment :</p> <ul style="list-style-type: none">— de réduire, dans toute la mesure du possible, le risque d'une erreur d'utilisation due aux caractéristiques ergonomiques du dispositif et à l'environnement dans lequel le dispositif doit être utilisé (conception pour la sécurité du patient), et— de prendre en compte les connaissances techniques, l'expérience, l'éducation et la formation et, lorsque cela est possible, l'état de santé et la condition physique des utilisateurs auxquels les dispositifs sont destinés (conception pour les utilisateurs profanes, professionnels, handicapés ou autres). » |
| 2 | <p>« Les solutions choisies par le fabricant dans la conception et la construction des dispositifs doivent se tenir aux principes d'intégration de la sécurité en tenant compte de l'état de la technique généralement reconnu.</p> <p>Pour retenir les solutions les mieux appropriées, le fabricant doit appliquer les principes suivants dans l'ordre indiqué :</p> |

| # | Exigences essentielles générales |
|--------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> — éliminer ou réduire autant que possible les risques (sécurité inhérente à la conception et à la fabrication), — le cas échéant, prendre les mesures de protection appropriées, y compris des dispositifs d'alarme au besoin, pour les risques qui ne peuvent être éliminés, — informer les utilisateurs des risques résiduels dus à l'insuffisance des mesures de protection adoptées. » |
| 3 | « Les dispositifs doivent atteindre les performances qui leur sont assignées par le fabricant et être conçus, fabriqués et conditionnés de manière à être aptes à remplir une ou plusieurs des fonctions visées à l'article 1er paragraphe 2 point a) et telles que spécifiées par le fabricant. » |
| 4 | « Les caractéristiques et les performances visées aux points 1, 2 et 3 ne doivent pas être altérées de façon à compromettre l'état clinique et la sécurité des patients et, le cas échéant, d'autres personnes pendant la durée de vie des dispositifs suivant les indications du fabricant lorsque ces derniers sont soumis aux contraintes pouvant survenir dans les conditions normales d'utilisation. » |
| 5 | « Les dispositifs doivent être conçus, fabriqués et conditionnés de façon que leurs caractéristiques et leurs performances en vue de leur utilisation prévue ne soient pas altérées au cours du stockage et du transport compte tenu 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. » |
| 6.bis | « La démonstration de la conformité aux exigences essentielles doit inclure une évaluation clinique conformément à l'annexe X. » |

En lisant ces exigences essentielles générales avec attention, on remarque qu'il en émerge quelques notions clés. « *Primum non nocere* » ou d'abord ne pas nuire, c'est ainsi qu'on pourrait traduire la première des exigences essentielles.

La seconde exigence quant à elle, définit la gestion des risques comme la méthodologie principale à appliquer pour satisfaire aux exigences essentielles.

Ensuite, toutes les performances revendiquées par le fabricant doivent être atteintes, d'après la troisième exigence essentielle.

La sécurité et les performances d'un DM doivent être assurées pendant tout son cycle de vie, selon les quatrième et cinquième exigences générales.

Et enfin, l'évaluation clinique des DM est indispensable pour assurer leur conformité aux exigences essentielles, d'après les exigences numéro 6 et 6.bis. Cette dernière est en fait un amendement apporté par la directive 2007/47/CE, clarifiant ainsi l'obligation d'évaluation clinique pour tout DM.

La conformité d'un produit aux exigences essentielles communautaires se matérialise par le marquage CE. Il est obligatoire et doit être apposé avant la mise sur le marché du DM.(3)

2. Définition du DM

Selon la directive 93/42/CEE modifiée par la Directive 2007/47/CE, « *on entend par dispositif médical tout instrument, appareil, équipement, logiciel, matière ou autre article, utilisé seul ou en association, y compris le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostique et/ou thérapeutique, et nécessaire au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins :*

— *de diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement ou d'atténuation d'une maladie,*

— *de diagnostic, de contrôle, de traitement, d'atténuation ou de compensation d'une blessure ou d'un handicap,*

— *d'étude ou de remplacement ou modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique,*

— *de maîtrise de la conception,*

Et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. »(3)

Les DM sont donc des produits de santé utilisés pour diagnostiquer, traiter, modifier l'anatomie ou la physiologie, ou compenser un handicap. Contrairement aux médicaments, leur action principale ne peut être pharmacologique, immunologique ou métabolique. Ceci laisse de vastes possibilités

en termes d'approches diagnostiques ou thérapeutiques. Ils peuvent cependant incorporer un médicament pour une action accessoire comme les ciments osseux associés à des antibiotiques.

En pratique, cette définition a soulevé de nombreuses interrogations sur le statut de certains produits dits « frontières ». Des débats ont eu lieu, notamment sur les produits invasifs à finalité esthétique, comme les produits de comblement de rides. La commission européenne a donc publié un guide sur les produits frontières dont la dernière version 1.17 date de septembre 2015.

3. Acteurs : Opérateurs économiques, Organisme notifié et Autorités compétentes

3.1. Opérateurs économiques

Cette section présente les opérateurs économiques du circuit des DM que sont les fabricants, les mandataires, les importateurs et les distributeurs.

3.1.1. Fabricants

D'après la directive 93/42/CEE modifiée par la directive 2007/47/CE, le fabricant est « la personne physique ou morale responsable de la conception, de la fabrication, du conditionnement et de l'étiquetage d'un dispositif en vue de sa mise sur le marché en son propre nom, que ces opérations soient effectuées par cette même personne ou pour son compte par une tierce personne.

Les obligations de la présente directive, qui s'imposent aux fabricants, s'appliquent également à la personne physique ou morale qui assemble, conditionne, traite, remet à neuf et/ou étiquette un ou plusieurs produits préfabriqués et/ou leur assigne la destination d'un dispositif en vue de sa mise sur le marché en son nom propre. Cela ne s'applique pas à la personne qui, sans être fabricant aux termes du premier alinéa, assemble ou adapte conformément à leur destination des dispositifs déjà mis sur le marché, pour un patient individuel. (2)

Le fabricant n'est donc pas forcément celui qui fabrique réellement le DM. Les étapes de conception, fabrication et conditionnement peuvent être sous-traitées. Le terme « fabricant » désigne en réalité le responsable légal du DM.

La réglementation des DM confère beaucoup de responsabilités aux fabricants qui doivent satisfaire à beaucoup d'obligations. Celles-ci incluent notamment :

- Le choix de la classe du DM, selon des critères établis ;
- Le choix de la procédure d'évaluation, selon des modules définis ;
- Le choix de l'organisme notifié ;
- La mise en œuvre et le maintien d'un système d'assurance qualité ;
- La mise en œuvre et le maintien d'un système de gestion des risques ;
- La mise en œuvre et la mise à jour de l'évaluation clinique ;
- La mise en œuvre et la mise à jour d'une documentation technique.(3)

Rappelons que pour répondre aux exigences essentielles, l'application des normes harmonisées européennes est à la discrétion du fabricant. Celui-ci peut choisir d'adopter d'autres spécifications techniques, tant qu'il justifie la réponse aux exigences essentielles applicables.

3.1.2. Mandataires

Si le fabricant ne siège pas dans l'Espace Economique Européen (EEE), alors il est dans l'obligation de désigner un mandataire.

D'après la directive 93/42/CEE modifiée par la directive 2007/47/CE, le mandataire est « *toute personne physique ou morale établie dans la Communauté qui, après avoir été expressément désignée par le fabricant, agit et peut être contactée par les autorités et les instances dans la Communauté en lieu et place du fabricant en ce qui concerne les obligations que la présente directive impose à ce dernier* ». (3)

Selon l'article R.5211-4 du code de la santé publique, le mandataire est « *toute personne physique ou morale établie dans un Etat membre de la Communauté européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen qui, après avoir été expressément désignée par le fabricant, agit et peut être contactée par les autorités administratives compétentes en lieu et place du fabricant en ce qui concerne les obligations que le présent titre impose à ce dernier* ». (4)

3.1.3. Importateur

La définition de l'importateur n'apparaît pas dans la directive 93/42/CEE modifiée par la directive 2007/47/CE, et ses obligations ne sont pas explicitées dans le texte.

Cependant sa transposition dans le code de la santé publique le définit à l'article R.5211-4. L'importateur est « *toute personne physique ou morale établie dans un Etat membre de la Communauté européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen se livrant à l'importation de dispositifs médicaux* ». (4)

Contrairement au mandataire, l'importateur n'a pas de lien contractuel obligatoire avec le fabricant. Cependant, si l'importateur souhaite mettre sur le marché un DM issu d'un pays tiers pour son propre compte, après s'être mis en conformité avec les exigences essentielles applicables, celui-ci sera soumis aux obligations du fabricant.

3.1.4. Distributeur

Tout comme l'importateur, le distributeur n'est pas défini dans la directive 93/43/CEE modifiée par la directive 2007/47/CE, et ses obligations ne sont pas explicitées dans le texte.

Cependant d'après le code de la santé publique R.5211-4, est distributeur « *Toute personne physique ou morale se livrant au stockage de dispositifs médicaux et à leur distribution ou à leur exportation, à l'exclusion de la vente au public* ». (4)

3.2. Autorités compétentes

Les autorités compétentes n'interviennent généralement qu'a posteriori, dans la surveillance de marché, après mise sur le marché du DM. En effet, tous les risques liés à l'utilisation des DM ne peuvent pas être mis en évidence avant leur mise sur le marché. La conformité aux exigences de sécurité des DM en conditions réelles sur le territoire d'un état membre est surveillée par les autorités compétentes.

En France, l'autorité compétente en matière de réglementation et de surveillance du marché des DM est l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).

Les opérations liées à la surveillance de marché n'ont pas pour objectif de déterminer les performances des DM, ce qui est de la responsabilité du fabricant, mais de mettre en évidence une éventuelle non-conformité par rapport aux performances annoncées et/ou par rapport à l'état de l'art. Elles peuvent correspondre à :

- Des évaluations ponctuelles portant sur un seul dispositif ;
- Des évaluations portant sur l'ensemble d'une catégorie de dispositifs mis sur le marché en France. (5)

Pour chacune de ces évaluations deux types de procédures peuvent être utilisées :

- L'analyse sur dossier (documentation technique, bibliographie...) ;
- L'analyse technique réalisée dans les laboratoires de l'ANSM ou dans des laboratoires experts.(5)

Ces opérations peuvent aboutir à des demandes de mise en conformité, à des recommandations ou des restrictions d'utilisation, ou à des arrêts de mise sur le marché.

En complément de ces opérations, l'ANSM est également en charge de l'autorisation des investigations cliniques impliquant des DM, lorsqu'elles sont menées sur le territoire national français. Elle a en outre pour mission l'habilitation des organismes chargés d'évaluer la conformité des dispositifs médicaux aux exigences essentielles, ainsi que l'agrément des organismes chargés d'effectuer le contrôle de qualité, auxquels sont soumis certains dispositifs médicaux. (6)

Enfin, l'ANSM a la compétence pour prendre les mesures de police sanitaire appropriées, en cas de risque pour la santé publique. (6)

3.3. Organismes notifiés

Un organisme notifié (ON) est un organisme certificateur désigné par une autorité compétente d'un état membre et notifié auprès de la Commission Européenne. Sa désignation doit répondre à des critères minimaux définis dans l'annexe XI de la directive 93/42/CEE, modifiée par la directive 2007/47/CE. Ils interviennent dans l'évaluation de la conformité des DM, exceptés ceux de classe I. (3)

Les ON s'engagent à respecter des obligations définies, en étroite coopération avec les autorités compétentes et la commission européenne. (3)

Leurs principales activités sont notamment :

- La confirmation de la classification des DM définie par le fabricant ;
- L'évaluation de la conformité du système d'assurance de la qualité ;
- L'évaluation de la documentation technique du DM dont le dossier de conception s'il y a lieu ;
- L'évaluation des sous-traitants critiques.(3)

A ce jour, il n'y a qu'un seul organisme notifié en France, le LNE/G-MED (numéro 0459). (7)

L'ON français est soumis régulièrement à inspections par l'ANSM.

Une fois la conformité du DM vérifiée, l'ON peut délivrer des rapports d'évaluation et des certificats CE valable pour une durée maximale de 5 ans. (3)

En cas de modification importantes sur le DM ou le système d'assurance qualité, le fabricant doit informer l'ON. Celui-ci évaluera l'impact de ce changement sur la conformité du DM et/ou du système d'assurance qualité, en vue ou non d'un audit de contrôle. (3)

4. Classification des DM selon le niveau de risque

Par leur définition, les DM sont un ensemble de produits de santé hétérogènes en termes de risques. Il serait incohérent de les soumettre aux mêmes procédures d'évaluation de la conformité afin d'apposer le marquage CE.

L'objectif principal du système de classification des DM est de leur attribuer un niveau de risque pertinent. Les procédures applicables d'évaluation de la conformité seront donc choisies en fonction de ce niveau de risque.

La classification repose d'une part sur des règles générales basées sur les caractéristiques de chaque DM (durée d'utilisation, type de dispositif, sphère d'intervention) et d'autre part, des règles spécifiques pour certaines familles de dispositifs médicaux. Si plusieurs règles s'appliquent, la classification retenue est celle qui est la plus élevée. (2)

Les DM sont répartis en 4 classes en fonction d'un niveau de risque croissant (Tableau II).

Tableau II - Classe de risques des DM avec des exemples

| Classe | Niveau de risque | Exemples |
|------------|---|--|
| I | Faible | Lits médicaux |
| IIa | Intermédiaire, notamment pour le contact avec les plaies ou les fonctions diagnostiques | Fil-guide périphérique |
| IIb | Intermédiaire, notamment pour les DM radiogènes ou les implants non actifs | Equipement d'imagerie ou de radiothérapie, lentilles, endoprothèse œsophagienne. |
| III | Haut niveau de risque, en particulier en contact avec les systèmes cardio-circulatoire central ou le système nerveux central. | Stents coronaires, pacemakers. |

Source : ANSM (6)

Outre la classification des DM, il existe en Europe une autre façon de présenter les DM. Il s'agit de la nomenclature officielle GMDN (Global Medical Device Nomenclature). Elle est utilisée pour faciliter les échanges de données réglementaires entre les autorités compétentes, les organismes notifiés et les fabricants.

La GMDN est constituée de groupes génériques (termes privilégiés) de dispositifs dans lesquels tous les dispositifs médicaux commercialisés doivent pouvoir être classés. A chaque terme privilégié correspond une définition. La GMDN comprend également des termes de référence qui correspondent à la racine de plusieurs termes privilégiés.(8)

À chaque terme correspond un code unique à cinq chiffres.(8)

Quelques exemples sont présentés ci-après :

60 938 – Particules d'embolisation, non-bioabsorbable ;

45 664 – Particule d'embolisation, agent chimiothérapeutique ;

40 601 – Cathéter vasculaire périphérique ;

58 115 – Guide vasculaire périphérique, manuel.

5. Démonstration de la conformité des DM selon la Directive 93/42/CEE

Tout DM mis sur le marché communautaire doit répondre aux exigences essentielles de sécurité applicables. Pour démontrer la conformité aux EE applicables, le fabricant doit établir un plan des tests nécessaires à partir de l'analyse des risques relatifs aux patients, aux utilisateurs et aux tiers.

5.1. Gestion des risques des DM

Dans le cadre de l'évaluation de la conformité à ces EE et quelle que soit la classe du DM, la mise en œuvre d'un système de gestion des risques doit être réalisée et documentée par le fabricant dans le dossier technique de marquage CE. (2) Rappelons-nous la seconde EE générale mentionnée à la section 1.2.

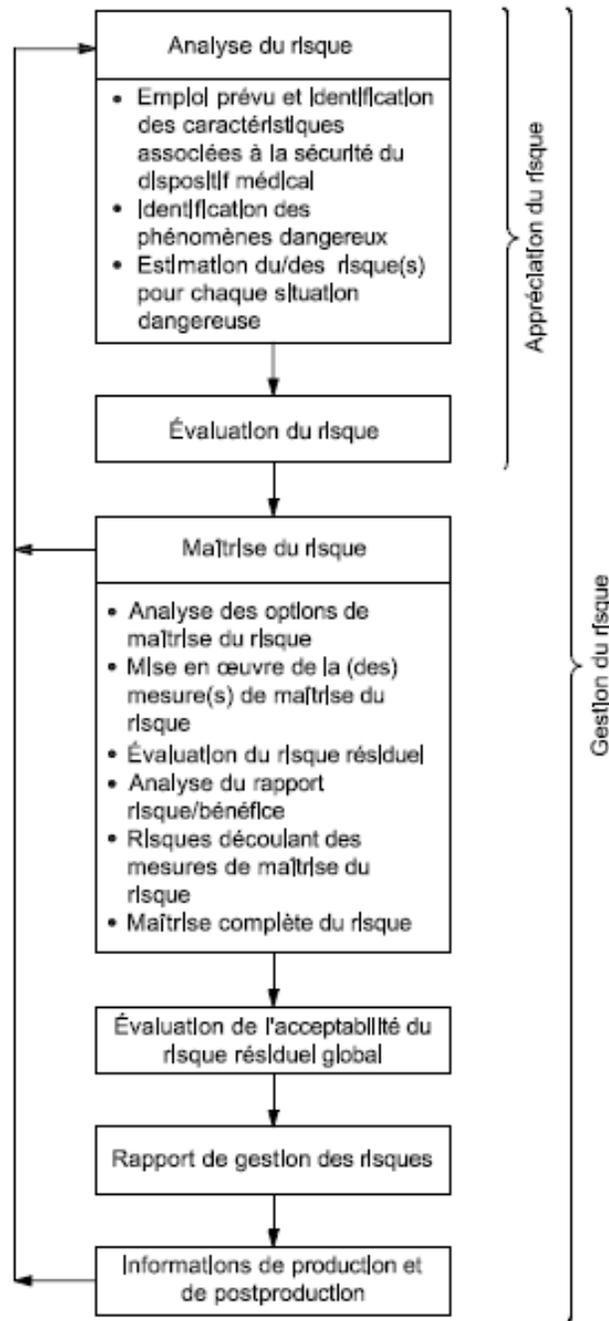
Le fabricant doit apporter les preuves que les risques potentiels liés à l'utilisation du dispositif médical et trouvant leur origine dans tout le cycle de vie (conception, fabrication, transport, stockage, exploitation et fin de vie du dispositif médical) sont acceptables au regard des bénéfices apportés au patient. (3)

En Europe, c'est la norme harmonisée NF EN ISO 14971 " Dispositifs médicaux - Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux " révision janvier 2013 qui est reconnue. Elle définit « *une procédure permettant aux fabricants d'identifier les phénomènes dangereux associés aux dispositifs médicaux et à leurs accessoires, y compris les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, d'estimer et d'évaluer les risques, de maîtriser ces risques et de surveiller l'efficacité de cette action* ». (9)

Conformément à la norme NF EN ISO 14971, la procédure de gestion des risques doit comprendre les éléments suivants, décrits dans la figure 1 :

- (a) L'analyse du risque ;
- (b) L'évaluation du risque ;
- (c) La maîtrise du risque ;
- (d) Les informations de production et de post-production.

Figure 1 - Représentation schématique du processus de gestion des risques



Source : Association française de normalisation (AFNOR) (9)

Les résultats de toutes ces phases doivent être enregistrés et tenus à jour dans un dossier de gestion des risques. Ce dossier doit inclure un plan de gestion des risques explicitant en particulier les critères d'acceptabilité des risques. (10)

(a) L'analyse du risque

L'analyse du risque repose sur l'emploi du DM prévu par le fabricant et sur l'identification de ses caractéristiques relatives à la sécurité. Elle consiste à identifier les phénomènes dangereux, situations dangereuses, et leurs dommages potentiels. Ensuite, pour chaque phénomène dangereux identifié, la probabilité qu'une situation dangereuse associée entraîne des dommages est établie, ainsi que le niveau de gravité des dommages. (9)

(b) L'évaluation du risque

L'évaluation du risque consiste à déterminer l'acceptabilité du risque. Elle s'attache à l'évaluation des dommages causés aux personnes (patients, utilisateurs et tiers) et à l'environnement du DM (autres équipements, émission de substances toxiques, perturbations électromagnétiques). Elle tient aussi compte des connaissances techniques, de l'expérience, de l'éducation et de la formation et, lorsque cela est possible, de l'état de santé et la condition physique des utilisateurs auxquels les DM sont destinés. (9)

(c) La maîtrise du risque

En cas de risque inacceptable, une phase de maîtrise du risque s'impose. Elle consiste à rechercher et mettre en œuvre des mesures préventives ou correctives de réduction du risque, à évaluer les risques résiduels, à analyser le rapport bénéfice/risque en cas de risque résiduel jugé inacceptable. Une évaluation globale de l'acceptabilité des risques résiduels, pris dans leur ensemble, doit être menée. (10)

(d) Les informations de production et de post-production

Enfin, on doit intégrer les informations de production et post-production et l'expérience acquise si elles remettent en cause toute ou partie de l'analyse initiale. (10)

La gestion des risques est une démarche itérative qui se développe depuis les premiers choix de conception d'un nouveau DM et doit être enrichie au cours de son développement, de sa fabrication, et surtout tout au long de sa durée de vie, notamment grâce à la surveillance après commercialisation. (10)

5.2. Evaluation préclinique des DM

L'évaluation préclinique a pour but de vérifier, pendant la conception et le développement d'un DM, ses performances et sa sécurité conformément aux exigences essentielles. (11)

Les études précliniques incluent les tests in vitro et in vivo chez l'animal.

Pour réaliser les études précliniques, les fabricants utilisent soit des normes harmonisées relatives aux tests, soit d'autres référentiels techniques. L'avantage des normes harmonisées est que leur application vaut présomption de conformité aux exigences essentielles correspondantes. (3) La liste des normes harmonisées est régulièrement mise à jour au JOUE (Journal Officiel de l'Union Européenne).

Il peut s'agir de normes « produits » ou de normes dites « horizontales » car elles couvrent des domaines d'application divers (biocompatibilité, stérilisation, compatibilité électromagnétique...). En cas d'application d'autres référentiels techniques, le fabricant doit démontrer qu'ils sont appropriés et suffisants pour assurer la conformité aux exigences essentielles. (11)

Exemple des tests précliniques :

- Tests de biocompatibilité,
- Tests de toxicité,
- Tests chimiques, mécaniques, électriques, biologiques,
- Tests de compatibilité électromagnétique, etc...

Certaines évaluations (par exemple la biocompatibilité), sont décrites dans des normes harmonisées européennes (NHE), qui sont souvent à caractère international (EN et ISO) comme la série des normes NF EN ISO 10993.

Les tests in vivo sur l'animal devront être effectués dans le cadre d'une évaluation préclinique lorsque les trois conditions suivantes sont réunies :

- L'analyse de risque a mis en évidence un manque de données pertinentes,
- Aucune alternative n'est possible pour obtenir ces données,
- L'étude sur l'animal peut permettre d'obtenir les données manquantes.(11)

Les études animales sont parfois le seul moyen d'obtenir des données de toxicité chronique ou d'immuno-toxicité, liées au vieillissement du dispositif.

L'évaluation préclinique est très diversifiée en fonction du type de produit, et a une plus forte valeur prédictive qu'en pharmacologie. (6)

5.3. Evaluation clinique des DM

D'après la directive 93/42/CEE modifiée par la directive 2007/47/CE relative aux dispositifs médicaux, l'exigence essentielle générale de l'annexe I mentionne au chapitre I.6 *bis* que "la démonstration de la conformité aux exigences essentielles doit inclure une évaluation clinique conformément à l'annexe X".

L'annexe X est entièrement dédiée à l'évaluation clinique. Elle décrit les dispositions générales applicables en la matière, ainsi que les objectifs, les considérations éthiques et les méthodes d'investigations cliniques. Un chapitre dédié à l'évaluation clinique est donc obligatoire dans la documentation technique de chaque dispositif médical.

« Les caractéristiques et performances d'un DM ainsi que l'évaluation des effets indésirables et du caractère acceptable du rapport bénéfice/risque doivent être fondées sur des données cliniques. L'évaluation de ces données cliniques constitue l'évaluation clinique. » (3)

En d'autres mots, lors de l'analyse des risques, le fabricant doit établir les critères d'acceptabilité des risques en se basant sur les données cliniques et précliniques dont il dispose. La gestion des risques et l'évaluation clinique sont donc complémentaires. Les données de sortie de l'un sont des données d'entrée de l'autre.

Les données cliniques peuvent provenir :

- Des investigation(s) clinique(s) du DM concerné ;
- Des investigation(s) clinique(s) ou d'autres études citées dans la littérature scientifique d'un DM équivalent ;
- Des rapports, publiés ou non, relatifs à une autre expérience clinique acquise sur le DM concerné ou un DM équivalent.(3)

Ces dernières sont obtenues lors la surveillance après commercialisation et suite aux déclarations de matériovigilance effectuées par le fabricant.

Les sources des données cliniques peuvent donc être multiples. Elles peuvent s'appuyer sur l'équivalence à un autre DM. La démonstration d'équivalence ne doit pas uniquement reposer sur les caractéristiques techniques.

L'évaluation clinique doit suivre une procédure définie et fondée sur le plan méthodologique. Elle peut suivre deux voies :

- L'analyse critique de la littérature, si une équivalence du DM peut être démontrée avec ceux déjà évalués. (3) En effet l'innovation est le plus souvent incrémentielle dans le secteur des DM. Ils peuvent être très proches d'autres DM déjà commercialisés.
- La mise en œuvre d'investigations cliniques constitue l'autre voie. Celle-ci est obligatoire pour les implants et les DM de classe III, sauf justification particulière. (3) Ce peut être le cas pour une nouvelle génération d'un DM préexistant, dont l'analyse des risques montre que les modifications effectuées n'affectent pas la performance ou la sécurité.

Le recours à la littérature pour renseigner l'évaluation clinique est conditionné par la démonstration de l'équivalence du DM concerné avec le DM auquel se rapportent les données.(3)

Le guide européen MEDDEV 2.7/1 relatif à **l'évaluation clinique**, établi à l'attention des fabricants et organismes notifiés, constitue un document de référence. Il apporte de précieuses informations sur la démarche et le rapport d'évaluation clinique, ainsi que la notion d'équivalence.

La **conduite des investigations cliniques** fait l'objet d'une norme NF EN ISO 14155 : « *Investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains - Bonnes pratiques cliniques* » datant de Mai 2102.

L'annexe X de la directive précitée précise que l'évaluation clinique et sa documentation doivent être mises à jour activement au moyen des données obtenues par la Surveillance Après Commercialisation (SAC) et la matériovigilance.(3)

Un Suivi Clinique Après Commercialisation (SCAC) a également été introduit. C'est une collecte active de données cliniques pendant les premières années de commercialisation d'un DM. Différentes méthodologies (essais, études observationnelles, registres) peuvent être employées par le fabricant pour confirmer à la fois les données de performance à plus long terme notamment pour les implants, et les données de sécurité. L'objectif est de définir le caractère acceptable des risques résiduels attendus et l'absence d'incident grave inattendu. (6) La décision de ne pas mener un suivi clinique dans le cadre du plan de surveillance du dispositif après sa commercialisation doit être justifiée et documentée par le fabricant. (3)

Le recueil et la gestion des incidents de matériovigilance ne suffisent pas par principe pour répondre à cette exigence de suivi. En plus du traitement des réclamations et de la matériovigilance, ce suivi peut inclure des enquêtes clients, des revues de la littérature, la mise en place d'études de suivi clinique après commercialisation.

Le guide européen MEDDEV 2.12/2 relatif au SCAC et la norme NF EN ISO 14155 apporte de précieuses informations pour la mise en œuvre de ce type d'études de suivi après la mise sur le marché.

L'évaluation clinique selon la voie de la littérature sera détaillée au chapitre II.

5.4. Evaluation de la conformité des DM

5.4.1. Principes de l'évaluation de la conformité

Avant la mise sur le marché et l'apposition du marquage CE, le fabricant doit soumettre son DM à une procédure d'évaluation de la conformité aux exigences essentielles. L'évaluation de la conformité se divise en modules présentés dans les annexes de la directive (Tableau III). Selon la classe de risque du DM, le fabricant choisit une combinaison de modules applicables (Tableau IV).

Le tableau III suivant présente la liste des modules et une brève description de leur procédure. (3)

Tableau III - Liste et description des modules d'évaluation de la conformité

| Annexes de la directive 93/42/CEE | Description de la procédure |
|---|---|
| <p align="center">Annexe II Système complet d'assurance de qualité</p> | <p>L'ON évalue le système de qualité du fabricant pour la conception, la fabrication et le contrôle final du DM concerné.</p> <p>Le point 4 de cette annexe est spécifique à l'examen de la conception du produit.</p> <p>C'est l'examen par l'ON du dossier de conception relatif au DM concerné.</p> |
| <p align="center">Annexe III Examen CE de type</p> | <p>L'ON constate et atteste qu'un échantillon représentatif de la production en question satisfait aux exigences essentielles de la directive.</p> |
| <p align="center">Annexe IV Vérification CE</p> | <p>L'ON effectue les examens et essais appropriés, afin de vérifier qu'un produit est conforme au type décrit dans le certificat d'examen CE de type et aux exigences essentielles :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Soit par contrôle et essai de chaque produit, - Soit par contrôle et essai des produits sur une base statistique, <p>Au choix du fabricant.</p> |
| <p align="center">Annexe V Assurance de la qualité de la production</p> | <p>L'ON effectue un audit du système de qualité du fabricant, pour s'assurer que les produits sont conformes au type décrit dans le certificat d'examen CE de type et satisfont aux exigences essentielles.</p> |
| <p align="center">Annexe VI Assurance de la qualité des produits</p> | <p>L'ON effectue un audit du système de qualité du fabricant. Au cours de cet audit, chaque produit ou un échantillonnage représentatif de chaque lot est examiné, et des essais appropriés sont effectués pour vérifier sa conformité au type décrit dans le certificat d'examen CE de type et aux exigences essentielles.</p> |
| <p align="center">Annexe VII Déclaration CE de conformité</p> | <p>L'ON n'intervient pas. Le fabricant doit établir un dossier technique, une déclaration CE de conformité et mettre en place une procédure systématique d'examen des données acquises sur les DM depuis leur production. Autrement dit une SAC.</p> |

Source : Informations issues de la directive 93/42/CEE (3)

Le tableau IV ci-après présente les procédures de marquage CE d'un DM en fonction de sa classe. (3)

Tableau IV - Procédures de marquage CE en fonction de la classe des DM

| Classe du DM | Procédures de marquage CE possibles | | | | |
|--|--|--------------------------|---|--|--|
| Classe I | <p align="center">Annexe VII Système d'assurance de la qualité Déclaration CE de conformité</p> | | | | |
| Classe I Stérile ou de mesurage | <p align="center">Annexe VII Déclaration CE de conformité</p> | <p align="center">ET</p> | <p align="center">Annexe II (Hors point 4) Assurance Qualité*</p> | | |
| OU | | | | | |
| <p align="center">Annexe IV Vérification CE</p> | | | | | |
| OU | | | | | |
| <p align="center">Annexe V Assurance Qualité de la production</p> | | | | | |
| <p align="center">OU</p> <p align="center">Annexe VI Assurance de la qualité des produits</p> | | | | | |
| Classe IIa | <p align="center">Annexe II (Hors point 4) Assurance complète de la qualité</p> | | | | |
| | OU | | | | |
| | <p align="center">Annexe VII Déclaration CE de conformité</p> | <p align="center">ET</p> | <p align="center">Annexe IV Vérification CE</p> | | |
| | | | OU | | |
| | | | <p align="center">Annexe V Assurance Qualité de la production</p> | | |
| <p align="center">OU</p> <p align="center">Annexe VI Assurance de la qualité des produits</p> | | | | | |

| Classe du DM | Procédures de marquage CE possibles | | |
|-------------------|--|--|---|
| Classe IIb | Annexe II (Hors point 4) Assurance complète de la qualité (Conception, Fabrication, Contrôle final) | | |
| | OU | | |
| | Annexe III Dossier technique Examen CE de type | ET | Annexe IV Vérification CE |
| | | | OU |
| | | | Annexe V Assurance Qualité de la production |
| | | | OU |
| | | Annexe VI Assurance de la qualité des produits | |
| Classe III | Annexe II Assurance complète de la qualité (Conception, Fabrication, Contrôle final) + Examen de la conception (point 4) | | |
| | OU | | |
| | Annexe III Dossier technique Examen CE de type | ET | Annexe IV Vérification CE |
| | | | OU |
| | | Annexe V Assurance Qualité de la production | |

**Evaluation du système qualité limitée aux aspects de stérilité ou de métrologie.*

Source : Informations issues de la directive 93/42/CEE (3)

Si un fabricant sous-traite la conception ou la fabrication de son DM, il reste tout de même responsable de l'évaluation de la conformité pour les deux phases. En vertu du principe de proportionnalité, les directives tiennent compte de la nature des risques impliqués pour les DM. L'implication de l'ON dans l'évaluation de la conformité sera donc proportionnelle à la classe du dispositif.

Chaque module décrit la documentation nécessaire pour établir la conformité.

Certains modules reposent sur des techniques de management de la qualité, cela signifie qu'un fabricant peut recourir à un système qualité certifié afin d'établir la conformité aux EE. Dans l'industrie du DM c'est la norme harmonisée NF EN ISO 13485 "Dispositifs médicaux — Systèmes de management de la qualité — Exigences à des fins réglementaires" (Avril 2016) qui est reconnu comme moyen de satisfaire aux exigences de la directive.

A l'issue de la procédure d'évaluation et de la délivrance des certificats CE, le cas échéant, le fabricant appose sur le DM concerné le symbole « CE » accompagné le cas échéant du numéro de l'ON compétent (ex : CE 0459 pour le LNE/G-MED). Le fabricant prend alors la responsabilité de la mise sur le marché. S'il n'est pas établi dans l'EEE, le fabricant doit désigner un mandataire (Cf. section 3.1.2).

5.4.2. Documentation technique

La documentation technique doit permettre l'évaluation de la conformité du produit aux exigences essentielles de la directive à tout moment. Elle comprend en particulier :

- La description générale du DM, ses accessoires envisagés, son fonctionnement et sa finalité médicale ;
- La description du processus de fabrication ;
- Le dossier de gestion des risques ;
- La liste des normes européennes harmonisées appliquées entièrement ou partiellement, et une description des solutions adoptées pour satisfaire aux exigences essentielles de la directive lorsque les normes harmonisées n'ont pas été appliquées entièrement ;
- La description des méthodes de stérilisation utilisées et le rapport de validation, pour les DM mis sur le marché à l'état stérile ;
- Les données de conception ;
- Les résultats d'évaluation préclinique ;
- Le rapport d'évaluation clinique ;
- L'étiquetage et les instructions d'utilisation ;

- Le tableau de réponses aux exigences essentielles. (3)

La déclaration de conformité est l'étape finale avant mise sur le marché. Ce document est complété et signé par le fabricant lorsque la conformité a été démontrée. La déclaration de conformité doit faire apparaître clairement les Directives applicables et les procédures (annexes) utilisées pour l'évaluation de la conformité.

Le dossier technique, notamment les parties concernant l'analyse des risques et l'évaluation clinique, doit être mis à jour en fonction des données issues de la surveillance après commercialisation (SAC) et de la matériovigilance, de l'évolution de l'état de l'art, des données cliniques disponibles sur le dispositif et des modifications de conception / fabrication intervenant au cours de la vie du dispositif.

La SAC est une obligation conformément aux points 3.1 de l'annexe II, 3. de l'annexe IV, 3 de l'annexe V, 3.1 de l'annexe VI et au point 4 de l'annexe VII de la directive 93/42 modifiée par la directive 2007/47/CE.

La SAC peut inclure en plus du traitement des réclamations et de la vigilance des enquêtes clients, utilisateurs et patients, des revues de la littérature ou la mise en place d'études de suivi clinique après commercialisation (SCAC). Le SCAC est un des éléments de la SAC. La décision de ne pas mener un suivi clinique dans le cadre du plan de surveillance du dispositif après commercialisation doit être dûment justifiée et documentée. (3) Il permet une évaluation de la sécurité et de la performance des dispositifs au long terme ainsi que l'identification de risques émergents, comme il a été dit précédemment.

Pour l'élaboration et la bonne conduite de la SAC et du SCAC, les fabricants peuvent se baser sur les guides suivants :

- MEDDEV 2.7/1 rev.4 de Juin 2016 relatif à l'évaluation clinique des DM ;
- MEDDEV 2.12/1 rev. 8 de Janvier 2013 relatif aux systèmes de vigilance ;
- MEDDEV 2.12/2 rev.2 de janvier 2012 relatifs aux études de suivi clinique après commercialisation (SCAC).

Les fabricants doivent eux-mêmes définir dans une procédure la fréquence de révision des rapports de SAC en fonction des produits.(12)

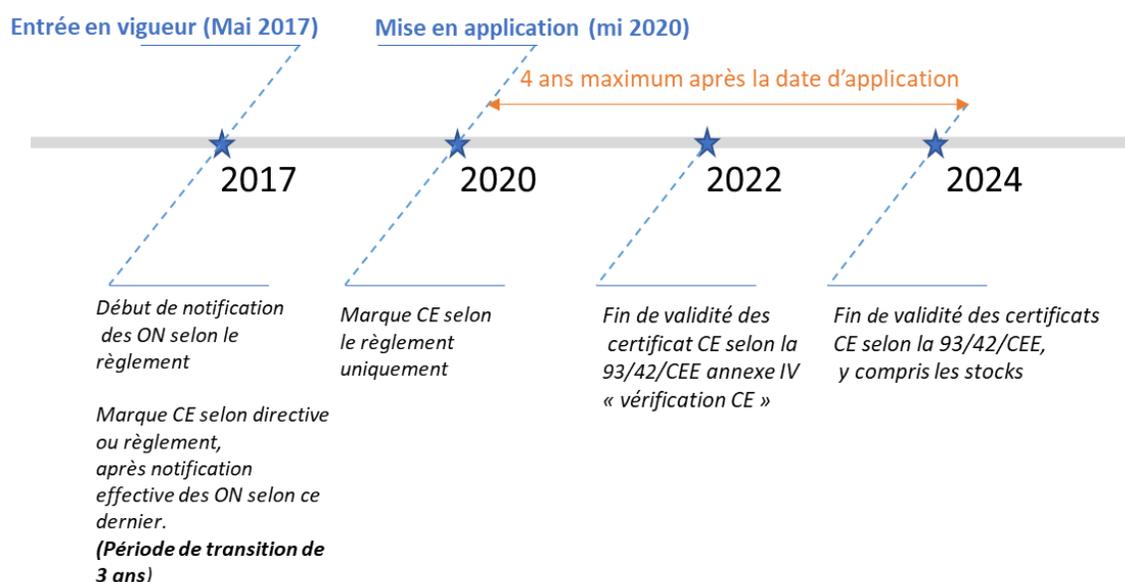
Pour finir, lorsque les modifications importantes sont appliquées sur le DM ou sur le système qualité, le fabricant doit les soumettre pour approbation à l'organisme notifié ayant délivré le certificat d'examen CE de type ou de conception. (3) La directive ne définit pas la notion de modifications importantes, mais il est communément admis qu'il s'agit de modifications susceptibles d'altérer les performances ou la sécurité du DM. (13)

II – LE REGLEMENT COMMUNAUTAIRE (UE) 2017/745 : QUELS CHANGEMENTS POUR LE CADRE REGLEMENTAIRE?

Ce chapitre présentera les principaux changements apportés par le règlement communautaire (UE) 2017/745 du 5 Avril 2017 au JOUE (désigné ci-après « le règlement »), sans exhaustivité. (14)

La figure 2 présente le calendrier de mise en place de ce règlement.

Figure 2 - Calendrier de mise en place du règlement (UE) 2017/745



Source : Adaptée de Qualitiso (15), informations issues de l'article 120 du règlement (UE) 2017/745

Tous les DM devront être conformes au règlement à partir de 2020 pour les nouveaux DM, et au plus tard en 2025 pour les DM déjà sur le marché.

Les certificats de conformité selon le règlement auraient pu en théorie être émis dès 2017. En pratique, ils ne pourront être délivrés que lorsque les ON seront effectivement notifiés selon le règlement.

1. Des changements dans les exigences essentielles

Dans l'annexe I du règlement (UE) 2017/745, les EE ou « exigences essentielles de sécurité » deviennent des « Exigences générales en matière de sécurité et de performances » (EGSP). (15)

Les EGSP sont présentées et commentées dans le tableau suivant.

Tableau V - Présentation des exigences générales en matière de sécurité et de performances (EGSP) et comparaisons avec les Exigences essentielles de sécurité (EE)

| # | EGSP générales (annexe I du règlement (UE) 2017/745) | Commentaires personnels |
|---|--|--|
| 1 | <p><i>« Les dispositifs atteignent les performances prévues par leur fabricant et sont conçus et fabriqués de telle manière que, dans des conditions normales d'utilisation, ils soient adaptés à leur destination. Ils sont sûrs et efficaces et ne compromettent pas l'état clinique ou la sécurité des patients ni la sécurité ou la santé des utilisateurs ou, le cas échéant, d'autres personnes, étant entendu que les risques éventuels liés à leur utilisation constituent des risques acceptables au regard des bénéfices pour le patient et compatibles avec un niveau élevé de protection de la santé et de la sécurité, compte tenu de l'état de l'art généralement admis. »</i></p> | <p><i>Contrairement à l'EE 1, qui était plutôt orientée vers la sécurité, l'EGSP 1 impose dès le départ l'atteinte des performances (qui n'apparaissait qu'à EE3), auxquelles elle associe la sécurité et de gestion des risques.</i></p> <p><i>L'EGSP 1 introduit aussi le niveau élevé de protection de la santé et de la sécurité, qui n'est autre que l'objectif principale du cadre législatif européen.</i></p> <p><i>L'EGSP 1 précise en fait que ce niveau élevé de protection de la santé et de la sécurité doit tenir compte de l'état de l'art généralement admis. Autrement dit, les fabricants ne peuvent pas apporter des mesures obsolètes de maîtrise des risques, mais doivent en permanence s'assurer que celles-ci sont cohérentes avec le niveau des connaissances actuelles, qui lui est en évolution constante.</i></p> <p><i>Cette notion apparaissait tout de même à l'EE1, qui demandait « de prendre en compte les connaissances techniques ».</i></p> |
| 2 | <p><i>« L'exigence de la présente annexe prévoyant qu'il convient de réduire les risques autant que possible signifie réduire les risques autant que possible sans altérer le rapport bénéfice/risque. »</i></p> | <p><i>Les EE 1 et 2 demandaient d'éliminer ou de réduire les risques « autant que possible ». Mais cette notion non définie de « autant que possible » laissait une ouverture à l'interprétation. D'où l'importance de cette EGSP 2, car elle établit certes une limite mais aussi une obligation. Autrement dit, tant qu'un fabricant peut réduire des risques sans altérer le rapport bénéfice/risque du DM, il est dans l'obligation de le faire.</i></p> |

| # | EGSP générales (annexe I du règlement (UE) 2017/745) | Commentaires personnels |
|---|--|--|
| 3 | <p><i>« Les fabricants établissent, appliquent, documentent et maintiennent un système de gestion des risques.</i></p> <p><i>La gestion des risques s'entend comme un processus itératif continu concernant l'ensemble du cycle de vie d'un dispositif, qui doit périodiquement faire l'objet d'une mise à jour systématique.</i></p> <p><i>Lorsqu'ils assurent la gestion des risques, les fabricants :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>a) établissent et documentent un plan de gestion des risques pour chaque dispositif ;</i> <i>b) déterminent et analysent les dangers connus et prévisibles associés à chaque dispositif ;</i> <i>c) estiment et évaluent les risques associés à l'utilisation prévue et à une mauvaise utilisation raisonnablement prévisible et qui se présentent lors desdites utilisations ;</i> <i>d) éliminent ou maîtrisent les risques visés au point c) conformément aux exigences de la section 4 ;</i> <i>e) évaluent l'incidence des informations issues de la phase de production et, en particulier, l'incidence des informations issues du système de surveillance après commercialisation, sur les dangers et la fréquence à laquelle ils se présentent, sur les estimations des risques associés aux dangers, ainsi que sur le risque global, le rapport bénéfice/risque et le caractère acceptable du risque ; et</i> | <p><i>L'EGSP 3 décrit le processus de gestion de risque de manière plus explicite que l'EE 2 en se basant notamment sur la norme harmonisée EN ISO 14971 - Dispositifs médicaux - Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux. Celle-ci n'étant pas d'application obligatoire, elle devient tout de même incontournable pour satisfaire cette exigence.</i></p> |

| # | EGSP générales (annexe I du règlement (UE) 2017/745) | Commentaires personnels |
|-----------------|---|--|
| | <p><i>f) sur la base de l'évaluation de l'incidence des informations visées au point e), au besoin, modifient les mesures de maîtrise des risques conformément aux exigences de la section 4. »</i></p> | |
| <p>4</p> | <p><i>« Les mesures de maîtrise des risques adoptées par les fabricants pour la conception et la fabrication des dispositifs sont conformes aux principes de sécurité, compte tenu de l'état de l'art généralement admis.</i></p> <p><i>Pour réduire les risques, les fabricants gèrent ceux-ci de sorte que le risque résiduel associé à chaque danger ainsi que le risque résiduel global soient jugés acceptables.</i></p> <p><i>Lorsqu'ils choisissent les solutions les plus appropriées, les fabricants appliquent les principes suivants, dans l'ordre de priorité suivant :</i></p> <p><i>a) éliminer ou réduire les risques autant que possible grâce à une conception et une fabrication sûre ;</i></p> <p><i>b) le cas échéant, prendre des mesures de protection adéquates, y compris des alarmes lorsque nécessaire, pour les risques qui ne peuvent être éliminés ; et</i></p> <p><i>c) fournir des informations de sécurité (mises en garde/précautions/contre-indications) et, le cas échéant, une formation aux utilisateurs.</i></p> <p><i>Les fabricants informent les utilisateurs concernant tout risque résiduel. »</i></p> | <p>Alors que l'EE 2 se limitait à définir les principes appropriés pour « pour retenir les solutions les mieux appropriées », l'EGSP 4 définit « l'ordre de priorité » de ces solutions.</p> <p>Ainsi, les premières mesures de réduction des risques d'un DM doivent apparaître dès sa conception. Puis, suivent les étapes de fabrication.</p> <p>Si les risques ne peuvent être éliminés, des alarmes ou toutes autres mesures de protection adéquates doivent être mises en place.</p> <p>Enfin, la notice d'utilisation et l'étiquetage doivent inclure toutes informations de sécurité et de risques résiduels à destination des utilisateurs, y compris les patients.</p> |

| # | EGSP générales (annexe I du règlement (UE) 2017/745) | Commentaires personnels |
|---|--|--|
| 5 | <p>« Lorsqu'il s'agit d'éliminer ou de réduire les risques liés à une erreur d'utilisation, le fabricant applique les principes suivants :</p> <p>a) réduire autant que possible les risques liés aux caractéristiques ergonomiques du dispositif et à l'environnement dans lequel le dispositif est destiné à être utilisé (conception tenant compte de la sécurité du patient), et</p> <p>b) prendre en compte les connaissances techniques, l'expérience, le niveau d'éducation et de formation et l'environnement d'utilisation s'il y a lieu, ainsi que l'état de santé et la condition physique des utilisateurs auxquels le dispositif est destiné (conception pour des utilisateurs profanes, professionnels, handicapés ou autres). »</p> | <p>La gestion des risques liés à l'utilisation du DM était déjà incluse dans l'EE 1 mais pas assez mise en avant. L'EGSP 5 vient en faire une exigence spécifique et la met en valeur. Le fabricant peut s'appuyer sur la norme harmonisée EN 62366 - Dispositifs médicaux - Application de l'ingénierie de l'utilisabilité aux dispositifs médicaux.</p> |
| 6 | <p>« Les caractéristiques et les performances d'un dispositif ne sont pas altérées au point de mettre en danger la santé ou la sécurité du patient, de l'utilisateur et, le cas échéant, d'autres personnes pendant la durée de vie du dispositif, telle qu'elle est indiquée par le fabricant, lorsque le dispositif est soumis aux contraintes pouvant survenir dans des conditions normales d'utilisation et qu'il a été correctement entretenu selon les instructions du fabricant. »</p> | <p>L'EGSP 6 reprend les obligations de l'EE4 en y ajoutant la notion d'entretien du DM. Avant, on pouvait se poser la question de la responsabilité du fabricant lorsqu'un incident survenait sur un DM mal entretenu par l'utilisateur. L'EGSP 6 apporte un éclaircissement en précisant que celui-ci doit avoir « été correctement entretenu selon les instructions du fabricant ». Cette précision laisse aussi place à une obligation du fabricant d'établir, le cas échéant, des instructions d'entretien de son DM, basées sur la gestion des risques. Car le fabricant sera responsable si le DM a bien été entretenu selon ses instructions.</p> |

| # | EGSP générales (annexe I du règlement (UE) 2017/745) | Commentaires personnels |
|---|---|--|
| 7 | <p><i>« Les dispositifs sont conçus, fabriqués et conditionnés de façon à ce que leurs caractéristiques et leurs performances pendant leur utilisation prévue ne soient pas altérées pendant le transport et le stockage, par exemple par des variations de température et d'humidité, en tenant compte des instructions et des informations fournies par le fabricant. »</i></p> | <p>L'EGSP 7 reprend les termes de l'EE 5 en y ajoutant l'exemple des variations de température et d'humidité. Cet exemple est pertinent dans la mesure où ces paramètres varient significativement au sein de l'EEE. On retrouve parfois dans les instructions de stockage la mention de conservation « à température ambiante », mais la température ambiante en Norvège et en Grèce n'est pas tout à fait la même, et ce à différentes périodes de l'année. Le fabricant se doit d'envisager tous les cas de figure.</p> |
| 8 | <p><i>« Tous les risques connus et prévisibles ainsi que tous les effets secondaires indésirables sont réduits au minimum et sont acceptables au regard des bénéfices quantifiés que présentent pour le patient et/ou l'utilisateur les performances effectives du dispositif dans des conditions normales d'utilisation. »</i></p> | <p>L'EGSP 8 est analogue à l'EE 6. Mais celle-là est bien plus large et plus complète. Elle ne se limite plus qu'aux effets secondaires indéfrissables mais à tous les risques connus et prévisibles. Ceux-ci doivent être acceptables et réduits au minimum, autrement dit sans altérer le rapport bénéfice/risque. De plus, autre nouveauté, les bénéfices pour le patient et/ou l'utilisateur doivent être « quantifiés ».</p> |
| 9 | <p><i>« Pour les dispositifs visés à l'annexe XVI, les exigences générales en matière de sécurité établies aux points 1 et 8 de la présente annexe sont interprétées en ce sens que le dispositif, utilisé dans des conditions normales et conformément à sa destination, présente un risque nul ou un risque qui n'est pas supérieur au risque maximum acceptable lié à l'utilisation du produit, de manière à garantir un niveau élevé de protection de la sécurité et de la santé des personnes. »</i></p> | <p>L'EGSP 9 est une exigence nouvelle spécifique aux produits sans destinations médicales couverts par le règlement.</p> |

On peut noter l'absence de l'EE 6bis relative à l'évaluation clinique. On pourrait ainsi croire que l'évaluation clinique est marginalisée dans le règlement, or c'est tout à fait le contraire.

2. Des changements dans la définition du DM

D'après le règlement (UE) 2017/745, un dispositif médical est défini comme « *tout instrument, appareil, équipement, logiciel, implant, réactif, matière ou autre article, destiné par le fabricant à être utilisé, seul ou en association, chez l'homme pour l'une ou plusieurs des fins médicales précises suivantes :*

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

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

Les produits ci-après sont également réputés être des dispositifs médicaux :

- *Les dispositifs destinés à la maîtrise de la conception ou à l'assistance à celle-ci,*
- *Les produits spécifiquement destinés au nettoyage, à la désinfection ou à la stérilisation des dispositifs médicaux. »(15)*

La définition du DM selon le règlement se veut plus large et inclus notamment les dispositifs ayant une finalité non médicale (listés dans l'Annexe XVI du règlement). Il s'agit essentiellement de dispositifs à visée esthétique dont les technologies et les usages sont proches des DM. Cela clarifie le statut de nombreux produits aujourd'hui dits « frontières ».

3. Des changements dans les obligations des acteurs

3.1. Fabricant

D'après le règlement (UE) 2017/745, le fabricant est « *une personne physique ou morale qui fabrique ou remet à neuf un dispositif ou fait concevoir, fabriquer ou remettre à neuf un dispositif, et commercialise ce dispositif sous son nom ou sous sa marque.* »(15)

L'article 10 du règlement lui ajoute explicitement les obligations suivantes :

- Se conformer aux obligations concernant le système d'identification unique de dispositifs (IUD) ;
- Se conformer aux obligations liées à l'enregistrement sur le système électronique d'enregistrement des opérateurs économiques ;
- Améliorer en permanence le système de gestion de la qualité ;
- Coopérer à la demande de toute autorité compétente dans le cadre de la surveillance après commercialisation ;
- Disposer d'une couverture financière suffisante pour réparation des dommages causés par les DM défectueux.(15)

Autre nouveauté d'après l'article 15 du règlement, les fabricants de DM doivent disposer d'au moins une personne chargée de veiller au respect de la réglementation. Cette personne devra posséder l'une des qualifications suivantes :

- a. Un diplôme, un certificat ou un autre document de certification formelle sanctionnant des études universitaires en droit, en médecine, en pharmacie, en ingénierie ou dans une autre discipline scientifique pertinente, ou un cycle de cours reconnu équivalent par l'État membre concerné, et une expérience professionnelle d'au moins un an dans le domaine de la réglementation ou des systèmes de gestion de la qualité en rapport avec les dispositifs médicaux ;
- b. Une expérience professionnelle de quatre ans dans le domaine de la réglementation ou des systèmes de gestion de la qualité en rapport avec les dispositifs médicaux. (15)

3.2. Mandataire

D'après le règlement (UE) 2017/745, le mandataire est « *toute personne physique ou morale établie dans l'Union ayant reçu et accepté un mandat écrit d'un fabricant, situé hors de l'Union, pour agir pour le compte du fabricant aux fins de l'accomplissement de tâches déterminées liées aux obligations incombant à ce dernier en vertu du présent règlement.* »(15)

En outre, le règlement définit explicitement dans l'article 11 les obligations générales qui incombent aux mandataires. Celles-ci incluent notamment :

- Vérifier le marquage CE : le fabricant doit avoir établi une déclaration de conformité UE, avoir constitué la documentation technique du DM, avoir appliqué la bonne procédure de marquage CE ;
- Tenir la documentation relative au DM à disposition des autorités compétentes : le dossier technique, la déclaration de conformité et, le cas échéant, le certificat de conformité délivré par un organisme notifié ;
- Obtenir un numéro unique d'identification IUD du dispositif ;
- Se conformer aux obligations liées à l'enregistrement sur le système électronique d'enregistrement des opérateurs économiques :
- Faire le lien entre le fabricant et les autorités compétentes (demande d'échantillons, gestion des risques, signalement d'incidents) ;
- S'acquitter des tâches définies a minima par le règlement et précisées dans le mandat, et fournir une copie du mandat à l'autorité compétente sur demande ;
- Être solidairement responsable avec le fabricant ;
- Mettre fin au mandat si le fabricant ne respecte pas ses obligations, et en informer les autorités compétentes ;
- Informer immédiatement de la fin du mandat et des raisons de cette décision, l'autorité compétente de l'État membre dans lequel il est établi et, le cas échéant, l'ON.(15)

Autre nouveauté d'après l'article 15 du règlement, les mandataires doivent disposer en permanence et sans interruption d'au moins une personne chargée de veiller au respect de la réglementation. Cette personne devra posséder les mêmes qualifications que celles attendues chez le fabricant (vues en section 3.1 du présent chapitre).

3.3. Importateur

Le règlement (UE) 2017/745 précise qu'un importateur est « *toute personne physique ou morale établie dans l'Union qui met un dispositif provenant d'un pays tiers sur le marché de l'Union* ».

Le règlement (UE) 2017/745 définit explicitement dans l'article 13 les obligations générales qui incombent aux importateurs. Celles-ci incluent notamment :

- Vérifier la conformité des DM avant mise sur le marché ;
- Indiquer leurs coordonnées sur l'étiquette du DM (nom, raison sociale ou marque déposée, siège social et adresse) ;
- Vérifier l'enregistrement du DM dans le système IUD, et enregistrer leurs coordonnées dans le système électronique d'enregistrement des opérateurs économiques ;
- Respecter les conditions de stockage et de transport dans le cadre des activités d'importation ;
- Tenir un registre des réclamations, des DM non-conformes, et des rappels et retraits ; en informer le fabricant, le cas échéant, le mandataire, et les distributeurs de ces activités de suivi et fournir toute information sur demande ;
- Informer le fabricant, le mandataire et, le cas échéant, les autorités compétentes en cas de suspicion de non-conformité d'un DM ou de mise sur le marché d'un DM présentant un risque grave ;
- Coopérer aux demandes des autorités compétentes.(15)

3.4. Distributeur

Pour rappel, selon le code de la santé publique R.5211-4, est distributeur « *Toute personne physique ou morale se livrant au stockage de dispositifs médicaux et à leur distribution ou à leur exportation, à l'exclusion de la vente au public* ». (4)

Cette article devra être modifié, car le règlement (UE) 2017/745 précise qu'un distributeur est « *toute personne physique ou morale faisant partie de la chaîne d'approvisionnement, autre*

que le fabricant ou l'importateur, qui met un dispositif à disposition sur le marché, jusqu'au stade de sa mise en service ». (15)

La définition du règlement va plus loin que celle du CSP puisqu'elle introduit chez le distributeur les activités de mise à disposition et de mise en service du DM. Par conséquent, **les pharmacies sont maintenant considérées comme des distributeurs de DM.**

Le règlement définit explicitement dans l'article 14 les obligations générales qui incombent aux distributeurs. Celles-ci incluent notamment :

- Vérifier la conformité du DM avant sa mise à disposition ;
- Respecter les conditions de stockage et de transport dans le cadre des activités de distribution ;
- Informer le fabricant, le mandataire et, le cas échéant, les autorités compétentes des États membres en cas de suspicion de non-conformité d'un DM ou de mise à disposition d'un DM présentant un risque grave ;
- Tenir un registre des réclamations, des DM non-conformes et des rappels et retraits, et informer le fabricant, le mandataire, et l'importateur de ces activités de suivi et fournir toute information sur demande ;
- Coopérer aux demandes des autorités compétentes.(15)

3.5. Organismes notifiés

Alors que chaque ON était sous la responsabilité d'une autorité compétente, les ON sont placés sous contrôle européen pour une meilleure harmonisation des pratiques.

Ils répondent désormais à un cahier de charges renforcé en matière de compétence et sont soumis à de nouvelles obligations de procédures (visite inopinée chez les fabricants, contrôles de produits).(16)

3.6. Autorités compétentes

Une véritable régulation du secteur à l'échelon européen est mise en place avec un groupe de coordination des autorités nationales et de nouveaux mécanismes de coopération étroite, notamment pour une surveillance du marché coordonnée.(16)

3.7. La commission européenne et la base de données européenne sur les DM

La Commission européenne (Commission) se voit attribuer de nouvelles responsabilités, notamment la gestion de la base de données européenne sur les dispositifs médicaux : Eudamed.

Les objectifs de la base de données Eudamed sont les suivants :

- Permettre au public d'être correctement informé des dispositifs mis sur le marché, des certificats correspondants délivrés par les ON et des opérateurs économiques concernés;
- Permettre l'identification unique des dispositifs dans le marché intérieur et faciliter leur traçabilité ;
- Permettre au public d'être correctement informé des investigations cliniques et aux promoteurs d'investigations cliniques de se conformer à leurs obligations ;
- Permettre aux fabricants de se conformer à leurs obligations en matière d'information ;
- Permettre aux autorités compétentes des États membres et à la Commission de s'acquitter des tâches que leur impose le règlement en connaissance de cause et renforcer la coopération entre elles.(15)

Les systèmes électroniques suivants font partie d'Eudamed :

- Le système électronique d'enregistrement des dispositifs ;
- La base de données IUD ;
- Le système électronique d'enregistrement des opérateurs économiques ;
- Le système électronique relatif aux organismes notifiés et aux certificats ;
- Le système électronique relatif aux investigations cliniques ;
- Le système électronique relatif à la vigilance et à la surveillance après commercialisation ;
- Le système électronique relatif à la surveillance du marché.(15)

3.8. Les nouveaux acteurs

3.8.1. *Le groupe de coordination en matière de dispositifs médicaux*

Le règlement annonce l'institution d'un groupe de coordination en matière de dispositifs médicaux (GCDM) à l'articles 103.

Chaque État membre nommera dans le GCDM, pour un mandat renouvelable de trois ans, un membre titulaire et un suppléant.

Le GCDM exécutera les tâches suivantes :

- a. Contribuer à l'évaluation des candidats à la fonction d'organisme d'évaluation de la conformité et d'organisme notifié ;
- b. Fournir des conseils à la Commission, à sa demande ;
- c. Contribuer à l'élaboration d'orientations pour une application efficace et harmonisée du règlement (Ex : désignation et surveillance des ON, évaluation et conduite des investigations cliniques par les fabricants, vigilance) ;
- d. Contribuer à assurer le suivi permanent des progrès techniques, et contribuer à apprécier la nécessité de modifier les exigences générales en matière de sécurité et de performances du règlement ;
- e. Contribuer à l'élaboration de normes concernant les dispositifs, de spécifications communes et d'orientations scientifiques ;
- f. Assister les autorités compétentes des États membres dans leurs activités de coordination (Ex : classification, détermination du statut de DM, vigilance et surveillance de marché) ;
- g. Fournir des conseils, de sa propre initiative ou à la demande de la Commission, dans l'examen de toute question liée à l'application du règlement ;
- h. Contribuer à l'harmonisation des pratiques administratives relatives aux dispositifs dans les États membres.(15)

3.8.2. *Groupes d'experts et laboratoires spécialisés*

L'article 106 du règlement annonce la désignation par la Commission européenne de groupes d'experts et de laboratoires spécialisés. Ces désignations s'effectueront en concertation avec le GCDM et pourront être permanentes ou temporaires.(15)

Les groupes d'experts et les laboratoires spécialisés pourront réaliser les tâches suivantes, selon les besoins :

- a) Fournir une assistance scientifique, technique et clinique à la Commission et au GCDM en rapport avec l'application du règlement ;
- b) Contribuer à l'élaboration et au maintien d'orientations et de spécifications communes appropriées pour :
 - Les investigations cliniques,
 - L'évaluation clinique et le SCAC,
 - Les études de performances,
 - L'évaluation des performances et le suivi des performances après commercialisation,
 - La caractérisation physico-chimique, et
 - Les méthodes d'essai microbiologiques, mécaniques, électriques, électroniques ou toxicologiques non cliniques pour certains DM, et de biocompatibilité ;
- c) Elaborer et examiner des orientations pour l'évaluation clinique et pour l'évaluation des performances ;
- d) Contribuer à l'élaboration de normes au niveau international, en veillant à ce qu'elles correspondent à l'état de l'art ;
- e) Emettre des avis sur consultation des fabricants, des organismes notifiés et des États membres ;
- f) Contribuer à identifier les préoccupations et les questions émergentes en matière de sécurité et de performances des DM. (15)

L'article 106 précise aussi que les membres des groupes d'experts devront accomplir leurs tâches avec impartialité et objectivité. Ils n'accepteront d'instructions d'aucun ON ni d'aucun fabricant. Chaque membre établira une déclaration d'intérêts qui sera rendue publique. La Commission mettra en place des systèmes et des procédures visant à prévenir et gérer efficacement les conflits d'intérêts potentiels.(15)

4. Des changements dans la classification des DM

Comparée à la directive 93/42/CEE, le règlement apporte plus de critères (80 contre 56), plus de règles de classifications (22 contre 18) et de nombreux nouveaux cas particuliers (nanomatériaux, logiciels, implants mammaires...) sans changer le nombre de classes.

Les critères admettent 3 évolutions marquantes :

- Un logiciel indépendant est classé indépendamment.
- Une définition de “permettre un diagnostic direct” : fournir le diagnostic ou des informations décisives pour établir le diagnostic.
- Une utilisation en continu peut admettre des “interruptions temporaires” :

L'utilisation en continu inclut la durée totale d'utilisation du même dispositif. Cette notion ne tient pas compte d'une interruption temporaire d'utilisation, au cours d'une procédure, ou du retrait temporaire pour le nettoyage ou la désinfection du dispositif. Le caractère temporaire de l'interruption, est établi au regard de la durée de l'utilisation, avant et après la période d'interruption ou de retrait. Est aussi considérée comme utilisation en continu, l'utilisation cumulée d'un dispositif destiné par le fabricant à être immédiatement remplacé, par un autre du même type (par exemple, remplacement d'un pansement). (15)

Les nouvelles règles incluses, sont notamment :

- Règle 11 : pour les logiciels médicaux d'aide à décision thérapeutique ou diagnostique ;
- Règle 19 : pour les dispositifs qui incorporent un nanomatériau ;

- Règle 20 : pour les dispositifs invasifs non chirurgicaux en rapport avec les orifices du corps, destinés à administrer des médicaments par inhalation ;
- Règle 21 : pour les DM composés de substance(s) destinée(s) à être introduite(s)/appliquée(s) au corps ;
- Règle 22 : pour les dispositifs actifs thérapeutiques ayant une fonction de diagnostic intégrée ou incorporée qui détermine largement la prise en charge du patient. (15)

Le nouveau règlement requiert une mise à jour de la documentation technique par les fabricants de DM. En effet si la classe d'un DM évolue, ses modalités d'évaluation de la conformité sont susceptibles d'être impactées.

5. Des changements dans la documentation technique

Le règlement (UE) 2017/745 inclut de nouvelles exigences en termes de documentation, qui comprennent notamment :

- Le renseignement de l'Identification Unique du Dispositif (IUD) dans la description du DM (Article 27 et annexe VI du règlement) ;
- La documentation technique relative à la SAC (Annexe III du règlement) ;
- Le résumé des caractéristiques de sécurité et des performances cliniques pour les DM de classe III (Article 32 du règlement).

5.1. Le système d'identification unique des dispositifs

L'article 27 du règlement précise que « *le système d'identification unique des dispositifs (système IUD) permet l'identification et facilite la traçabilité des DM* ». Sont exclus les dispositifs sur mesure et les dispositifs faisant l'objet d'une investigation.

Le système IUD prévoit les dispositions suivantes :

- La production d'un IUD comprenant :
 - o Un Identifiant « Dispositif » IUD (IUD-ID), propre à un fabricant et à un DM, qui donne accès certaines informations prévues,
 - o Un Identifiant « Production » IUD (IUD-IP), qui identifie l'unité de production du DM et, le cas échéant, les DM conditionnés,
- L'apposition de l'IUD sur l'étiquette du DM ou sur son conditionnement ;
- L'enregistrement de l'IUD par les opérateurs économiques, les établissements de santé et les professionnels de la santé, conformément aux conditions fixées ;
- L'établissement d'un système électronique d'identification unique des dispositifs (base de données IUD incluse dans Eudamed).(15)

C'est uniquement l'UID-ID attribué par le fabricant au DM en question qui doit apparaître dans la documentation technique, puisque l'IUD-IP sera une partie variable selon l'unité de production.

Il faut savoir qu'un système analogue est déjà en cours de mise en place aux Etats Unis, avec un « Unique Device Identifier » (UDI). Le système IUD pourrait donc à terme permettre d'avoir un seul identifiant pour l'ensemble des marchés européens et américains. Il reste néanmoins à définir quand ce système sera opérationnel, et si la communication sera établie entre les bases de données américaine Global Unique Device Identification Database (GUDID) et européenne IUD (Eudamed).

5.2. La documentation technique relative à la surveillance après commercialisation

En ce qui concerne la surveillance après commercialisation, elle est maintenant officiellement définie dans le règlement comme :

« L'ensemble des activités réalisées par les fabricants, en collaboration avec d'autres opérateurs économiques, pour établir et tenir à jour une procédure systématique de collecte proactive de données sur leurs dispositifs mis sur le marché, mis à disposition sur le marché

ou mis en service de manière à dresser le bilan de leur utilisation, dans le but de repérer toute nécessité d'appliquer immédiatement une mesure préventive ou corrective. » (15)

Celui-ci lui dédie même une section spécifique (Section 1 du chapitre VII du règlement) et une annexe III relative à sa documentation technique.

« Pour chaque dispositif, les fabricants conçoivent, établissent, documentent, appliquent, maintiennent et mettent à jour un système de surveillance après commercialisation en fonction de la classe de risque et du type de dispositif. Ce système fait partie intégrante du système de gestion de la qualité mis en place par le fabricant », d'après l'article 83 du règlement.

Le système de SAC est donc applicable à toutes les classes de DM, et doit être conçu. Cela suppose un plan, d'où l'article 84 qui cite :

« Le système de surveillance après commercialisation visé à l'article 83 est fondé sur un plan de surveillance après commercialisation, dont les caractéristiques sont exposées à l'annexe III, section 1.1. Dans le cas de dispositifs autres que des dispositifs sur mesure, le plan de surveillance après commercialisation fait partie de la documentation technique prévue à l'annexe II. »(15)

Le plan de SAC concerne la collecte et l'utilisation des informations disponibles après commercialisation. Il s'agit notamment :

- Des informations concernant les incidents graves,
- Des informations concernant les incidents qui ne sont pas des incidents graves et les données relatives aux éventuels effets secondaires indésirables,
- Des informations provenant du rapport de tendances,
- Des publications, bases de données et/ou registres techniques ou spécialisés,
- Des informations fournies par les utilisateurs, les distributeurs et les importateurs, y compris les retours d'information et réclamations, et
- Des informations publiques concernant des dispositifs médicaux similaires.(15)

Ainsi le plan de SAC doit être inclus dans toute documentation technique établie, même pour les DM de classe I.

Pour ces derniers, l'article 85 prévoit la rédaction d'un rapport de SAC faisant la synthèse des résultats et des conclusions de l'analyse des données de SAC. Celui-ci est doit être mis à jour selon les besoins et mis à la disposition des autorités compétentes sur demande.(15)

Les fabricants de dispositifs des classes IIa, IIb et III établissent, pour chaque dispositif et, le cas échéant, pour chaque catégorie ou groupe de dispositifs, un rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR) faisant la synthèse des résultats et des conclusions de l'analyse des données de SAC. (15)

Les PSUR seront mis à jour :

- Selon les besoins et au moins tous les deux ans les fabricants de dispositifs de classe IIa ;
- Au moins une fois par an pour les fabricants de dispositifs des classes IIb et III .(15)

Il est précisé au point 3 de l'annexe III du règlement que les données issues du SAC concourront aux finalités suivantes :

- Actualiser la détermination du rapport bénéfice/risque et améliorer la gestion des risques ;
- Actualiser les informations sur la conception et la fabrication, la notice d'utilisation et l'étiquetage ;
- Actualiser l'évaluation clinique ;
- Actualiser le résumé des caractéristiques de sécurité et des performances cliniques ;
- Faire apparaître les besoins en matière de mesures préventives, de mesures correctives ou de mesures correctives de sécurité ;
- Répertorier les possibilités d'amélioration de la facilité d'utilisation, des performances et de la sécurité du dispositif ;
- Le cas échéant, contribuer à la SAC d'autres dispositifs ; et
- Identifier les tendances et en rendre compte.(15)

Les activités de SAC seront en outre renforcées par la coopération des différents acteurs grâce au système électronique relatif à la vigilance et à la SAC.

5.3. Le résumé des caractéristiques de sécurité et des performances cliniques

Dans le cas des dispositifs implantables et des dispositifs de classe III, autres que des dispositifs sur mesure ou les dispositifs faisant l'objet d'une investigation, le fabricant doit fournir un résumé des caractéristiques de sécurité et des performances cliniques. Le résumé des caractéristiques de sécurité et des performances cliniques doit être écrit de manière à être clair pour l'utilisateur auquel le dispositif est destiné et, le cas échéant, pour le patient, puisqu' il sera mis à la disposition du public via Eudamed.(15)

Le résumé des caractéristiques de sécurité et des performances cliniques contiendra au moins les éléments suivants :

- L'identifiant du DM et du fabricant, y compris l'IUD-ID de base et le numéro d'enregistrement unique ;
- La destination du DM ainsi que les indications ou contre-indications et les populations cibles ;
- Une description du DM et ses accessoires ;
- Les autres solutions diagnostiques ou thérapeutiques possibles ;
- Une référence aux normes harmonisées et aux spécifications communes appliquées ;
- Le résumé de l'évaluation clinique et les informations pertinentes sur le suivi clinique après commercialisation ;
- Le profil et la formation suggérés pour les utilisateurs ;
- Des informations sur tout risque résiduel et sur tout effet indésirable, les mises en garde et les précautions.

6. Des changements dans les procédures d'évaluation de la conformité

L'article 52 du règlement présente les procédures d'évaluation de la conformité. De plus, le règlement comporte quatre annexes qui décrivent avec plus de détails les différentes procédures. Il faudra en choisir une parmi celles associées à la classe du DM évalué :

- Annexe IX : Évaluation de la conformité sur la base d'un Système de Management de la Qualité (SMQ) et de l'évaluation de la Documentation Technique (DT).

- Annexe X : Examen de type.
- Annexe XI : Vérification de la conformité du produit.
- Annexe XIII : pour les dispositifs sur mesure.

Pas de changement pour les DM de classe I, autres que des DM sur mesure ou les DM faisant l'objet d'une investigation, le fabricant atteste la conformité des produits en établissant la déclaration de conformité UE, après avoir établi la DT et la documentation technique relative à la SAC.

Pour les autres classes de DM, le tableau VI suivant résume les nouvelles procédures d'évaluation applicables.

Tableau VI - Nouvelles procédures d'évaluation de la conformité applicable selon la classe du DM

| Classes | Procédures de marquage CE possibles | | | | |
|---|--|----|--|--|--|
| Classe I Stérile ou de mesurage ou instruments chirurgicaux réutilisables | Annexe IX, Chap I & III | | | | |
| | Évaluation de la conformité sur la base d'un SMQ | | | | |
| | OU | | | | |
| | Annexe XI, Vérification de la conformité du produit | | | | |
| | Partie A - Assurance de la qualité de la production | | | | |
| Classe IIa | Annexe IX, Chap I & III | | ET | Annexe IX, Chap II sections 4.4 à 4.8 | |
| | Évaluation de la conformité sur la base d'un SMQ | | | Évaluation de la documentation technique | |
| | OU | | | | |
| | Annexe XI, Vérification de la conformité du produit | | ET | Annexe IX, Chap II sections 4.4 à 4.8 | |
| | Partie A - Assurance de la qualité de la production | | | Évaluation de la documentation technique | |
| OU | | | | | |
| Annexe XI, Vérification de la conformité du produit | | ET | Annexe IX, Chap II sections 4.4 à 4.8 | | |
| Partie B – Vérification du produit | | | Évaluation de la documentation technique | | |
| Classe IIb | Annexe IX, Chap I & III | | ET | Annexe IX, Chap II | |
| | Évaluation de la conformité sur la base d'un SMQ | | | Évaluation de la documentation technique | |
| | OU | | | | |
| | Annexe X | ET | Annexe XI, | ET | Annexe XI, Vérification de la conformité du produit |
| Examen de type | Vérification de la conformité du produit | | Partie B – Vérification du produit | | |
| Partie A - Assurance de la qualité de la production | | | | | |
| Annexe IX - Évaluation de la conformité sur la base d'un système de gestion de la qualité et de l'évaluation de la documentation technique | | | | | |
| OU | | | | | |
| Classe III | Annexe X | | ET | Annexe XI, Vérification de la conformité du produit | |
| | Examen de type | | | Partie B – Vérification du produit | |
| | Partie A - Assurance de la qualité de la production | | | | |

Source : Informations issues du règlement UE 2017/745 (15)

Outre les procédures citées au tableau VI, et conformément à l'article 54 du règlement, l'ON doit suivre une procédure de consultation dans le cadre de l'évaluation clinique lorsqu'il procède à l'évaluation de la conformité des DM suivants :

- DM implantables de classe III ;
- DM actifs de classe IIb destinés à administrer dans l'organisme et/ou à retirer de l'organisme un médicament.,(15)

Le tableau VII suivant présente la procédure de consultation dans le cadre de l'évaluation de la conformité des DM :

Tableau VII - Procédure de consultation dans le cadre de l'évaluation de la conformité des DM

| Etape | Qui | Documentation | Destinataire |
|----------|-------------------------|---|------------------|
| 1 | Fabricant | Rapport d'évaluation clinique du DM (et documentation associée) | ON |
| 2 | ON | Rapport d'évaluation de l'ON + Rapport d'évaluation clinique du Fabricant | Commission |
| 3 | Commission | Rapport d'évaluation de l'ON + Rapport d'évaluation clinique du Fabricant | Groupe d'experts |
| 4 | Groupe d'experts | Avis scientifique sur le rapport d'évaluation établi par l'ON sur la base des preuves cliniques fournies par le fabricant | ON Commission |

Source : Informations issues de l'article 54 du règlement UE 2017/745 (15)

L'ON doit prendre en considération l'avis scientifique du groupe d'experts.

Si le groupe d'experts conclut que le niveau de preuves cliniques est insuffisant, l'ON pourra conseiller au fabricant dans son rapport sur l'évaluation de la conformité :

- De restreindre la destination du DM à certains groupes de patients ou à certaines indications médicales,
- D'imposer une limite de la durée de validité du certificat,
- D'entreprendre certaines études de SCAC,
- D'adapter la notice d'utilisation ou le résumé des caractéristiques de sécurité et des performances,

- D'imposer d'autres restrictions, le cas échéant.(15)

S'il ne suit pas l'avis du groupe d'experts, l'ON doit le justifier dans son rapport sur l'évaluation de la conformité. La Commission mettra ensuite l'avis scientifique du groupe d'experts et la justification fournie par l'organisme notifié à la disposition du public via la base de données Eudamed.(15)

Il s'agit là d'une réelle nouveauté puisque jusque-là ces DM étaient bien souvent mis sur le marché sur la seule décision de l'ON qui consultait alors un ou des experts de son choix. Cette procédure permettra à terme d'harmoniser les pratiques des ON.

De nouvelles procédures de consultations ont aussi été créées pour d'autres cas comme les DM composés de substances absorbées par le corps humain ou dispersées localement dans celui-ci. L'ON devra alors demander à l'une des autorités compétentes ou à l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), un avis scientifique sur la conformité du dispositif avec les EGSP.

7. Des changements dans la procédure d'évaluation clinique

Les exigences relatives à l'évaluation clinique et aux investigations cliniques sont présentées au chapitre VI du règlement incluant les articles 61 à 82, et aux annexes XIV et XI.

D'après l'article 61, « la confirmation de la conformité aux exigences générales pertinentes en matière de sécurité et de performances [...] dans des conditions normales d'utilisation d'un dispositif, ainsi que l'évaluation des effets secondaires indésirables et du caractère acceptable du rapport bénéfice/risque [...] sont fondées sur des données cliniques apportant une preuve clinique suffisante [...].

Le fabricant précise et justifie le niveau de preuve clinique nécessaire pour démontrer la conformité aux exigences générales pertinentes en matière de sécurité et de performance. Ce niveau de preuve clinique est approprié, eu égard aux caractéristiques du dispositif et à sa destination.

À cet effet, les fabricants planifient, réalisent et documentent une évaluation clinique. »(15)

Bien que l'évaluation clinique n'apparaisse plus dans les EGSP générales, elle reste une exigence réglementaire et le principe reste le même. Cependant, le règlement introduit quelques nouveautés qui sont discutées à la section 4 au chapitre III.

Car avant de pouvoir apprécier l'impact de ces nouvelles règles, il est nécessaire de se familiariser avec la conduite actuelle de l'évaluation clinique selon le guide MEDDEV 2.7/1 rev.4. Ce qui fait l'objet du chapitre III.

III – EVALUATION CLINIQUE DES DISPOSITIFS MEDICAUX SELON LA VOIE DE LA LITTERATURE – LE GUIDE MEDDEV 2.7/1 REV.4

Ce chapitre abordera de manière plus détaillée la conduite de l'évaluation clinique selon le guide MEDDEV 2.7/1 rev. 4 (désigné ci-après « le guide »). Un focus sur les écarts entre le guide et le règlement (UE) 2017/745 sera effectué en fin de chapitre.

1. Définitions

D'abord, distinguons l'évaluation clinique et l'investigation clinique d'après les définitions du MEDDEV 2.7/1 rev.4.

L'évaluation clinique est « *une procédure méthodologique et permanente de collecte, d'évaluation, et d'analyse des données cliniques relatives à un dispositif médical et pour évaluer s'il y a suffisamment de preuve clinique pour confirmer la conformité aux exigences essentielles de sécurité et de performance lors de l'utilisation du dispositif médical selon les instructions d'utilisation du fabricant* ». (12)

Il convient d'analyser les mots clés de cette définition :

- Procédure méthodologique : soit une démarche anticipée, définie a priori par un plan.
- Procédure permanente : L'évaluation clinique n'est donc pas une démarche à effectuer uniquement pour l'obtention du marquage CE. Elle doit se perpétuer tout au long du cycle de vie du DM.
- Procédure de collecte : cela inclut un protocole de recherche, la définition de critères d'inclusion et d'exclusion.
- Procédure d'évaluation : critique et objective, basée sur des critères de pertinence préétablis.
- Procédure d'analyse : cela sous-entend établir une synthèse de toutes les données cliniques relevant de la preuve clinique spécifique au DM étudié ou à l'État de l'Art

autour des pathologies, des alternatives thérapeutiques, des bénéfices et des risques cliniques.

- Conformité aux exigences essentielles de sécurité : l'absence de risques inacceptables au regard du bénéfice patient (rapport bénéfices /risques favorable) lors d'une utilisation normale.
- Conformité aux exigences essentielles de performance : la performance clinique se traduit par le comportement du dispositif ou la réponse du patient tels qu'attendus et revendiqués par le fabricant dans un contexte d'utilisation normale.

L'investigation clinique est une étude systématique chez un ou plusieurs sujet humains, réalisée pour évaluer la sécurité ou les performances d'un dispositif médical.(12)

Mais qu'entend-t-on par données cliniques et preuves cliniques ?

Les données cliniques sont des informations de sécurité e/ou de performance générées à partir de l'utilisation clinique d'un dispositif. Leurs sources ont été évoquées précédemment à la section 5.3 du Chapitre I.

Les données cliniques ne se limitent donc pas aux résultats des investigations cliniques. Elles incluent toutes les informations obtenues lors de l'utilisation du DM chez l'homme. Il peut s'agir d'amélioration d'un score clinique, d'effets indésirables observés ou collectés lors de la surveillance après commercialisation, qui inclut la matériovigilance.

Certaines données précliniques pertinentes peuvent aussi soutenir l'évaluation clinique, comme les données de biocompatibilité.

Les preuves cliniques comprennent l'ensemble des données cliniques, voire précliniques, et le rapport d'évaluation clinique relatifs au DM.

2. L'Évaluation Clinique : une exigence réglementaire

L'évaluation clinique des DM n'est pas optionnelle, c'est une exigence essentielle générale définie en section 6.bis de l'annexe I de la directive 93/42/CEE modifiée par la directive 2007/45/CE. « La démonstration de la conformité aux EE doit inclure une évaluation clinique conformément à l'annexe X ». Elle est donc obligatoire pour toutes les classes de DM.

L'annexe X de la directive 93/42/CEE est spécifiquement réservée à l'évaluation clinique.

Elle précise que l'évaluation des performances, des effets indésirables et du rapport bénéfice/risque d'un DM doit être fondée sur des données cliniques. L'évaluation de ces données constitue l'évaluation clinique.

L'évaluation clinique doit suivre une procédure, fondée sur une méthodologie, et peut être basée sur trois approches :

- a. Une évaluation critique de la littérature scientifique pertinente et actualisée si, et seulement si, l'équivalence du DM évalué avec le DM auquel se rapportent les données est démontrée ;
- b. Une évaluation critique des résultats de toutes les investigations cliniques réalisées ;
- c. Une évaluation critique des données cliniques, voire précliniques, issues de la combinaison des deux approches précédentes.

L'annexe X précise aussi que les « investigations cliniques » doivent être réalisées dans le cas des DM implantables et des DM de classe III. Pour ceux-ci, c'est donc l'approche à privilégier. Le recours à l'évaluation critique de la littérature doit être exceptionnel et dûment justifié par les fabricants. Cette justification ne peut pas reposer uniquement sur la preuve de l'équivalence à un autre DM. En pratique, ce recours peut être envisagé en cas de modification d'un DM en démontrant l'absence d'impact sur les exigences essentielles de sécurité et de performance.

L'évaluation clinique et sa documentation doivent être mises à jour activement par le fabricant au moyen des données obtenues par son système de surveillance après commercialisation.

Dans ce chapitre, seule l'évaluation critique de la littérature scientifique sera abordée en détail.

3. Méthodologie de l'évaluation clinique par la voie de la littérature : MEDDEV 2.7/1 rev.4

Afin d'expliciter les directives européennes, la commission européenne, à travers ses groupes de travail, a établi des guides à l'attention des fabricants, des ON et des autorités compétentes.

Dans le secteur des DM, ce sont les guides MEDDEVs qui sont utilisés. Il faut noter que ceux-ci n'ont aucune valeur réglementaire, et ne sont donc pas obligatoires. En effet, seule la Cour européenne de justice peut donner une interprétation officielle des directives. Mais en pratique, il est prévu que les lignes directrices soient respectées, pour garantir l'application uniforme des dispositions pertinentes de la directive.

Comme dit précédemment en section 5.3 du chapitre I, le guide européen MEDDEV 2.7/1 relatif à l'évaluation clinique, établi à l'attention des fabricants et organismes notifiés, constitue un document de référence apportant des informations plus explicites notamment sur l'analyse des données cliniques, sur le rapport d'évaluation clinique, et sur la démonstration de l'équivalence.

Ils existent d'autres guides relatifs à des aspects plus spécifiques de l'évaluation clinique. Voir le tableau VIII ci-dessous.

Tableau VIII - Autres guides utiles pour l'évaluation clinique des DM

| Reference | Titres | Description |
|----------------------------|--|--|
| MEDDEV 2.7/2 | Guidelines for Competent Authorities for making a validation/assessment of a clinical investigation application under directives 90/385/EEC and 93/42/EC | Guide destiné aux autorités compétentes et relatif aux investigations cliniques. |
| MEDDEV 2.7/3 | Clinical investigations: serious adverse reporting under directives 90/385/EEC and 93/42/EC | Guide relatif à la vigilance lors des investigations cliniques. |
| MEDDEV 2.7/4 | Guidelines on Clinical investigations: a guide for manufacturers and notified bodies | Guide destiné aux fabricants et aux ON et relatif aux investigations cliniques. |
| MEDDEV 2.12/2 | Post Market Clinical Follow-up studies | Guide relatif aux études de suivi clinique après commercialisation |
| EN ISO 14155 : 2011 | Investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains – Bonnes pratiques cliniques | Norme relative aux investigations cliniques |

Le guide MEDDEV 2.7/1 rev.4 prend notamment pour référence les guides suivants :

- GHTF SG5 N1R7:2007: Clinical evidence - Key definitions and concepts
- GHTF SG5 N2R8 :2007: Clinical evaluation
- GHTF SG5 N41R9:2005: Essential principles of safety and performance(12)

Ceux-ci ont été établis par les groupes de travail de l'International Medical Device Regulators Forum (IMDRF). L'IMDRF est un groupe bénévole de régulateurs de dispositifs médicaux de l'Australie, du Brésil, du Canada, de la Chine, de l'Union européenne, du Japon et des États-Unis, créé en 2011. Ces régulateurs se sont associés pour reprendre le travail originel du Groupe de travail sur l'harmonisation mondiale des dispositifs médicaux (GHTF créé en 1990), et accélérer l'harmonisation ainsi que la convergence réglementaires internationales des dispositifs médicaux.(17)

Autre point important, on retrouve parmi les références du guide la norme NF EN ISO 14971 :2013 Dispositifs médicaux - application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux.

Voyons les changements qu'apporte cette nouvelle version du guide, ses principes généraux, et les différentes étapes de conduite de l'évaluation clinique.

3.1. MEDDEV 2.7/1 de la rev.3 à la rev.4

Le 29 Juin 2016, la nouvelle version (Rev.4) du guide européen MEDDEV 2.7/1 sur l'évaluation clinique DM a été publiée. Elle fut applicable dès publication sans période de transition prévue par le texte. En pratique, les ON ont aménagé une période de transition pour que les fabricants mettent en conformité leur documentation avec la révision 4. Les fabricants devaient établir un planning de transition selon le niveau de risque des DM.

Il faut savoir que le 15 juin 2016, le Conseil et le Parlement européen donnaient leur accord sur le règlement (UE) 2017/745 encore à l'état de projet. La nouvelle révision a donc aussi été vue comme un début d'alignement sur le règlement européen sur les DM, et comme outil de transition des exigences des directives vers celles du règlement. Toutefois, la révision 4 amorce un alignement, mais elle n'est pas en accord avec les exigences du nouveau règlement (UE) 2017/745. Ses écarts seront discutés en section 4 du présent chapitre.

Bien que la nouvelle révision soit plus longue et plus détaillée, dans la pratique, la plupart des différences fournissent des indications et des exemples utiles, et clarifient les exigences existantes plutôt que d'en introduire de nouvelles.

Les principaux changements sont mis évidence dans le tableau suivant.

Tableau IX - Principaux changements apportés par la révision 4 du MEDDEV 2.7/1

| Type de changement (Sections et Annexes du guide) | Description du changement |
|--|--|
| <p>Fréquence des mises à jour du rapport d'évaluation clinique (REC). (Section 6)</p> | <ul style="list-style-type: none"> • La Mise à jour du REC doit être annuelle pour les DM qui comporte des risques importants ou dont la technologie n'est pas encore bien établie ; • La Mise à jour du REC se fera tous les 2 à 5 ans pour les DM à risque plus faible, bien établis ; • La justification de la fréquence de mise à jour doit être apportée dans tous les cas ; • La mise à jour du REC est à réaliser en toutes circonstances et pour tous DM lorsque de nouvelles informations du PMS affectent l'évaluation ou ses conclusions. • Lorsque la participation d'organismes notifiés est requise, les mises à jour sont généralement coordonnées avec l'organisme notifié. Généralement, ils sont alignés sur le calendrier des audits de surveillance et le renouvellement des certificats. |
| <p>Qualification des auteurs et des évaluateurs (Section 6)</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Un diplôme d'études supérieures et cinq ans d'expérience professionnelle connexe ; ou • Dix ans d'expérience professionnelle si un diplôme n'est pas considéré comme une condition préalable ; • Les déviations à cette exigence doivent être documentées. |
| <p>Objectifs spécifiques et mesurables du REC (Section 7 ; Annexe A5)</p> | <ul style="list-style-type: none"> • L'obligation de lier les objectifs du REC à des paramètres de sécurité, de performance et de risque-bénéfice est plus clair. • Des conseils détaillés sont fournis à la section 7 et Annexe A5. |

| Type de changement (Sections et Annexes du guide) | Description du changement |
|--|---|
| Etablissement de l'état de l'art (Section 8) | <ul style="list-style-type: none"> • La section 8.2 fournit plus de détails sur l'établissement et la documentation de l'état de la technique et des options de traitement disponibles. Cela comprend l'établissement de la sécurité et de la performance de l'appareil, de ses équivalents revendiqués et de tout appareil de référence ou autre appareil similaire, ainsi que les risques et les avantages des autres options de traitement disponibles. |
| Validité scientifique des données cliniques (Sections 9 ; Annexe A6) | <ul style="list-style-type: none"> • Clarification de la démonstration de la validité scientifique des données, y compris considérations statistiques ; • Section 9.3.1 ("Comment évaluer la qualité méthodologique et la validité scientifique") aborde les facteurs qui peuvent affecter la validité scientifique de différents types d'ensembles de données. • Les facteurs qui pourraient affecter l'exhaustivité, l'objectivité ou le poids des données sont décrits : <ul style="list-style-type: none"> - Méthodes de recherche et de recherche documentaires (Section 8 et annexe A5 du guide), - Evaluation des données et pondération (section 9 et Annexe A6), et - Analyse des données et la démonstration de la conformité (Section 10 et annexe A7). |
| Démonstration de l'Equivalence (Annexe A1) Démonstration de l'Equivalence (Suite) | <ul style="list-style-type: none"> • Les exigences relatives à la démonstration de l'équivalence sont décrites en détail à l'annexe A1 ; • Les critères (cliniques, technologiques, biologiques) sont inchangés, mais plus d'informations sur comment cela devrait être documentés et les facteurs qui pourraient affecter la démonstration de l'équivalence sont fournis ; • Les différences de conception et leurs impacts sur la sécurité et la performance cliniques doivent être décrits. |

| Type de changement (Sections et Annexes du guide) | Description du changement |
|---|--|
| Accès aux données pour les DM équivalents (Annexe A12) | <ul style="list-style-type: none"> L'ON doit mettre en question l'accès du fabricant aux données sur le DM équivalent (Annexe A12.2.3) ; Ceci est considéré comme un point de transition pour le règlement, qui obligera le fabricant à avoir un contrat en place permettant l'accès aux données pour les DM concurrents avec lesquels l'équivalence est revendiquée. |
| Conditions nécessitant une investigation clinique (Annexe A2) | <ul style="list-style-type: none"> L'annexe 2 décrit les principales considérations relatives aux risques du DM et la manière dont les fabricants doivent déterminer s'ils ont des preuves cliniques suffisantes. |
| Rapport bénéfice/risque (Annexe A7) | <ul style="list-style-type: none"> Les lignes directrices sur l'analyse des données pour démontrer la sécurité et les performances du DM sont fournies en Annexe A7. Le Rapport bénéfice-risque en particulier, incluant l'évaluation et la quantification des bénéfices et des risques, et l'évaluation du rapport global bénéfice-risque sont discutés en Annexe A7.2. La valeur du SAC et les facteurs pouvant affecter la validité statistique de l'évaluation de ces données, sont abordés avec plus de détails. |
| Surveillance après commercialisation (SAC) et Suivi clinique après commercialisation (SCAC) (Sections 8, 9 ; Annexes A9, A10, A12) | <ul style="list-style-type: none"> Les liens entre le REC, le SAC et le SCAC sont renforcés. L'annexe A12 met en évidence les exigences applicables aux ON relatives au SCAC. |

Source : informations adaptées du BSI (18)

3.2. Principes généraux de l'évaluation clinique

A quoi sert l'évaluation clinique d'un DM ?

Elle a pour principal objectif de démontrer la conformité du DM avec les exigences essentielles de l'annexe I sections 1, 3, et 6 de la Directive 93/42/CEE. Celle-ci ne peut être revendiquée que lorsque sont en accord les informations contenues :

- Dans la documentation accompagnant le produit (étiquetage, notices d'utilisation, brochures commerciales, etc...),
- Dans le rapport d'évaluation clinique (REC), et
- Dans les données cliniques disponibles.

L'évaluateur doit en l'occurrence s'assurer que les points suivants, décrits dans la documentation fournie par le fabricant, sont supportés par des preuves cliniques suffisantes :

- La destination du DM (y compris les indications d'utilisation) ;
- Les performances et bénéfices cliniques (Toutes revendications en matière de performance ou de sécurité du DM) ;
- Les mesures d'évitement et de réductions des risques (Contre-indications, précautions, avertissements) ;
- L'ergonomie du DM pour les utilisateurs et la pertinence des informations ;
- Les instructions relatives à certains groupes de la population cible (Ex : les femmes enceintes, les enfants, etc...) (12)

Qui doit réaliser l'évaluation clinique ?

L'évaluation clinique est la responsabilité du fabricant. Elle doit être conduite par une personne qualifiée ou une équipe.

En principe, les évaluateurs doivent posséder les connaissances relatives :

- A la méthodologie de recherche bibliographique et à la rédaction médicale ;
- Aux exigences réglementaires ;
- Aux technologies du DM et ses applications ;

- Au diagnostic et à la prise en charge des indications revendiquées par le fabricant, y compris les alternatives thérapeutiques. (12)

Comme vu dans le tableau IX, les évaluateurs doivent en outre justifier des formations et des expériences professionnelles suivantes :

- Un diplôme de l'enseignement supérieur dans le domaine concerné et 5 années d'expérience professionnelle ; ou
- 10 ans d'expérience professionnelle dans le domaine concerné en absence de diplôme. (12)

Si l'expertise de l'évaluateur est inférieure ou différente, elle doit être justifiée et documentée.

L'évaluation clinique exige donc de réelles compétences et connaissances pluridisciplinaires à la fois bibliographiques, règlementaires, techniques et cliniques.

Quand doit être réalisée l'évaluation clinique ?

L'évaluation clinique concerne tous les DM, et doit être réalisée tout au long du cycle de vie du DM : c'est-à-dire, avant et après sa mise sur le marché. C'est un processus continu.

Quelle démarche pour réaliser l'évaluation clinique ?

L'évaluation clinique est basée sur une analyse complète des données cliniques avant et après commercialisation du DM, dans sa destination prévue.

La démarche d'évaluation clinique comprend les étapes suivantes :

- Etape 0 : Définir le champ d'application et le plan de l'évaluation clinique.
- Etape 1 : Identifier les données pertinentes.
- Etape 2 : Evaluer chaque donnée en termes de validité scientifique, de pertinence, et de contribution.
- Etape 3 : Analyser les données en termes de réponses aux exigences essentielles, cohérence avec les informations de la documentation technique, de balance bénéfice risque et de risques résiduels.
- Etape 4 : finaliser le rapport d'évaluation clinique. (12)

Abordons plus en détails chacune de ces étapes.

3.3. Etape 0 : Champ d'application et plan d'évaluation clinique

Avant d'initier l'évaluation clinique, le fabricant doit en définir son champ d'application et la planifier.

Le champ d'application inclut les exigences essentielles à satisfaire, la nature du DM (incluant sa description technique, ses indications médicales, et ses instructions d'utilisation) et son historique de développement. Il pose les bases pour les étapes suivantes, notamment l'identification des données pertinentes.

Par exemple, un DM peut être conçu pour plusieurs indications, mais le champ d'application peut se limiter à certaines d'entre elle. Dans ce cas, les données cliniques pertinentes sont celles relatives aux indications retenues uniquement. Les indications non retenues doivent faire l'objet d'une évaluation clinique spécifique, ou elles ne pourront être revendiquées par le fabricant. Un même DM peut donc avoir des indications différentes entre l'Europe et les autres marchés internationaux.

Pour assurer une conduite objective et méthodologique, le fabricant doit établir un plan d'évaluation clinique (PEC). Le PEC doit inclure différents aspects selon le stade du cycle de vie du DM. Une liste non exhaustive de ces aspects est présentée dans le tableau X suivant.

Tableau X - Liste non-exhaustive d'aspects à considérer pour l'élaboration du plan d'évaluation clinique

| Aspects à considérer pour l'élaboration du plan d'évaluation clinique | Avant marquage CE | Après marquage CE |
|--|-------------------------|-------------------------|
| Description du DM. | X | X |
| Caractéristiques de conception du DM, ou des indications ou des populations cibles, qui nécessitent une attention particulière. L'évaluation clinique doit couvrir toutes les caractéristiques de conception qui posent des problèmes de performance ou de sécurité (présence de composants médicaux, humains ou animaux), la destination prévue et l'application du dispositif (ex : groupe de traitement cible et maladie, avertissement, contre-indications, précautions, et méthode d'application) et les revendications spécifiques du fabricant sur la performance et la sécurité clinique du DM. | X | X |

| Aspects à considérer pour l'élaboration du plan d'évaluation clinique | Avant marquage CE | Après marquage CE |
|---|-------------------------|-------------------------|
| Informations nécessaires à la démonstration de l'équivalence, si revendiquée. | X | |
| Données de gestion de risque du DM (risques cliniques identifiés par l'analyses des risques). L'évaluation clinique nécessite des données et des références issues des documents de gestion des risques du fabricant. Ceux-ci identifient les risques associés au DM et comment ces risques ont été traités. L'évaluation clinique doit tenir compte de l'importance des risques cliniques qui subsistent après que les stratégies de réduction des risques aient été utilisées par le fabricant. | X | X |
| Les connaissances actuelles/l'état de l'art dans le secteur médical correspondant. Il s'agit des normes applicables et des documents guides, des informations liées aux pathologies traités par le DM, leur cours naturel, les autres DM de référence et les alternatives médical de la population cible. | X | X |
| Source (s) de données et type (s) de données à utiliser dans l'évaluation clinique. Les données pertinentes pour l'évaluation clinique peuvent être générées et conservées par le fabricant ou disponibles à partir de la littérature scientifique. | X | X |
| Changements significatifs introduits ou devant être introduits par le fabricant. Ceux-ci incluent notamment : <ul style="list-style-type: none"> • Les changements de conception • Les changements de matériaux ou de procédures de fabrication • Les changements des information fournies par le fabricant (étiquettes, notices, matériels promotionnels etc...) • La réévaluation de l'équivalence revendiquée afin de s'assurer qu'elle est toujours appropriée | | X |
| Préoccupations cliniques spécifiques émergentes. | | X |
| Aspects du PMS nécessitant une mise à jour régulière dans l'évaluation clinique rapport. | | X |

Source : Données traduites du MEDDEV 2.7/4 section 7.(12)

Il est important de savoir que les DM sont en majorité développés par incrémentation de modifications sur des produits existants. Dans ces cas, il est parfois possible pour un fabricant

de DM de s'appuyer sur des données cliniques existantes pour établir les preuves cliniques. Cette approche peut permettre au fabricant de réduire significativement la quantité de données cliniques à générer à travers une investigation clinique, voire de s'en affranchir. Mais elle est conditionnée par la **démonstration de l'équivalence** entre le DM évalué et le DM auquel se rapportent les données cliniques existantes.

La démonstration de l'équivalence est donc aussi critique que les données cliniques qu'elle supporte. Penchons-nous plus en détails sur les critères d'équivalence.

Démonstration de l'équivalence

Lorsqu'un fabricant choisit l'évaluation critique de la littérature, qu'il s'y limite ou non, il doit démontrer l'équivalence de son DM avec celui auquel se rapportent les données.

Le fabricant doit considérer non seulement les caractéristiques cliniques, mais aussi techniques et biologiques dans la démonstration de l'équivalence.

Pour présumer de l'équivalence, l'évaluateur doit respecter les principes suivants définis dans l'annexe 1 du MEDDEV 2.7/1 rev. 4 :

- a. La démonstration de l'équivalence ne concerne qu'un seul DM à part entière. Cela signifie que l'équivalence ne peut être discutée entre le DM évalué et une partie d'un autre DM, ou simultanément plusieurs dispositifs. Cependant, les évaluateurs peuvent se référer à plusieurs DM équivalents. Dans ce cas, chacun des DM doit faire l'objet d'une démonstration d'équivalence spécifique par rapport au DM évalué ;
- b. Trois caractéristiques doivent être satisfaites simultanément pour chaque DM présumé équivalent. Les caractéristiques cliniques, techniques et biologiques doivent être similaires (Tableau XI). Le terme « similaire » signifie qu'il n'y a aucune différence cliniquement significative entre les performances et la sécurité des DM ;
- c. Toute différence doit être identifiée, entièrement divulguée et évaluée. Attention aux traitements spéciaux qui modifient les caractéristiques des matériaux. Ils peuvent conduire à des caractéristiques techniques et biologiques significativement différentes.

Ceci devrait être pris en compte dans la démonstration de l'équivalence et documenté dans le REC ;

- d. Si possible, les spécifications et propriétés cliniquement pertinentes doivent être mesurées à la fois dans le DM évalué et dans le DM présumé équivalent, et présentées dans des tableaux comparatifs. Les informations non cliniques (par exemple, les rapports d'études précliniques) doivent être incluses, résumées et citées dans le REC ;
- e. Pour l'évaluation des caractéristiques techniques, les DM qui atteignent le même résultat thérapeutique par des moyens différents ne peuvent être considérés comme équivalents ;
- f. L'évaluation des caractéristiques biologiques doit prendre en compte l'équivalence toxicologique, les profils d'impuretés attendues, la réponse de l'hôte obtenue in vivo dans l'application prévue et la durée de contact prévue. La réalisation d'études histopathologiques complémentaires peut être nécessaire ;
- g. Les données cliniques considérées comme pertinentes sont les données obtenues lorsque le DM équivalent marqué CE est utilisé conformément à l'usage prévu dans la notice d'utilisation. Exceptionnellement, un DM présumé équivalent peut ne pas être marqué CE. Dans ce cas, le REC doit inclure son statut réglementaire, et une justification de l'utilisation de ses données. Cette justification doit expliquer si les données cliniques sont transférables aux population Européennes, et fournir une analyse de tous les écarts aux bonnes pratiques cliniques (telles que l'ISO 14155) et aux normes harmonisées pertinentes. (12)

Tableau XI - Caractéristiques à satisfaire pour la démonstration de l'équivalence des DM

| Caractéristiques | Critères de démonstration de l'équivalence |
|-------------------------------------|---|
| Caractéristiques Cliniques | <ul style="list-style-type: none"> • Mêmes états cliniques (c'est-à-dire des sévérités et stades similaires de la maladie, la même indication clinique) • Mêmes destinations prévues, • Mêmes sites corporels ; • Populations similaires (en tenant compte de l'âge, du sexe, de l'anatomie, de la physiologie et d'autres aspects) ; • Performances ne doivent pas être significativement différentes (il s'agit ici des performances cliniques pertinentes telles que l'effet clinique attendu, les destinations prévues spécifiques, la durée d'utilisation, etc.) |
| Caractéristiques Techniques | <ul style="list-style-type: none"> • De conception similaire • Mêmes conditions d'utilisation ; • Spécifications et des propriétés similaires • Mêmes méthodes de déploiement, le cas échéant ; • Principes opératoires et exigences critiques de performance similaires ; |
| Caractéristiques Biologiques | <ul style="list-style-type: none"> • Mêmes matériaux ou substances en contact avec les mêmes tissus humains ou fluides corporels ; • Des exceptions peuvent être prévues pour les DM en contact avec la peau intact et les composants mineurs de DM ; dans ces cas, l'évaluation de la sécurité biologique (par exemple en conformité avec les normes EN ISO 10993) et l'analyse des risques doivent prendre en considération le rôle et la nature des matériaux similaires, aussi bien que d'autres aspects nécessaires à une démonstration complète de l'équivalence. • Une justification expliquant la situation doit être fournie pour toute différence. |

Source : informations adaptées et traduites de l'annexe A1 du MEDDEV 2.7/1 rev.4(12)

3.4. Etape 1 : Identification des données pertinentes

Une fois le champ d'application et, le cas échéant, l'équivalence démontrée, les données cliniques pertinentes peuvent être collectées. En ce sens, le guide distingue les données générées et tenues par le fabricant et les données issues de la littérature.

Les données générées et tenues par le fabricant incluent, sans être exhaustifs, les éléments suivants :

- Les investigations cliniques avant commercialisation ;
- Les données cliniques générées par les activités de gestion des risques et de surveillance après commercialisation, que le fabricant a mis en œuvre en Europe et dans d'autres pays ;
- Études pré-cliniques pertinentes (par exemple, les rapports de test de laboratoire, y compris les données de vérification et de validation). (12)

Les données issues de la littérature incluent les éléments suivants sans être exhaustifs :

- Les données cliniques pertinentes pour le DM en cours d'évaluation, qui sont des données qui se rapportent soit au DM en cours d'évaluation ou à un DM équivalent (si l'équivalence est revendiquée) ;
- Les données relatives à l'état de l'art. (12)

Pour l'élaboration de la recherche bibliographique, les aspects suivants doivent être considérés dans le PEC et le REC :

- La stratégie de recherche bibliographique doit être complète et objective, c'est-à-dire qu'elle doit identifier toutes les données pertinentes à la fois favorables et défavorables.
- Plusieurs recherches bibliographiques avec différents critères de recherche ou focus sont généralement nécessaires pour obtenir les données nécessaires. L'Annexe A4 apporte des exemples de sources bibliographiques comme MEDLINE, PubMed, etc...
- Un protocole de recherche doit être établi pour documenter la planification de la recherche avant l'exécution. L'annexe A5 du guide apporte plus de détails sur les éléments du protocole de recherche et d'analyse documentaire.

- Un rapport de recherche bibliographique doit présenter les détails de l'exécution, les écarts par rapport au protocole de recherche documentaire et les résultats de la recherche.
- La recherche bibliographique doit être suffisamment documentée pour que les méthodes puissent être évaluées de manière critique, que les résultats puissent être vérifiés et que la recherche puisse être reproduite si nécessaire. (12)

Les résumés d'articles ne permettent pas l'évaluation complète et indépendante des données, mais ils peuvent suffire à permettre une première évaluation de la pertinence d'un document. Des copies des documents complets doivent être obtenues pour la phase d'évaluation.

Les protocoles de recherche bibliographique, le ou les rapports de recherche bibliographique et les copies intégrales des documents pertinents font partie des preuves cliniques et, à leur tour, de la documentation technique relative au DM.

3.5. Etape 2 : Evaluation des données

Une fois les données collectées à l'étape 1, il est donc nécessaire pour les évaluateurs :

- D'évaluer la qualité méthodologique et la validité scientifique de ces informations ;
- De déterminer la pertinence de ces informations ;
- De pondérer systématiquement la contribution de chaque donnée. (12)

Pour assurer une évaluation des données systématique et non biaisée, les évaluateurs doivent élaborer un plan d'évaluation qui décrit la procédure et les critères d'évaluation à utiliser.

Le plan d'évaluation des données doit donc inclure :

- Les critères pour déterminer la qualité méthodologique et la validité scientifique de chaque donnée ;
- Les critères pour déterminer la pertinence des données (par rapport au DM et sa destination) ;
- Les critères pour pondérer la contribution de chaque donnée par rapport à l'évaluation clinique globale. (12)

Lors de l'évaluation de la pertinence des données collectées, il est important de déterminer si les données sont destinées à démontrer directement les performances cliniques et la sécurité clinique du DM (souvent appelées données pivot), ou si elles jouent un rôle de soutien indirect.

Les données pivot doivent avoir la qualité nécessaire pour démontrer la performance clinique adéquate et la sécurité clinique du dispositif évalué. Elles doivent être générées soit avec le DM en cours d'évaluation, soit avec un DM équivalent utilisé dans l'usage prévu par le fabricant.

Les autres données sont généralement évaluées et pondérées pour :

- Identifier et définir l'état de l'art dans le domaine médical correspondant ;
- Identifier des dangers (y compris les dangers dûs aux substances et aux technologies), des rapports de cas individuels peuvent être utilisés pour identifier les dangers nouveaux et inconnus associés au DM ;
- Justifier la validité des critères utilisés pour la démonstration de l'équivalence (si l'équivalence est revendiquée) ;
- Justifier la validité des critères de substitution (par exemple des critères d'imagerie, ou des paramètres biochimiques).
- Fournir des éléments d'entrée pour la planification des études pivots, notamment les études de SCAC. (15)

Le MEDDEV apporte des informations détaillées et utiles sur l'évaluation de la qualité méthodologique, la validité scientifique. En outre il fournit un tableau en section 9.3.2.c illustrant les données qui peuvent être prises en compte pour évaluer la pertinence d'une étude. Mais aucune méthodologie n'est imposée, notamment sur la manière dont la contribution des données doit être pondérée. La pondération peut être liée à la qualité méthodologique des études, ou au degré d'équivalence avec le DM évalué, ou encore à la représentativité de la population étudiée.

La conduite de l'évaluation des données doit respecter les principes suivants :

- Les critères adoptés doivent être en adéquation avec la nature et les caractéristiques du DM, ainsi que l'état de l'art ;
- Les critères peuvent être qualitatifs ou quantitatifs ;

- L'évaluation doit être approfondie et objective, en ce sens elle doit attribuer la pondération adéquate aux données favorables et défavorables ;
- Le plan d'évaluation doit être strictement suivi avec une application cohérente des critères prédéfinis ;
- L'évaluation des données collectées doit être fondée sur les textes intégraux et non sur les résumés d'articles ;
- L'évaluation des données et la justification du rejet de données doivent être documentées dans le REC. (12)

Le guide n'impose pas une méthode unique de pondération des données cliniques. Cependant, il admet que les données cliniques les plus robustes sont issues d'études cliniques contrôlées randomisées incluant le DM évalué dans l'usage prévu avec des patients et des utilisateurs représentatifs de la population cible.

3.6. Etape 3 : Analyse des données et conclusion

L'objectif de cette étape est de déterminer si l'ensemble des données collectées et évaluées démontre la conformité aux EE relatives à la performance et à la sécurité cliniques du DM dans son usage prévu.

Pour rappel, les EE correspondantes sont les EE1, EE3, EE6 listées dans le tableau XII ci-dessous.

Tableau XII - Exigences essentielles à satisfaire lors de l'évaluation clinique des DM

| Exigences essentielles à satisfaire lors de l'évaluation clinique des DM | |
|--|---|
| EE1 | <p>« Les dispositifs doivent être conçus et fabriqués de telle manière que, lorsqu'ils sont utilisés dans les conditions et aux fins prévues, leur utilisation ne compromette pas l'état clinique et la sécurité des patients ni la sécurité et la santé des utilisateurs ou, le cas échéant, d'autres personnes, étant entendu que les risques éventuels liés à leur utilisation constituent des risques acceptables au regard du bienfait apporté au patient et compatibles avec un niveau élevé de protection de la santé et de la sécurité.</p> <p>Il s'agit notamment :</p> <ul style="list-style-type: none">— de réduire, dans toute la mesure du possible, le risque d'une erreur d'utilisation due aux caractéristiques ergonomiques du dispositif et à l'environnement dans lequel le dispositif doit être utilisé (conception pour la sécurité du patient), et— de prendre en compte les connaissances techniques, l'expérience, l'éducation et la formation et, lorsque cela est possible, l'état de santé et la condition physique des utilisateurs auxquels les dispositifs sont destinés (conception pour les utilisateurs profanes, professionnels, handicapés ou autres). » |
| EE3 | <p>« Les dispositifs doivent atteindre les performances qui leur sont assignées par le fabricant et être conçus, fabriqués et conditionnés de manière à être aptes à remplir une ou plusieurs des fonctions visées à l'article 1er paragraphe 2 point a) et telles que spécifiées par le fabricant. »</p> |
| EE6 | <p>« Tout effet secondaire et indésirable doit constituer un risque acceptable au regard des performances assignées. »</p> |

Source : informations adaptées de l'annexe I de la directive 93/42/CEE modifiée par la directive 2007/47/CE

Afin de démontrer la conformité, les évaluateurs doivent :

- Utiliser des méthodes valides de pondération de la contribution des données en tenant compte de la revue systématique de la littérature relative à l'état de l'art ;
- Réaliser une analyse complète ; tous les produits et les indications couverts doivent être pris en compte ; la cohérence entre les données cliniques, la documentation du fabricant et le dossier de gestion des risques doit être établie ;
- Déterminer si des investigations cliniques supplémentaires ou d'autres mesures sont nécessaires pour générer des données manquantes ;

- Déterminer les besoins de SCAC en décrivant notamment les risques résiduels et les incertitudes sur la performance à moyen et long terme. (12)

L'annexe A7 du guide détaille comment réaliser cette évaluation. Le tableau XIII suivant résume les critères d'analyse des données cliniques pour démontrer la conformité aux EE correspondantes.

Tableau XIII - Critères d'analyse des données cliniques pour démontrer la conformité aux exigences essentielles correspondantes

| Exigences Essentielles correspondantes | Description des critères d'analyse des données cliniques |
|--|---|
| EE1 - Évaluation de la conformité avec exigence de sécurité | Les informations fournies par le fabricant (y compris l'étiquette, la notice d'utilisation, les matériels promotionnels disponibles, et les documents d'accompagnement éventuellement prévus par le fabricant), doivent correspondre aux données cliniques pertinentes évaluées à l'étape 2, à tous les risques résiduels, et aux autres informations cliniquement pertinentes. |
| EE1 - Évaluation de la conformité avec exigence d'un rapport bénéfices / risques acceptable | L'évaluateur doit : <ul style="list-style-type: none"> - Evaluer la cohérence des indications d'utilisation du DM décrites dans la notice ; La notice d'utilisation doit décrire correctement l'objectif de DM tel que démontré par des preuves cliniques suffisantes ; - Evaluer et quantifier les bénéfices cliniques du DM sur la santé des patients ; Les impacts positifs d'un DM sur la santé d'un individu doivent être significatifs (pertinents pour le patient) et mesurables. La nature, l'étendue, la probabilité et la durée des prestations devraient être prises en compte. - Evaluer les risques cliniques du DM sur la santé des patients identifiés dans la littérature ou via la matériovigilance ; La notice d'utilisation doit contenir des informations correctes pour réduire le risque d'erreur d'utilisation, des informations sur les risques résiduels et leur prise en charge, confirmées par des preuves cliniques suffisantes (par exemple, les instructions de manipulation, la description des risques, avertissements, |

| Exigences Essentielles correspondantes | Description des critères d'analyse des données cliniques |
|--|--|
| EE1 - Évaluation de la conformité avec exigence d'un rapport bénéfices / risques acceptable (Suite) | <p>précautions, contre-indications, instructions de gestion des situations indésirables prévisibles) ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluer l'acceptabilité des risques au regard des bénéfices cliniques apportés par le DM ; l'évaluation clinique doit démontrer que les risques pouvant être associés à l'usage prévu sont minimisés et acceptables lorsqu'ils sont comparés aux bénéfices pour le patient et qu'ils sont compatibles avec un niveau élevé de protection de la santé et de la sécurité. |
| EE3 - Évaluation de la conformité avec exigence de performance | <p>Les DM doivent atteindre les performances prévues par le fabricant dans des conditions normales d'utilisation. La capacité d'un DM à atteindre les performances revendiquées doit être démontrée par des preuves cliniques suffisantes.</p> <p>L'évaluation de la performance clinique peut varier considérablement entre les groupes de DM, en particulier entre les dispositifs thérapeutiques et diagnostiques.</p> |
| EE6 - Évaluation de la conformité avec exigence d'acceptabilité des effets secondaires indésirables (ESI) | <p>L'évaluation de l'acceptabilité des effets secondaires d'un DM requiert :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données cliniques pour l'évaluation de la nature, de la gravité et de la fréquence des ESI potentiels ; - un nombre adéquat d'observations (par exemple provenant d'investigations cliniques ou de SAC) pour garantir la validité scientifique des conclusions relatives aux ESI et aux performances du DM ; - la prise en compte de l'état de l'art, y compris les propriétés des DM de référence et les alternatives médicales actuellement disponibles pour les patients, et des critères objectifs de performance issus de normes applicables et/ou de guides existants. <p>En cas de manque de données cliniques ou d'un nombre insuffisant d'observations, la conformité à l'exigence d'acceptabilité des ESI n'est pas satisfaite.</p> |

Source : Informations adaptées de l'annexe A7 du MEDDEV 2.7/1 rev.4(12)

Cette analyse est indispensable pour établir la conclusion de l'évaluation clinique.

3.7. Etape 4 : Finalisation du rapport d'évaluation clinique

Un rapport d'évaluation clinique (REC) doit être compilé pour documenter l'évaluation clinique et ses résultats.

Le REC doit contenir suffisamment d'informations pour être lu et compris par une partie indépendante (par exemple, autorité de réglementation ou organisme notifié). Par conséquent, il doit fournir suffisamment de détails pour comprendre les critères de recherche adoptés par les évaluateurs, les données disponibles, toutes les hypothèses formulées et toutes les conclusions atteintes.

Le contenu du REC doit faire l'objet de références croisées avec les documents pertinents qui les soutiennent. Il doit être clair sur les données justifiant les revendications du fabricant, et qui reflètent les conclusions ou les opinions des évaluateurs. Le rapport doit inclure des références aux données issues de la littérature ou de tout rapport d'investigation clinique, avec des références croisées issues la documentation technique.

Il est important que le rapport souligne les différentes étapes de l'évaluation clinique.

Les évaluateurs doivent vérifier le REC, fournir une vérification indiquant qu'il contient un énoncé précis de leurs analyses et opinions, et signer le rapport. Ils doivent fournir leur CV et leur déclaration d'intérêts au fabricant.⁽¹²⁾ Des informations sur la déclaration d'intérêts sont disponibles dans l'annexe A11 (Informations sur les déclarations d'intérêts) du guide.

Le rapport d'évaluation clinique doit être daté et contrôlé par version.⁽¹²⁾ Un format suggéré pour le rapport d'évaluation clinique est présenté à l'annexe A9 (Rapport d'évaluation clinique - table des matières proposée, exemples de contenu) du guide. Les suggestions d'aspects à vérifier pour la publication d'un rapport d'évaluation clinique sont résumées à l'annexe A10 (Liste de contrôle proposée pour la publication du rapport d'évaluation clinique) du guide.

Enfin, il est important de rappeler qu'un REC conforme aux consignes du MEDDEV 2.7/7 ne permet de répondre qu'aux EE de la directive 93/42CEE modifiée par la directive 2007/47/CE. En effet, la mise en conformité d'un REC aux EGSP du règlement communautaire (UE)

2017/745 nécessitera une nouvelle révision du guide MEDDEV 2.7/1. Ceci nous conduit à nous intéresser aux écarts entre le guide et le règlement.

4. MEDDEV 2.7/1 rev.4 : Quels écarts par rapport au règlement (UE) 2017/745

Pour rappel, l'articles 61 du règlement (UE) 2017/745 précise que :

« La confirmation de la conformité aux exigences générales pertinentes en matière de sécurité et de performances [...] dans des conditions normales d'utilisation d'un dispositif, ainsi que l'évaluation des effets secondaires indésirables et du caractère acceptable du rapport bénéfice/risque [...] sont fondées sur des données cliniques apportant une preuve clinique suffisante [...].

Le fabricant précise et justifie le niveau de preuve clinique nécessaire pour démontrer la conformité aux exigences générales pertinentes en matière de sécurité et de performances. Ce niveau de preuve clinique est approprié, eu égard aux caractéristiques du dispositif et à sa destination.

À cet effet, les fabricants planifient, réalisent et documentent une évaluation clinique. »(15)

Bien que l'évaluation clinique n'apparaisse plus dans les EGSP générales, elle reste une exigence réglementaire et les principes sont conservés par rapport aux directives du guide MEDDEV 2.7/1 rev.4.

Cependant, le règlement introduit quelques nouveautés comme notamment :

1. La possibilité de consultation d'un groupe d'expert par le fabricant
2. L'obligation d'établir un contrat entre deux fabricants pour la démonstration de l'équivalence
3. Le recours incontournable aux investigations cliniques pour les DM implantables et ceux classes III avant commercialisation.
4. Une définition précise du SCAC et son contenu.
5. Les DM n'ayant pas de destination médicale prévue doivent aussi faire l'objet d'une évaluation clinique.

Abordons plus en détails chacune d'entre elles.

4.1. La consultation d'un groupe d'experts par le fabricant

Selon l'article 61, pour tous les dispositifs de classe III et pour les dispositifs de classe IIb destinés à administrer dans l'organisme et/ou à retirer de l'organisme un médicament, le fabricant aura la possibilité de consulter un groupe d'experts avant d'effectuer son évaluation clinique et/ou son investigation clinique.(15)

Il s'agit des groupes d'experts désignés par la Commission européenne.

Cette procédure aura l'avantage de mieux guider les fabricants dans leur stratégie de développement clinique et de préparation d'investigations cliniques.

4.2. Un contrat entre fabricants pour la démonstration de l'équivalence

Toujours d'après l'article 61, l'évaluation clinique suivra « *une procédure définie et méthodologiquement fondée sur :*

- a. *Une évaluation critique des publications scientifiques pertinentes actuellement disponibles concernant la sécurité, les performances, les caractéristiques de conception et la destination du dispositif, à condition que :*
 - *L'équivalence du DM faisant l'objet de l'évaluation clinique au DM auquel se rapportent les données soit démontrée, et*
 - *Le respect des exigences générales pertinentes en matière de sécurité et de performances soit établi ;*
- b. *Une évaluation critique des résultats de toutes les investigations cliniques disponibles ;*
et
- c. *La prise en compte des alternatives de traitement actuellement disponibles à cette fin, s'il en existe. Autrement dit la prise en compte de l'état de l'art. »(15)*

Mais en termes de démonstration de l'équivalence le règlement introduit surtout les nouvelles exigences suivantes :

- Les deux fabricants doivent avoir conclu un contrat qui accorde explicitement au fabricant du second DM un accès total et permanent à la documentation technique, et

- L'évaluation clinique d'origine doit avoir été effectuée conformément aux exigences du règlement, et que le fabricant du second dispositif doit en apporter la preuve manifeste à l'ON.(15)

Il est difficile d'estimer l'impact qu'aura cette exigence chez les fabricants de DM, cependant il est clair qu'elle sera significative. Sans ce contrat un fabricant sera dans l'incapacité totale de démontrer l'équivalence entre son DM et un DM concurrent. Même si ceux-ci partagent une technologie similaire. On peut imaginer que les revendications d'équivalence auront majoritairement pour cible :

- Des DM issues d'une même gamme développée par le même fabricant, ou
- Des DM appartenant à un autre fabricant issu d'un même groupe industriel.

4.3. Le recours incontournable aux investigations cliniques pour les DM implantables et ceux classes III avant commercialisation

Dans le cas des DM implantables et aux DM de classe III, les **investigations cliniques** seront obligatoires avant mise sur le marché d'après l'article 61 du règlement. (15)

L'obligation de conduire des investigations cliniques avant mise sur le marché ne s'appliquera pas aux DM implantables et aux DM de classe III si les trois conditions suivantes sont réunies :

- Le DM a été conçu en modifiant un DM déjà commercialisé par le même fabricant,
- Le fabricant a démontré que le DM modifié est équivalent au DM commercialisé et cette démonstration a été approuvée par l'ON, et
- L'évaluation clinique du DM commercialisé suffit à démontrer la conformité du DM modifié avec les exigences pertinentes en matière de sécurité et de performances.(15)

Dans ce cas, le plan de SCAC proposé par le fabricant doit être approprié et doit inclure des études « après commercialisation » pour démontrer la sécurité et les performances du DM. (15)

Ainsi même dans la situation ci-dessus, le fabricant n'est donc pas totalement affranchi d'investigations cliniques.

En outre, l'obligation de conduire des investigations cliniques ne s'appliquera pas aux DM implantables et aux DM de classe III :

a) qui ont été légalement mis sur le marché ou mis en service conformément à la directive 90/385/CEE ou à la directive 93/42/CEE et pour lesquels l'évaluation clinique :

- est fondée sur des données cliniques suffisantes, et
- est conforme à la spécification commune par produit qui est applicable pour l'évaluation clinique de ce type de dispositif, lorsqu'il en existe une ; ou

b) qui sont des sutures, agrafes, produits d'obturation dentaire, appareils orthodontiques, couronnes dentaires, vis, cales, plaques, guides, broches, clips ou dispositifs de connexion et pour lesquels l'évaluation clinique est fondée sur des données cliniques suffisantes et est conforme à la spécification commune par produit qui est applicable, lorsqu'il en existe une.(15)

La condition a) est plus restrictive qu'il n'y paraît car elle sous-entend une réévaluation des rapports d'évaluation clinique des DM implantables ou de classe III déjà commercialisés. Les fabricants de ceux-ci ne sont donc pas à l'abri de devoir mener des investigations cliniques après commercialisation dans un futur proche.

4.4. Exigences relatives à la surveillance après commercialisation

C'est la partie B de l'annexe XIV du règlement qui définit et décrit le contenu du SCAC.

Le SCAC est décrit comme un processus continu de mise à jour de l'évaluation clinique qui s'inscrit dans le plan de surveillance après commercialisation établi par le fabricant.

Pour le fabricant, mettre en place un SCAC c'est collecter et évaluer de manière proactive les données cliniques résultant de l'utilisation d'un DM marqué CE et commercialisé.

Les objectifs du SCAC sont :

- De confirmer la sécurité et les performances pendant toute la durée de vie prévue du DM,
- D'assurer le caractère constamment acceptable des risques identifiés, et

- De détecter les risques émergents sur la base d'éléments de preuve concrets.

Le plan de SCAC comprend au moins :

- Les méthodes et les procédures générales du SCAC à appliquer, telles que la collecte de l'expérience clinique acquise et des retours d'information des utilisateurs ainsi que la consultation de la littérature scientifique et d'autres sources de données cliniques ;
- Les méthodes et les procédures spécifiques du SCAC à appliquer, par exemple l'évaluation des registres appropriés ou des études de SCAC ;
- Une justification de l'adéquation des méthodes et des procédures précédentes ;
- Une référence aux parties pertinentes du rapport d'évaluation clinique, et du dossier de gestion des risques ;
- Les objectifs spécifiques fixés pour le SCAC ;
- Une évaluation des données cliniques relatives à des DM équivalents ou similaires ;
- Une référence aux spécifications communes, normes harmonisées ou aux guides utilisées par le fabricant, concernant le SCAC ; et
- Un calendrier détaillé et justifié pour les activités de SCAC (par exemple, analyse des données issues du SCAC et rapport).(15)

Le fabricant analyse les résultats du SCAC et les documente dans un rapport d'évaluation du SCAC, qui fait partie du rapport sur l'évaluation clinique et de la documentation technique. Les conclusions du rapport d'évaluation du SCAC sont prises en compte pour l'évaluation clinique. Si le SCAC met en évidence la nécessité de mesures préventives et/ou correctives, le fabricant doit mettre en place de telles mesures. (15)

Le SCAC est donc la partie du SAC spécifique aux données cliniques qui s'intègre à l'évaluation clinique, notamment lorsque celle-ci est mise à jour.

4.5. Cas des DM n'ayant pas de destination médicale

En ce qui concerne les DM sans destination médicale, le point 9 de l'article 61 précise :

« Dans le cas des produits n'ayant pas de destination médicale prévue [...] l'obligation de démontrer l'existence d'un bénéfice clinique [...] s'entend comme une obligation de démontrer la performance du dispositif. Les évaluations cliniques de ces produits sont fondées sur des données pertinentes concernant la sécurité, y compris des données issues de la surveillance après commercialisation, du SCAC, et, le cas échéant, d'investigations cliniques spécifiques. Des investigations cliniques sont conduites pour ces produits, sauf si la prise en compte des données cliniques existantes provenant d'un dispositif médical analogue est dûment justifiée. »(15)

Ces produits sont donc soumis aux mêmes exigences en matière d'évaluation clinique, d'investigations cliniques, de SAC et de SCAC.

Nous venons de parcourir les principes théoriques de l'évaluation clinique selon le guide MEDDEV 2.7/1 rev. 4, et ses écarts le règlement (UE) 2017/745. La mise en pratique de ces principes fera l'objet du chapitre suivant.

IV – ETUDE DE CAS : MISE A JOUR DU RAPPORT D’EVALUATION CLINIQUE D’UN DISPOSITIF MEDICAL, LES MICROSPHERES HEPASPHERE

L’objectif de ce chapitre est de présenter à travers mon expérience au sein de l’entreprise Biosphere Medical S.A. les aspects pratiques de l’évaluation clinique. Le projet consistait à mettre à jour des rapports cliniques existants, selon les directives du MEDDEV 2.7/1 rev. 4. Un accent sera mis sur l’élaboration du plan d’évaluation clinique, illustrée par quelques exemples jugés pertinents. Enfin la conduite du projet fera l’objet d’une discussion sur ses aspects pratiques.

1. Présentation du projet et du DM

1.1. Contexte et objectif du projet

Suite à la publication de la révision 4 du guide européen MEDDEV 2.7.1 le 29 juin 2016, les fabricants de DM devaient mettre conformité de leur documentation.

L’objectif du projet était donc de mettre à jour l’évaluation clinique relative aux Microspheres HepaSphere selon le MEDDEV 2.7/1 rev. 4.

Il faut comprendre qu’ici, l’enjeu principal est de prouver la sécurité et les performances des Microspheres HepaSphere vis-à-vis des utilisateurs et des patients, et de maintenir ces produits sur le marché avec leur usage prévu et les indications d’utilisation revendiquées par le fabricant Biosphere Medical S.A.

1.2. Description du DM

Les Microsphères HepaSphere (HS) appartiennent à la catégorie des agents d’embolisation. Elles sont conçues pour une embolisation contrôlée et ciblée. Les Microsphères HepaSphere peuvent être chargées en chlorhydrate de doxorubicine ou en irinotecan et sont capables de libérer le médicament localement dans la zone d’embolisation. Ces microsphères sont biocompatibles, hydrophiles, non résorbables, expansibles et déformables. Elles ont la particularité de gonfler, une fois mises en contact avec des solutions aqueuses. Elles sont disponibles en Europe dans quatre étendues de tailles : 150-200 μm , 100-150 μm , 50-100 μm et 30-60 μm .

Les Microsphères HepaSphere sont indiquées pour une utilisation dans l'embolisation de vaisseaux sanguins avec ou sans administration de chlorhydrate de doxorubicine à des fins thérapeutiques ou préopératoires dans les interventions suivantes :

- Embolisation du carcinome hépatocellulaire (CHC) ;
- Embolisation de métastases hépatiques.

Les Microsphères HepaSphere chargées avec de l'irinotecan sont indiquées pour les interventions suivantes :

- Embolisation de cancer colorectal métastatique (mCRC) dans le foie.

Les microsphères HepaSphere sont marquées CE en Europe et commercialisées aux USA sous le nom de marque QuadraSphere® Microspheres (QS).

2. Conduite du projet

2.1. Etat des lieux et analyse des écarts de la documentation existante

2.1.1. *Etat des lieux de la documentation existante*

Au début du projet, la documentation technique du produit HepaSphere comprenait deux rapports d'évaluation clinique distincts. Le premier était relatif aux indications avec ou sans chargement en chlorhydrate de doxorubicine (REC A). Le second était spécifique aux indications de chargement avec l'irinotecan (REC B).

2.1.2. *Analyse des écarts de la documentation existante*

Afin d'estimer les modifications à apporter à la documentation existante, une analyse des écarts entre celle-ci et les recommandations du MEDDEV 2.7/1 rev 4 a été réalisée. Une liste de point à contrôler a été établie en se basant sur la table des matières proposée à l'annexe A9 « Clinical evaluation report - proposed table of contents, examples of contents » du guide.

Les points principaux de cette analyse d'écarts sont présentés dans le tableau XIV suivant.

Tableau XIV - Analyse des écarts entre des REC existants et les attentes du MEDDEV 2.7/1 rev.4.

| Table des matières selon le MEDDEV 2.7/4 rev.7 | REC A (Utilisation de microsphères seules ou avec doxorubicine) | REC B (Utilisation de microsphères avec irinotécan) | Commentaires et mesures correctives pour la mise en conformité avec la révision 4 du MEDDEV 2.7/1. |
|---|---|---|--|
| Résumé de l'évaluation clinique | Le REC A ne comportait pas de résumé d'évaluation clinique. | Le REC B comportait bien un résumé d'évaluation clinique. | Les nouveaux rapports devraient inclure un résumé de l'évaluation clinique avec : <ul style="list-style-type: none"> - Un résumé de la détermination du rapport bénéfice / risque dans les groupes cibles et les indications médicales prévues, et - La démonstration de l'acceptabilité de du rapport bénéfice / risque sur la base de l'état de la technique dans les domaines médicaux concernés. |
| Champ d'application de l'évaluation clinique | Le champ d'application était bien décrit dans le REC A puisqu'il incluait : <ul style="list-style-type: none"> - L'identification du DM - Nom et adresse du fabricant. - Les directives applicables - La description du DM - L'historique de développement du DM - L'usage prévue du DM selon la notice d'utilisation - Les performances attendues - Les régions de mise sur le marché et volumes de ventes - L'historique des changements | Le champ d'application était bien décrit dans le REC B puisqu'il incluait : <ul style="list-style-type: none"> - L'identification du DM - Nom et adresse du fabricant. - Les directives applicables - La description du DM - L'historique de développement du DM - L'usage prévue du DM selon la notice d'utilisation - Les performances attendues - Les régions de mise sur le marché et volumes de ventes - L'historique des changements | Les éléments du REC A et B seraient repris dans les nouveaux rapports avec une mise à jour : <ul style="list-style-type: none"> - Des régions de mise sur le marché et volumes de ventes - De l'historique des changements |

| Table des matières selon le MEDDEV 2.7/4 rev.7 | REC A (Utilisation de microsphères seules ou avec doxorubicine) | REC B (Utilisation de microsphères avec irinotécan) | Commentaires et mesures correctives pour la mise en conformité avec la révision 4 du MEDDEV 2.7/1. |
|--|--|--|---|
| Contexte clinique, connaissances actuelles, état de l'art | Le REC A ne comprenait pas de section spécifique à l'état de l'art. Les connaissances actuelles étaient en fait discutées tout au long du rapport. Aucune stratégie de recherche bibliographique n'était associée aux sources citées. | Le REC B n'incluait pas de section spécifique à l'état de l'art. Bien que le contexte clinique fût décrit dans l'introduction du rapport et des références citées, aucune stratégie de recherche bibliographique n'était associée à ces sources. | Les nouveaux rapports devaient comporter une section spécifique à l'état de l'art, et supportée par des références bibliographiques à la stratégie de recherche clairement établie. Celle-ci devait aussi inclure : <ul style="list-style-type: none"> - Les normes et documents guides applicables, - Une description de l'évolution naturelle et des conséquences des pathologies concernées, et - Les types d'utilisateurs. |
| Type d'évaluation | Le type d'évaluation était implicite dans le REC A. | Le type d'évaluation était implicite dans le REC B. | Il devrait être clairement spécifié dans les plans et les nouveaux REC que la mise à jour de l'évaluation clinique serait basée sur la littérature scientifique actuellement disponible. |
| Démonstration de l'équivalence (Si revendiquée) | Le REC A revendiquait une équivalence avec un DM concurrent. La démonstration de l'équivalence incluait : <ul style="list-style-type: none"> - Les caractéristiques cliniques, biologiques et techniques. - Les études pré-cliniques comparatives réalisées et de la littérature utilisée | Le REC A revendiquait une équivalence avec un DM concurrent. La démonstration de l'équivalence incluait : <ul style="list-style-type: none"> - Les caractéristiques cliniques, biologiques et techniques. - Les études pré-cliniques comparatives réalisées et de la littérature utilisée | La nécessité de revendiquer un DM équivalent devrait être réévaluée pour chaque indication et pour chaque rapport. La démonstration de l'équivalence devait être décrite à travers un tableau comparatif dans les nouveaux rapports pour en faciliter l'évaluation par des tiers. |

| Table des matières selon le MEDDEV 2.7/4 rev.7 | REC A (Utilisation de microsphères seules ou avec doxorubicine) | REC B (Utilisation de microsphères avec irinotécan) | Commentaires et mesures correctives pour la mise en conformité avec la révision 4 du MEDDEV 2.7/1. |
|--|--|---|--|
| Démonstration de l'équivalence (si revendiqué) (Suite) | <ul style="list-style-type: none"> - Un tableau comparatif montrant les paramètres pertinents pour l'évaluation des trois caractéristiques. - Les différentes ont été identifiées et évaluées. | <ul style="list-style-type: none"> - Un tableau comparatif montrant les paramètres pertinents pour l'évaluation des trois caractéristiques similaires à ceux du REC A. - Les différentes ont été identifiées et évaluées. | |
| Données cliniques générées et tenues par le fabricant <i>Identification des données cliniques générées et conservées par le fabricant.</i> | <p>Le REC A incluait :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Une description des études précliniques - Les rapports de matériovigilance issus de bases de données, telle que MAUDE de la FDA, portant sur le DM HepaSphere /QuadraSphere et le DM équivalent. Les termes de recherches étaient « HepaSphere, QuadraSphere DM équivalent, used bland, or in combination with doxorubicin/irinotecan » et les résultats incluait 29 réclamations du 1er janvier 1998 au 31 décembre 2014. | <p>Le REC B incluait :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Une description des études précliniques - Les rapports de matériovigilance issus de bases de données, telle que MAUDE de la FDA, portant sur le DM HepaSphere /QuadraSphere et le DM équivalent. Les termes de recherches étaient « HepaSphere, QuadraSphere, DM équivalent, irinotecan, Campto » et les résultats incluait 6 réclamations du 1er janvier 1998 au 31 Aout 2014. | <p>Dans les nouveaux rapports, les données cliniques générés par le fabricant devraient aussi inclure une synthèse des réclamations clients traitées en interne. Une mise à jour des critères de recherche sur les bases de données MAUDE serait nécessaire, notamment pour actualiser ces informations.</p> |
| Données cliniques de Littérature | <p>La justification de la stratégie de recherche documentaire appliquée pour la récupération des données cliniques était incluse dans le protocole de recherche bibliographique. Les résultats, le nombre et le type de publications trouvées être pertinentes apparaissaient sous forme de tableaux dans le corps du rapport.</p> | <p>La justification de la stratégie de recherche documentaire appliquée pour la récupération des données cliniques était incluse dans le protocole de recherche bibliographique. Les résultats, le nombre et le type de publications trouvées être pertinentes apparaissaient sous forme de tableaux dans le corps du rapport.</p> | <p>Ces informations devaient aussi apparaître dans les nouveaux rapports.</p> |

| Table des matières selon le MEDDEV 2.7/4 rev.7 | REC A (Utilisation de microsphères seules ou avec doxorubicine) | REC B (Utilisation de microsphères avec irinotécan) | Commentaires et mesures correctives pour la mise en conformité avec la révision 4 du MEDDEV 2.7/1. |
|--|--|---|---|
| Résumé et évaluation des données cliniques | Les résumés des données cliniques produites et détenues par fabricant, et issues de la littérature scientifique étaient présentés sous formes de tableaux. Cependant leur pertinence et leur pondération n'étaient pas clairement établies. | Les résumés des données cliniques produites et détenues par fabricant, et issues de la littérature scientifique étaient présentés sous formes de tableaux. Leur pertinence et leur pondération étaient établies à travers des critères définis. | Les résumés des données cliniques produites et détenues par fabricant, et issues de la littérature scientifique étaient prévus sous forme de tableaux. Les critères de pertinence et de pondérations devaient être établies dans les PEC et être utilisés sans modification dans les REC. |
| Données cliniques issues de la littérature Protocole de recherche clinique. | <p>Un protocole de recherche clinique avait été établi avec les caractéristiques suivantes :</p> <p>Source : PubMed, MEDLINE ; Google scholar</p> <p>Termes de recherche : HepaSphere Microspheres, HepaSphere, QuadraSphere Microspheres, QuadraSphere, Super Absorbant Polymer</p> <p>Etendu : de 2002 à décembre 2014</p> <p>Critère d'inclusion : Etudes humaines et animales publiées dans un journal revu par des pairs, langue anglaise.</p> <p>Critère d'exclusion :</p> <p>Articles publiés en d'autres langues, articles relatifs à d'autres agents emboliques ou d'autres matériaux, articles limités au résumés, éditoriaux, lettre à l'éditeur, analyse économique, études in vitro.</p> <p>Chaque article était comparé aux autres pour identifier les doublons.</p> | <p>Un protocole de recherche clinique avait été établi avec les caractéristiques suivantes :</p> <p>Source : PubMed, MEDLINE ; Google scholar</p> <p>Termes de recherche : HepaSphere Microspheres, HepaSphere, QuadraSphere Microspheres, QuadraSphere, Super Absorbant Polymer, DM équivalent irinotecan</p> <p>Etendu : de 2002 à décembre 2014</p> <p>Critère d'inclusion : Etudes humaines et animales publiées dans un journal revu par des pairs.</p> <p>Critère d'exclusion :</p> <p>Articles publiés en d'autres langues, articles relatifs à d'autres agents emboliques ou d'autres matériaux, articles limités au résumés, éditoriaux, lettre à l'éditeur, analyse économique, études in vitro.</p> <p>Chaque article était comparé aux autres pour identifier les doublons.</p> | <p>Le rapport de recherche bibliographique était manifestement obsolète puisque les derniers articles dataient de décembre 2014. En outre, les critères de recherche étaient discutables dans le REC A. D'une part le DM équivalent n'apparaissait pas, alors que l'équivalence était revendiquée. Aucun article relatif au DM équivalent n'y était donc inclus.</p> <p>D'autre part, les critères d'inclusion comprenaient des études animales. Or les études animales ne répondent pas à la définition de données cliniques. Constituant des données précliniques, elles sont inappropriées dans la section relative aux « données cliniques » issues de la littérature. Cependant elles peuvent faire l'objet d'une recherche séparé et être présentées et discutées dans la section relative aux données précliniques. Ces informations devaient être corrigées dans les nouveaux rapports.</p> |

| Table des matières selon le MEDDEV 2.7/4 rev.7 | REC A (Utilisation de microsphères seules ou avec doxorubicine) | REC B (Utilisation de microsphères avec irinotécan) | Commentaires et mesures correctives pour la mise en conformité avec la révision 4 du MEDDEV 2.7/1. |
|--|---|--|--|
| Données cliniques issues de la littérature Résumé et rapport de recherche | Les résultats issus de la recherche bibliographique étaient joints sous forme que de captures d'écran avec annotations manuscrites du motif de d'inclusion ou d'exclusion de l'article. Mais le nombre d'articles issu de la recherche bibliographique n'était pas explicité. | Les résultats issus de la recherche bibliographique étaient joints sous forme que de captures d'écran avec annotations manuscrites du motif de d'inclusion ou d'exclusion de l'article. 198 articles étaient issus de la recherche bibliographique. | Les résultats issus de la recherche bibliographique devaient être présentés sous forme de tableaux. Le nombre d'articles obtenus, présélectionnés et analysés, ainsi que les motifs d'exclusions devaient être clairement indiqués dans les nouveaux rapports. |
| Evaluation des données pertinentes | Aucun critère d'évaluation des données n'était établi ou expliqué. Mais 46 articles ont été sélectionnés. Ceux-ci étaient résumés dans un tableau présentant, l'année, l'auteur, le journal, les objectifs et les résultats de chaque article. | Des critères d'évaluation des données étaient séparé selon la performance et la sécurité du DM. Les critères de données de performance étaient : <ul style="list-style-type: none"> - Une conception appropriée de l'étude - Des résultats reflétant la performance attendue - Une durée de suivi suffisante - Un effet observé cliniquement significatif Les critères de données de sécurité étaient : <ul style="list-style-type: none"> - Données issues du DM évalué ou du DM équivalent - DM utilisé pour la même destination prévue - Population représentative de la population cible - Données de haute qualité ou avec déficiences mineures | Les plans d'évaluation clinique devaient inclure des critères d'évaluation de pertinence. Ceux-ci devaient être appliqués dans les nouveaux rapports sans modifications. En cas de déviation, des justifications devaient être apportées. |

| Table des matières selon le MEDDEV 2.7/4 rev.7 | REC A (Utilisation de microsphères seules ou avec doxorubicine) | REC B (Utilisation de microsphères avec irinotécan) | Commentaires et mesures correctives pour la mise en conformité avec la révision 4 du MEDDEV 2.7/1. |
|--|--|--|--|
| Analyse des données cliniques | L'évaluation de la conformité avec les exigences de sécurité et de performance n'était pas clairement menée. De plus, l'évaluation de la conformité avec exigence sur le rapport bénéfices/risques acceptable n'était pas explicite, tout comme l'évaluation de la conformité avec exigence acceptabilité des effets secondaires indésirables. | L'évaluation de la conformité avec les exigences de sécurité et de performance était clairement menée. Mais l'évaluation de la conformité avec exigence sur le rapport bénéfices/risques acceptable n'était pas explicite, tout comme l'évaluation de la conformité avec exigence acceptabilité des effets secondaires indésirables. | Pour assurer des évaluations claires et bien menées, le plan et le nouveau rapport devaient inclure des sections spécifiques relatives aux évaluations de la conformité aux exigences de sécurité, de performance, de l'acceptabilité du rapport bénéfice/risque, et de l'acceptabilité des effets secondaires indésirables. |
| Conclusions | Des déclarations claires concernant la conformité aux exigences essentielles apparaissaient en conclusion du rapport. | Des déclarations claires concernant la conformité aux exigences essentielles apparaissaient en conclusion du rapport. | Des déclarations claires concernant la conformité aux exigences essentielles devaient apparaître en conclusion des nouveaux rapports. |
| Date de la prochaine évaluation clinique | Cette information n'apparaissait pas dans le rapport. | Cette information n'apparaissait pas dans le rapport. | La fréquence de mise à jour des nouveaux rapports devait être précisée et justifiée. |
| Dates et signatures | Ces informations apparaissaient dans le rapport. | Ces informations apparaissaient dans le rapport. | Ces informations devaient apparaître dans les nouveaux rapports. |

| Table des matières selon le MEDDEV 2.7/4 rev.7 | REC A (Utilisation de microsphères seules ou avec doxorubicine) | REC B (Utilisation de microsphères avec irinotécan) | Commentaires et mesures correctives pour la mise en conformité avec la révision 4 du MEDDEV 2.7/1. |
|---|---|---|---|
| Qualification des Évaluateurs responsables | Ces informations apparaissaient dans le rapport. | Ces informations apparaissaient dans le rapport. | Ces informations devaient aussi apparaître dans les nouveaux rapports. Il était nécessaire d'y ajouter les déclarations d'intérêt exigées par le guide. |
| Références | Ces informations apparaissaient dans le rapport. | Ces informations apparaissaient dans le rapport. | Ces informations devaient apparaître dans les nouveaux rapports. |

2.2. Etape 0 : Champ d'application et plan d'évaluation clinique

2.2.1. Définition du champ d'application

Suite à l'analyse préliminaire des REC A et REC B (Tableau XIV), il a été observé un nombre significatif d'informations redondantes, incohérentes, et non actualisées.

Pour améliorer la cohérence des informations et faciliter la mise à jour des évaluations cliniques futures, nous avons décidé d'établir un seul REC C couvrant l'intégralité des indications du DM HepaSphere.

Objectif du REC C

Le but de ce rapport d'évaluation clinique est de présenter les données cliniques telles que définies dans le MEDDEV 2.7.1 rev.4 pour fournir les preuves que :

- Les microsphères HepaSphere sont conformes aux Exigences Essentielles Européennes et sont utilisées conformément à leurs instructions d'utilisation pour l'usage auquel elles sont destinées ;
- Les bénéfices pour les patients l'emportent sur les risques et sont compatibles avec un haut niveau de sécurité ;
- Les performances cliniques sont confirmées et les microsphères HepaSphere répondent aux besoins et aux attentes des utilisateurs finaux, validant la conception des dispositifs ;
- Tout effet secondaire indésirable constitue un risque acceptable par rapport aux performances prévues ;
- Les procédures auxquelles le dispositif est destiné restent des techniques viables ;
- Les microsphères HepaSphere représentent un dispositif médical conforme à l'état de l'art.

Nom, Références et Fabricant du DM

Les Microsphères HepaSphere (HS) sont des agents d'embolisation fabriqués par BioSphere Médical S.A., Roissy en France, France.

Tableau XV - Références des Microsphères HepaSphere (HS)

| Taille nominale (µm) | Code couleur | Référence par masse de microsphères | |
|----------------------|--------------|-------------------------------------|--------|
| | | 25 mg | 50 mg |
| 30-60 | Orange | V225HS | V250HS |
| 50-100 | Jaune | V325HS | V350HS |
| 100-150 | Bleu | V525HS | V550HS |
| 150-200 | Rouge | V725HS | V750HS |

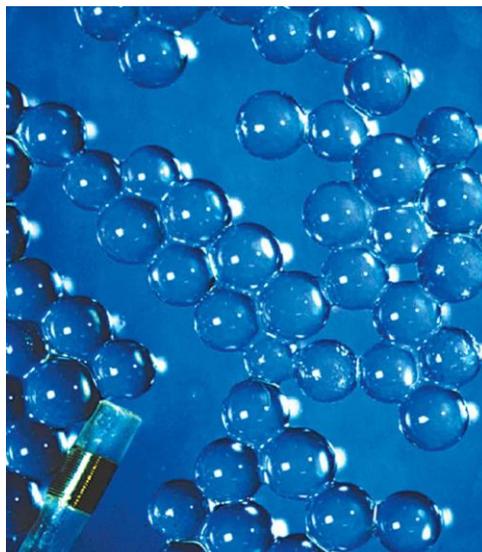
Le champ d'application du REC C couvre l'intégralité de ces références.

Description du DM

Les microsphères HepaSphere sont marquées CE depuis 2004 et vendues sur le marché européen depuis 2006.

Les dispositifs HepaSphere sont des microsphères composées d'un copolymère acrylique, conçues pour offrir une embolisation contrôlée et ciblée.

Figure 3 - Microsphères HepaSphere



Source : Osuga 2008(19)

Les microsphères HepaSphere sont biocompatibles, hydrophiles, non résorbables, expansibles, conformables et calibrées. Elles gonflent une fois exposées à des solutions aqueuses.

Les microsphères HepaSphere ont les propriétés suivantes :

- Sphériques et calibrées après reconstitution avec des solutions aqueuses pour un niveau d'occlusion prévisible, dirigé vers l'écoulement dans le système vasculaire ;
- Compressibles et résilientes pour pouvoir être délivrées par des microcathéters ;
- Hydrophiles afin d'éviter leur agglutination dans les cathéters ou dans l'artère pendant la procédure d'embolisation ;
- Non biodégradables et insolubles pour une occlusion permanente des vaisseaux ;
- Absorbantes par un processus d'interaction ionique pour la délivrance de médicaments ;
- Conformables, pour s'adapter à la lumière des vaisseaux conduisant à une occlusion plus complète ; des études in vivo démontrent la capacité d'une sphère à occlure des branches de vaisseaux bifurquées ;
- A usage unique.

Les Microsphères HepaSphere sont contenues sous forme sèche dans un flacon de 10 mL, muni d'une capsule sertie et placé dans un sachet scellé. Chaque flacon contient 25 ou 50 mg de microsphères HepaSphere déshydratées, à reconstituer en solution saline avant utilisation (Tableau).

Figure 4 - Flacon de microsphères HepaSphere



Les microsphères sont généralement administrées avec un produit de contraste radio-opaque dans l'artère cible du patient via un cathéter. Elles peuvent être utilisées pour l'administration de chlorhydrate de doxorubicine ou d'irinotécan selon les conditions décrites dans la notice d'utilisation.

Les microsphères HepaSphere sont des DM à usage unique. Cela signifie que chaque flacon de produit doit être utilisé pour un seul patient, et ne peut être réutilisé ou restérilisé après ouverture.

Indications d'utilisation du DM

Comme vu en section 1.2, les microsphères HepaSphere sont indiquées pour une utilisation dans l'embolisation des vaisseaux sanguins avec ou sans administration de doxorubicine à des fins thérapeutiques ou préopératoires dans les procédures suivantes :

- Embolisation du carcinome hépatocellulaire (CHC) ;
- Embolisation de métastases au foie.

Les microsphères HepaSphere chargées en irinotécan sont indiquées pour les interventions suivantes :

- Embolisation du cancer colorectal métastatique (mCRC) au foie.

Remarque : Il est important d'utiliser les mêmes termes que ceux contenus dans la notice d'utilisation afin d'éviter toute ambiguïté.

Classification du DM

Les microsphères HepaSphere sont des dispositifs non actifs et implantables, pour une utilisation à long terme. Selon la règle 8 tiret 4 de l'annexe IX de la directive 93/42/ CEE amendée par la directive 2007/47/CE :

« Tous les dispositifs implantables et les dispositifs invasifs à long terme de type chirurgical font partie de la classe IIb sauf s'ils sont destinés : [...] à administrer des médicaments, auxquels cas ils font partie de la classe III. »

Utilisées seules, les microsphères HepaSphere s'apparentent donc à des dispositifs de classe IIb. Cependant, combinées à l'administration de doxorubicine ou d'irinotécan, elles sont

considérées comme des dispositifs de classe III. Or pour rappel, si un même DM peut avoir plusieurs utilisations, la classification la plus stricte est retenue. Les Microsphères HepaSphere appartiennent donc à la classe III.

Selon la classification GMDN, elles appartiennent au groupe générique 45 664 qui correspond à la description « Particule d'embolisation avec agent chimiothérapeutique ».

Les contre-indications, les avertissements, les précautions d'emploi et les complications potentielles issues de la notice (Annexe 2) d'utilisation ont fait l'objet de sections spécifiques.

Historique du DM

Les microsphères HepaSphere sont largement utilisées depuis 2004. Leur nom historique est Super Absorbent Polymer (SAP).

La liste des modifications pertinentes figure dans le tableau XVI ci-dessous.

Tableau XVI - Historique des changements des microsphères HepaSphere

| Année | Type de modification | Description de la modification |
|-------------|------------------------|---|
| 2004 | Marquage CE initial | Marquage CE initial pour un usage sans médicament |
| 2007 | Extension d'indication | Marquage CE pour le chargement en doxorubicine |
| 2013 | Extension de taille | Marquage CE pour la taille 30-60µm |
| 2015 | Extension d'indication | Marquage CE pour le chargement en irinotécan |

Les microsphères HepaSphere sont marquées CE en Europe et commercialisées aux USA sous le nom de marque QuadraSphere® Microspheres.

Les Microsphères QuadraSphere® sont indiquées pour l'embolisation des tumeurs hypervasculaires, y compris les hépatomes, et les malformations artérioveineuses.

2.2.2. *Démonstration de l'équivalence*

Stratégie de démonstration de l'équivalence

Rappelons que les deux REC A et B préexistants revendiquaient une équivalence pour des dispositifs concurrents.

Cependant, le REC A relatif aux indications avec ou sans doxorubicine n'incluait pas le DM équivalent dans sa recherche bibliographique. Or, l'intérêt de la démonstration de l'équivalence est de pouvoir s'appuyer sur les données cliniques du DM équivalent issues de la littérature pour supporter les performances et la sécurité du DM évalué ; cette incohérence devait donc être corrigée.

Deux options étaient possibles :

- Continuer à revendiquer l'équivalence pour cette indication en incluant le DM équivalent dans la recherche bibliographique ;
- S'affranchir de l'équivalence pour cette indication.

Puisque les données cliniques existantes relatives aux indications avec ou sans doxorubicine étaient déjà suffisantes, la seconde option a été préférée.

Dans le cas du REC B, les données cliniques existantes relatives à l'administration de l'irinotécan n'ont pas été estimées suffisantes. En effet, cette indication n'a été approuvée qu'en 2015. Les données complémentaires relatives au DM équivalent semblaient donc nécessaires.

Compte tenu de l'historique des Microsphères HepaSphère et de la quantité de données cliniques disponibles pour chaque indication, l'évaluation clinique a été basée sur la littérature scientifique actuellement disponible sur :

- Les microsphères HepaSphère et QuadraSphère Microsphères avec ou sans administration de doxorubicine pour le traitement des hépatocarcinomes et des métastases hépatiques,
- Les microsphères HepaSphère, QuadraSphère et le dispositif équivalent avec administration d'irinotécan pour le traitement des métastases colorectales du foie.

Critères de démonstration de l'équivalence

L'équivalence ne peut être démontrée que lorsque, le dispositif faisant l'objet d'une évaluation clinique et le dispositif auquel se rapportent les données cliniques existantes, ont la même destination clinique, et que les caractéristiques techniques et biologiques des dispositifs et les procédures médicales appliquées sont similaires. Ce dernier point signifie qu'il ne doit pas y avoir de différence cliniquement significative dans la sécurité et la performance des dispositifs.

Ces critères ont été repris sous la forme d'un tableau comparatif (Tableau XVII). Le dispositif équivalent a été classé par rapport aux Microsphères HepaSphere pour chacune des utilisations prévues, ainsi que des caractéristiques techniques et biologiques, et notées comme suit : 1 = Identique ; 2 = similaire (différence cliniquement non significative) ; et 3 = différente (différence cliniquement significative). L'équivalence ne pouvait être revendiquée qu'en l'absence de différence cliniquement significative.

Rappelons que QuadraSphere Microspheres (Biosphere Medical), est un nom de marque spécifique au marché américain. Ce produit, bien qu'étant le même que HepaSphere Microspheres, diffère par son usage prévu. En effet, l'administration de médicament n'est pas incluse dans ses indications.

Pour illustration, la démonstration d'équivalence entre les dispositifs HepaSphere et QuadraSphere est présentée dans le tableau XVII suivant.

Tableau XVII - Démonstration d'équivalence entre les dispositifs HepaSphere et QuadraSphere

| Système de notation : Le dispositif équivalent est classé par rapport au dispositif sujet en termes d'utilisation prévue, de caractéristiques techniques et biologiques, le cas échéant, et est classé comme suit : | | | | |
|---|--|--|-----------------------------|---|
| 1 = Identique ; 2 = similaire (différence cliniquement non significative) ; 3 = différente (différence cliniquement significative) | | | | |
| Description | Dispositif Sujet Microsphères HepaSphere (HS) (Biosphere Medical) | Dispositif Equivalent Microsphères QuadraSphere (QS) (Biosphere Medical) | Note du DM équivalent | Commentaires |
| <i>Caractéristiques cliniques</i> | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Indications cliniques | <ul style="list-style-type: none"> - Carcinome hépatocellulaire et métastases au foie - Cancer colorectal métastatique du foie | <ul style="list-style-type: none"> - Tumeurs hypervasculaires, y compris les hépatomes - Malformations artério-veineuses | 2 | <p>Les indications revendiquées entre les deux dispositifs sont différentes. Mais bien que les malformations artério-veineuses n'entrent pas dans le champ d'application de ce rapport, le carcinome hépatocellulaire, les métastases du foie, et le Cancer colorectal métastatique du foie sont assimilables à des tumeurs hypervasculaires. Cette différence n'est donc pas cliniquement significative.</p> |

Système de notation : Le dispositif équivalent est classé par rapport au dispositif sujet en termes d'utilisation prévue, de caractéristiques techniques et biologiques, le cas échéant, et est classé comme suit :

1 = Identique ; 2 = similaire (différence cliniquement non significative) ; 3 = différente (différence cliniquement significative)

| Description | Dispositif Sujet Microsphères HepaSphere (HS) (Biosphere Medical) | Dispositif Equivalent Microsphères QuadraSphere (QS) (Biosphere Medical) | Note du DM équivalent | Commentaires |
|---|--|--|-----------------------------|--|
| <ul style="list-style-type: none"> Usage prévu | <p><i>Les microsphères HS sont indiquées pour une utilisation dans l'embolisation des vaisseaux sanguins avec ou sans administration de chlorhydrate de doxorubicine à des fins thérapeutiques ou préopératoires dans les procédures suivantes :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Embolisation du carcinome hépatocellulaire (CHC),</i> - <i>Embolisation des métastases au foie</i> <p><i>Les microsphères HepaSphere chargées en irinotécan sont indiquées pour :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Embolisation du cancer colorectal métastatique (CMRC) au foie.</i> | <p><i>Les Microsphères QS sont indiquées pour l'embolisation des tumeurs hypervascularisées, y compris les hépatomes, et les malformations artérioveineuses.</i></p> | 2 | <p>Les usages prévus des deux dispositifs sont différents. Mais leurs indications cliniques sont comparables. Bien que, le dispositif QS ne soit pas destiné à l'administration de doxorubicine ou d'irinotécan, le dispositif HS peut aussi être utilisé sans administration de cytotoxiques. Ces différences ne sont donc pas cliniquement significatives.</p> |

Système de notation : Le dispositif équivalent est classé par rapport au dispositif sujet en termes d'utilisation prévue, de caractéristiques techniques et biologiques, le cas échéant, et est classé comme suit :

1 = Identique ; 2 = similaire (différence cliniquement non significative) ; 3 = différente (différence cliniquement significative)

| Description | Dispositif Sujet Microsphères HepaSphere (HS) (Biosphere Medical) | Dispositif Equivalent Microsphères QuadraSphere (QS) (Biosphere Medical) | Note du DM équivalent | Commentaires |
|--|---|--|-----------------------------|---|
| <ul style="list-style-type: none"> Site d'application dans le corps | <i>Vaisseaux alimentant la tumeur au foie</i> | <i>Vaisseaux alimentant la tumeur</i> | 2 | Contrairement à HepaSphere, QuadraSphere n'est pas limité à l'embolisation des artères hépatiques, mais peut être utilisé dans celles-ci. Cette différence n'est donc pas cliniquement significative. |
| <ul style="list-style-type: none"> Population cible | <i>Patients adultes atteints de tumeurs malignes hypervascularisées au foie</i> | <i>Patients adultes atteints de tumeurs malignes hypervascularisées, et de malformations artério-veineuses</i> | 2 | Patients adultes atteints de tumeurs malignes hypervascularisées au foie sont aussi des Patients adultes atteints de tumeurs malignes hypervascularisées. Les populations cibles ne diffèrent pas de manière cliniquement significative. Elles sont donc comparables. Remarque : L'utilisation prévue n'est pas directement liée à la gravité et au stade de la maladie. |

Système de notation : Le dispositif équivalent est classé par rapport au dispositif sujet en termes d'utilisation prévue, de caractéristiques techniques et biologiques, le cas échéant, et est classé comme suit :

1 = Identique ; 2 = similaire (différence cliniquement non significative) ; 3 = différente (différence cliniquement significative)

| Description | Dispositif Sujet Microsphères HepaSphere (HS) (Biosphere Medical) | Dispositif Equivalent Microsphères QuadraSphere (QS) (Biosphere Medical) | Note du DM équivalent | Commentaires |
|--|---|--|-----------------------------|---|
| <ul style="list-style-type: none"> Performances attendues | <p><i>Dévascularisation complète du vaisseau embolisé et délivrance de l'agent chimiothérapeutique.</i></p> | <p><i>Dévascularisation complète du vaisseau embolisé</i></p> | 2 | <p>Les usages prévus des deux dispositifs sont différents. Mais leurs indications cliniques sont comparables. Bien que, le dispositif QuadraSphere ne soit pas destiné à l'administration de doxorubicine ou d'irinotécan, le dispositif HepaSphere peut aussi être utilisé sans administration de cytotoxiques. Cette différence n'est donc pas cliniquement significative car le dévascularisation complète du vaisseau embolisé est une performance commune attendue.</p> <p>Les deux produits sont prévus pour offrir des performances comparables.</p> |

Système de notation : Le dispositif équivalent est classé par rapport au dispositif sujet en termes d'utilisation prévue, de caractéristiques techniques et biologiques, le cas échéant, et est classé comme suit :

1 = Identique ; 2 = similaire (différence cliniquement non significative) ; 3 = différente (différence cliniquement significative)

| Description | Dispositif Sujet Microsphères HepaSphere (HS) (Biosphere Medical) | Dispositif Equivalent Microsphères QuadraSphere (QS) (Biosphere Medical) | Note du DM équivalent | Commentaires |
|--|--|---|-----------------------------|---|
| <i>Caractéristiques techniques</i> | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> Conception | <p><i>Les microsphères HepaSphere sont des microsphères biocompatibles, hydrophiles, non résorbables, extensibles, adaptables et calibrées avec précision.</i></p> <p><i>Ils sont conçus pour une embolisation contrôlée et ciblée.</i></p> <p><i>Les microsphères HepaSphere peuvent être chargées d'agents chimiothérapeutiques (doxorubicine et irinotécan) et peuvent libérer le médicament localement sur le site d'embolisation.</i></p> | <p><i>Les microsphères QuadraSphere sont des microsphères biocompatibles, hydrophiles, non résorbables, extensibles, adaptables et calibrées avec précision.</i></p> <p><i>Ils sont conçus pour une embolisation contrôlée et ciblée.</i></p> | 2 | <p>Les deux produits sont sphériques et ont une géométrie similaire à la lumière du vaisseau. Les deux produits sont des microsphères biocompatibles, hydrophiles, non résorbables et calibrées qui sont des implants permanents délivrés via un cathéter.</p> <p>Les deux produits sont conçus pour une embolisation contrôlée et ciblée.</p> <p>Le dispositif QS n'est pas destiné à être chargé en agents chimiothérapeutiques (doxorubicine et irinotécan).</p> <p>Les deux produits sont de conception comparable.</p> |

Système de notation : Le dispositif équivalent est classé par rapport au dispositif sujet en termes d'utilisation prévue, de caractéristiques techniques et biologiques, le cas échéant, et est classé comme suit :

1 = Identique ; 2 = similaire (différence cliniquement non significative) ; 3 = différente (différence cliniquement significative)

| Description | Dispositif Sujet Microsphères HepaSphere (HS) (Biosphere Medical) | Dispositif Equivalent Microsphères QuadraSphere (QS) (Biosphere Medical) | Note du DM équivalent | Commentaires |
|--|--|--|-----------------------------|--|
| <ul style="list-style-type: none"> Conditions d'utilisation | <p><i>Les microsphères HepaSphere ne doivent être utilisées que par des médecins formés aux procédures d'embolisation vasculaire.</i></p> <p><i>Ils choisissent la taille appropriée des microsphères HepaSphere qui correspondent le mieux à la pathologie (c.-à-d. La taille de la cible / du vaisseau vasculaire) et fournissent le résultat clinique souhaité.</i></p> <p><i>Ils choisissent le cathéter d'administration approprié (non inclus) en fonction de la taille du vaisseau cible et de la taille des microsphères HepaSphere utilisées.</i></p> | <p><i>Les microsphères QuadraSphere ne doivent être utilisées que par des médecins formés aux procédures d'embolisation vasculaire.</i></p> <p><i>Ils choisissent la taille appropriée des microsphères QuadraSphere qui correspondent le mieux à la pathologie (c.-à-d. La taille de la cible / du vaisseau vasculaire) et fournissent le résultat clinique souhaité.</i></p> <p><i>Ils choisissent le cathéter d'administration approprié (non inclus) en fonction de la taille du vaisseau cible et de la taille des microsphères QuadraSphere utilisées.</i></p> | 1 | Les deux produits doivent être utilisés par des médecins formés aux procédures d'embolisation vasculaire (radiologues interventionnels). |

Système de notation : Le dispositif équivalent est classé par rapport au dispositif sujet en termes d'utilisation prévue, de caractéristiques techniques et biologiques, le cas échéant, et est classé comme suit :

1 = Identique ; 2 = similaire (différence cliniquement non significative) ; 3 = différente (différence cliniquement significative)

| Description | Dispositif Sujet Microsphères HepaSphere (HS) (Biosphere Medical) | Dispositif Equivalent Microsphères QuadraSphere (QS) (Biosphere Medical) | Note du DM équivalent | Commentaires |
|--|--|--|-----------------------------|---|
| <ul style="list-style-type: none"> Spécifications et propriétés | <p><i>Les microsphères HepaSphere sont des biocompatibles, hydrophiles, non résorbables, extensibles, adaptables et calibrées avec précision.</i></p> <p><i>Les microsphères HepaSphere gonflent lors de l'exposition à des solutions aqueuses. Dans une solution aqueuse de NaCl à 0,9% et un produit de contraste non ionique, leur diamètre augmente de x4 par rapport à leur diamètre sec initial.</i></p> | <p><i>Les microsphères QuadraSphere sont des biocompatibles, hydrophiles, non résorbables, extensibles, adaptables et calibrées avec précision.</i></p> <p><i>Les microsphères QuadraSphere gonflent lors de l'exposition à des solutions aqueuses. Dans une solution aqueuse de NaCl à 0,9% et un produit de contraste non ionique, leur diamètre augmente de x4 par rapport à leur diamètre sec initial.</i></p> | 1 | <p>Les deux produits sont des microsphères biocompatibles, hydrophiles, non résorbables et calibrées ; ce sont des implants permanents.</p> <p>Les deux produits partagent les mêmes propriétés de gonflements.</p> |

Système de notation : Le dispositif équivalent est classé par rapport au dispositif sujet en termes d'utilisation prévue, de caractéristiques techniques et biologiques, le cas échéant, et est classé comme suit :

1 = Identique ; 2 = similaire (différence cliniquement non significative) ; 3 = différente (différence cliniquement significative)

| Description | Dispositif Sujet Microsphères HepaSphere (HS) (Biosphere Medical) | Dispositif Equivalent Microsphères QuadraSphere (QS) (Biosphere Medical) | Note du DM équivalent | Commentaires | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------------|--|--|---|------------------------|----------------|-----------|--------|-----------------|-----------|-------|------------------|-----------|------|------------------|-----------|-------|--|--------------|---|------------------------|----------------|-----------|--------|-----------------|-----------|------|------------------|-----------|------------|------------------|-----------|--------|---|---|
| Spécifications et propriétés (suite) | <p><i>Gammes de taille :</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Taille sèche</th> <th>Taille approximative après reconstitution</th> <th>Couleur de l'étiquette</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>30-60 μ</td> <td>120-240 μ</td> <td>Orange</td> </tr> <tr> <td>50-100 μ</td> <td>200-400 μ</td> <td>Jaune</td> </tr> <tr> <td>100-150 μ</td> <td>400-600 μ</td> <td>Bleu</td> </tr> <tr> <td>150-200 μ</td> <td>600-800 μ</td> <td>Rouge</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Stérile - Usage unique - Apyrogène</i></p> | Taille sèche | Taille approximative après reconstitution | Couleur de l'étiquette | 30-60 μ | 120-240 μ | Orange | 50-100 μ | 200-400 μ | Jaune | 100-150 μ | 400-600 μ | Bleu | 150-200 μ | 600-800 μ | Rouge | <p><i>Gammes de taille :</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Taille sèche</th> <th>Taille approximative après reconstitution</th> <th>Couleur de l'étiquette</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>30-60 μ</td> <td>120-240 μ</td> <td>Orange</td> </tr> <tr> <td>50-100 μ</td> <td>200-400 μ</td> <td>Vert</td> </tr> <tr> <td>100-150 μ</td> <td>400-600 μ</td> <td>Bleu clair</td> </tr> <tr> <td>150-200 μ</td> <td>600-800 μ</td> <td>Violet</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Stérile - Usage unique - Apyrogène</i></p> | Taille sèche | Taille approximative après reconstitution | Couleur de l'étiquette | 30-60 μ | 120-240 μ | Orange | 50-100 μ | 200-400 μ | Vert | 100-150 μ | 400-600 μ | Bleu clair | 150-200 μ | 600-800 μ | Violet | 1 | Dimensions sont identiques après reconstitution des microsphères HepaSphere et QuadraSphere avec une solution de contraste non ionique et du sérum physiologique. |
| Taille sèche | Taille approximative après reconstitution | Couleur de l'étiquette | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 30-60 μ | 120-240 μ | Orange | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 50-100 μ | 200-400 μ | Jaune | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 100-150 μ | 400-600 μ | Bleu | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 150-200 μ | 600-800 μ | Rouge | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Taille sèche | Taille approximative après reconstitution | Couleur de l'étiquette | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 30-60 μ | 120-240 μ | Orange | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 50-100 μ | 200-400 μ | Vert | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 100-150 μ | 400-600 μ | Bleu clair | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 150-200 μ | 600-800 μ | Violet | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Système de notation : Le dispositif équivalent est classé par rapport au dispositif sujet en termes d'utilisation prévue, de caractéristiques techniques et biologiques, le cas échéant, et est classé comme suit :

1 = Identique ; 2 = similaire (différence cliniquement non significative) ; 3 = différente (différence cliniquement significative)

| Description | Dispositif Sujet Microsphères HepaSphere (HS) (Biosphere Medical) | Dispositif Equivalent Microsphères QuadraSphere (QS) (Biosphere Medical) | Note du DM équivalent | Commentaires |
|--|--|---|-----------------------------|---|
| <ul style="list-style-type: none"> Méthode d'implantation | <p><i>Les microsphères HS sont préparées en les réhydratant avec une solution saline et / ou des agents de contraste et des agents chimiothérapeutiques.</i></p> | <p><i>Les microsphères QS sont préparées en les réhydratant avec une solution saline et / ou des agents de contraste.</i></p> | 2 | Le dispositif QuadraSphere n'est pas destiné à être chargé en agents chimiothérapeutiques (doxorubicine et irinotécan) lors de la procédure d'embolisation. |
| <ul style="list-style-type: none"> Exigences de performance critiques | <ul style="list-style-type: none"> - <i>Granulométrie des microsphères HepaSphere.</i> - <i>Capacité de chargement des agents chimiothérapeutiques (doxorubicine et irinotécan).</i> - <i>Capacité de relargage des agents chimiothérapeutiques (doxorubicine et irinotécan).</i> | <ul style="list-style-type: none"> - <i>Granulométrie des microsphères QuadraSphere.</i> | 2 | <p>Les exigences de performance critiques sont différentes car le dispositif QuadraSphere n'est pas destiné à être chargé en agents chimiothérapeutiques (doxorubicine et irinotécan).</p> <p>Cette différence n'est pas cliniquement significative car les deux produits sont prévus pour offrir des performances comparables.</p> |

Système de notation : Le dispositif équivalent est classé par rapport au dispositif sujet en termes d'utilisation prévue, de caractéristiques techniques et biologiques, le cas échéant, et est classé comme suit :

1 = Identique ; 2 = similaire (différence cliniquement non significative) ; 3 = différente (différence cliniquement significative)

| Description | Dispositif Sujet Microsphères HepaSphere (HS) (Biosphere Medical) | Dispositif Equivalent Microsphères QuadraSphere (QS) (Biosphere Medical) | Note du DM équivalent | Commentaires |
|---|---|--|-----------------------------|---|
| <ul style="list-style-type: none"> Principes de fonctionnement | <p><i>Le chargement de HS avec des agents chimiothérapeutiques se produit par 2 mécanismes :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>- absorption passive par gonflement à partir de son état sec dans une solution aqueuse du médicament</i> <i>- liaison ionique entre des groupes carboxylate chargés négativement de HS et des groupes amine chargés positivement tels que l'Irinotecan.</i> <p><i>Les microsphères HepaSphere obstruent le flux sanguin dans le tissu cible et délivrent une dose locale et prolongée d'agent chimiothérapeutique directement à la tumeur.</i></p> | <p><i>Les microsphères QS obstruent le flux sanguin dans le tissu cible.</i></p> <p><i>La procédure est réalisée en injectant le dispositif à travers un cathéter intravasculaire placé dans le vaisseau sanguin qui alimente la zone ciblée</i></p> | 2 | <p>Les principes de fonctionnement sont différents car le dispositif QuadraSphere n'est pas destiné à être chargé en agents chimiothérapeutiques (doxorubicine et irinotécan) lors de la procédure d'embolisation.</p> <p>Cette différence n'est pas cliniquement significative car les deux produits sont prévus pour offrir des performances comparables.</p> |

Système de notation : Le dispositif équivalent est classé par rapport au dispositif sujet en termes d'utilisation prévue, de caractéristiques techniques et biologiques, le cas échéant, et est classé comme suit :

1 = Identique ; 2 = similaire (différence cliniquement non significative) ; 3 = différente (différence cliniquement significative)

| Description | Dispositif Sujet Microsphères HepaSphere (HS) (Biosphere Medical) | Dispositif Equivalent Microsphères QuadraSphere (QS) (Biosphere Medical) | Note du DM équivalent | Commentaires |
|--|--|---|-----------------------------|--|
| <ul style="list-style-type: none"> Méthode de stérilisation | <p><i>Stérilisation par rayonnement gamma</i></p> | <p><i>Stérilisation par rayonnement gamma</i></p> | 1 | Les deux dispositifs ont la même méthode de stérilisation. |
| <ul style="list-style-type: none"> Conditionnement | <p><i>Les microsphères HepaSphere sont fournies dans un flacon de 10 ml. Chaque flacon contient 25 mg ou 50 mg de microsphères HepaSphere sèches.</i></p> <p><i>Le flacon est fermé par un capuchon serti en aluminium muni d'un couvercle à code couleur.</i></p>  | <p><i>Les microsphères QuadraSphere sont fournies dans un flacon de 10 ml. Chaque flacon contient 25 mg ou 50 mg de microsphères HepaSphere sèches.</i></p> <p><i>Le flacon est fermé par un capuchon serti en aluminium muni d'un couvercle à code couleur.</i></p>  | 1 | Les deux produits ont le même type de conditionnement. |

Système de notation : Le dispositif équivalent est classé par rapport au dispositif sujet en termes d'utilisation prévue, de caractéristiques techniques et biologiques, le cas échéant, et est classé comme suit :

1 = Identique ; 2 = similaire (différence cliniquement non significative) ; 3 = différente (différence cliniquement significative)

| Description | Dispositif Sujet Microsphères HepaSphere (HS) (Biosphere Medical) | Dispositif Equivalent Microsphères QuadraSphere (QS) (Biosphere Medical) | Note du DM équivalent | Commentaires |
|--|---|---|-----------------------------|---|
| <ul style="list-style-type: none"> Etiquetage | <p><i>L'étiquetage est codé en couleur en fonction de la taille des microsphères, ce qui facilite la différenciation de chaque code de référence.</i></p> <p><i>Les informations réglementaires obligatoires apparaissent.</i></p> <p><i>La notice d'utilisation est incluse dans la boîte.</i></p> | <p><i>L'étiquetage est codé en couleur en fonction de la taille des microsphères, ce qui facilite la différenciation de chaque code de référence.</i></p> <p><i>Les informations réglementaires obligatoires apparaissent.</i></p> <p><i>La notice d'utilisation est incluse dans la boîte.</i></p> | 1 | Les deux produits ont le même type d'étiquetage. |
| <ul style="list-style-type: none"> Processus de fabrication | <p><i>Processus de fabrication générale :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>- Synthèse des microsphères</i> <i>- Remplissage des flacons</i> <i>- Conditionnement</i> <i>- Stérilisation</i> | <p><i>Processus de fabrication générale :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>- Synthèse des microsphères</i> <i>- Remplissage des flacons</i> <i>- Conditionnement</i> <i>- Stérilisation</i> | 1 | Les deux produits ont le même processus de fabrication général. |

Système de notation : Le dispositif équivalent est classé par rapport au dispositif sujet en termes d'utilisation prévue, de caractéristiques techniques et biologiques, le cas échéant, et est classé comme suit :

1 = Identique ; 2 = similaire (différence cliniquement non significative) ; 3 = différente (différence cliniquement significative)

| Description | Dispositif Sujet Microsphères HepaSphere (HS) (Biosphere Medical) | Dispositif Equivalent Microsphères QuadraSphere (QS) (Biosphere Medical) | Note du DM équivalent | Commentaires |
|---|---|---|-----------------------------|--|
| <i>Caractéristiques biologiques</i> | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> Biocompatibilité des matériaux en contact avec les mêmes fluides corporels / tissus | <p><i>Le dispositif HepaSphere est un implant permanent, hydrophile, non résorbable.</i></p> <p><i>La classification des microsphères HepaSphere pour les tests de compatibilité, conformément à la norme ISO 10993-1, est la suivante :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>- Dispositif implantable</i> <i>- Appareil en contact permanent avec le corps humain (> 30 jours)</i> <i>- Dispositif en contact avec des tissus et du sang</i> <p><i>La biocompatibilité des microsphères HepaSphere a été évaluée selon la série des normes ISO 10993.</i></p> | <p><i>Le dispositif QuadraSphere est un implant permanent, hydrophile, non résorbable.</i></p> <p><i>La classification des microsphères QuadraSphere pour les tests de compatibilité, conformément à la norme ISO 10993-1, est la suivante :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>- Dispositif implantable</i> <i>- Appareil en contact permanent avec le corps humain (> 30 jours)</i> <i>- Dispositif en contact avec des tissus et du sang</i> <p><i>La biocompatibilité des microsphères QuadraSphere a été évaluée selon la série des normes ISO 10993.</i></p> | 1 | <p>D'après la norme harmonisée EN ISO 10993-1 : 2009 <i>Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 1 : Évaluation et essais au sein d'un processus de gestion du risque</i>, le profil de biocompatibilité d'un DM dépend principalement de ses matières premières, de son procédé de fabrication, y compris sa méthode de stérilisation, et de son usage prévu.</p> <p>Or les matières premières des microsphères HS et QS sont identiques., tout comme leur procédé de fabrication, y compris celui de stérilisation. Enfin, leur usage prévu est similaire dans la mesure où les mêmes matériaux sont en contact avec les mêmes fluides corporels et tissus pour la même durée.</p> <p>On peut donc conclure que les microsphères HS et QS ont le même profil de biocompatibilité.</p> |

La comparaison des deux dispositifs a soulevé des différences, notamment en termes d'indication et de conditions d'utilisation. Mais aucune de ces différences n'est cliniquement significative au regard du champ d'application du REC C. Ceci est principalement dû au fait que, tout comme les microsphères QuadraSphere, les microsphères HepaSphere peuvent aussi être utilisées seules. En outre, les indications plus larges des microsphères QuadraSphere, incluent celles des microsphères HepaSphere. On peut donc conclure sur l'équivalence de ces dispositifs. Il est ainsi possible d'utiliser la bibliographie et les données de matériovigilance relatives au dispositif QuadraSphere issues du marché américain.

2.3. Etape 1 : Identification des données pertinentes

Une fois le champ d'application défini et l'équivalence démontrée, les données cliniques pertinentes ont pu être collectées. En ce sens, nous avons distingué, les données générées et tenues par le fabricant et les données issues de la littérature.

Les données générées et tenues par le fabricant ont été principalement issues des activités de surveillance après commercialisation, que Biosphere Medical a mises en œuvre en Europe et dans d'autres pays. Ceci a inclus :

- Les réclamations clients, y compris le nombre d'unités vendues pour générer un taux de réclamation ;
- Les rapports de matériovigilance issus de bases de données reconnues, telle que MAUDE (Manufacturer And User facility Device Experience) de la FDA ;
- Les études pré-cliniques comparatives pour soutenir la démonstration de l'équivalence.
- Les données issues de la littérature incluent les éléments suivants sans être exhaustifs :
 - o Les données cliniques pertinentes qui se rapportent soit aux microsphères HS/QS soit au DM équivalent ;
 - o Les données relatives à l'état de l'art.

Pour l'élaboration de la recherche bibliographique, les aspects suivants ont été considérés dans le PEC :

- Une stratégie de recherche bibliographique a été définie pour identifier toutes les données pertinentes à la fois favorables et défavorables.
- Un protocole de recherche a été établi pour documenter la planification de la recherche avant l'exécution.
- Un rapport de recherche bibliographique a présenté les détails de l'exécution, les écarts par rapport au protocole de recherche documentaire et les résultats de la recherche.

Abordons plus concrètement la stratégie de recherche bibliographique établie.

Objectif de la stratégie d'identification des données cliniques

Dans le cadre du REC C, l'objectif principal de la recherche bibliographique a été d'identifier les données cliniques pertinentes. Ceci afin d'évaluer la performance et de documenter les bénéfices et les risques associés à l'utilisation clinique des microsphères HepaSphere, conformément aux indications de la notice d'utilisation.

Le second objectif a été d'identifier la littérature pertinente pour documenter :

- L'état de l'art et des techniques disponibles dans le domaine médical concerné ;
- La conformité des microsphères HepaSphere à l'état de l'art.

Critères de recherche bibliographique

Conformément aux recommandations du MEDDEV 2.7/4 rev.4 les données et documents suivants ont été considérés :

- Les données issues du suivi clinique après commercialisation (SCAC) de Biosphere Medical ;
- La littérature publiée tirée de publications scientifiques reconnues, y compris des données défavorables et favorables publiées depuis la première publication trouvée. Les bases de données scientifiques PubMed et Google Scholar ont été utilisées pour cette évaluation clinique ;
- Les bases de données publiques de matériovigilance (MAUDE, ANSM ...) ;

- Les spécifications techniques applicables des comités de normalisation concernés, le cas échéant ;
- La « Littérature grise », y compris les revues spécialisées, les thèses, l'Internet et les fichiers industriels disponibles, le cas échéant ;
- Toute autre source non publiée disponible connue de Biosphere Medical ou d'autres personnes impliquées dans l'évaluation clinique.

Le tableau suivant illustre les mots clés employés pour la recherche de la littérature relative aux microsphères HepaSphère et QuadraSphere sur PubMed.

Tableau XVIII - Mots-clés de la recherche bibliographique relative aux microsphères HepaSphère et QuadraSphere sur PubMed

| Mots-Clés | Base de données | Filtres |
|--|-----------------|--|
| HepaSphère | PubMed | - English French - Humans |
| OR HepaSphère Microspheres | PubMed | - English French - Humans |
| OR QuadraSphere | PubMed | - English French - Humans |
| OR QuadraSphere Microspheres | PubMed | - English French - Humans |
| OR Super absorbent polymer | PubMed | - English French - Humans - Embolization application |
| OR drug-eluting microspheres | PubMed | - English French - Humans - Clinical trial - Nom de marque : HepaSphère, QuadraSphere, - mCRC indication |
| OR chemoembolization irinotecan | PubMed | - English French - Humans - Clinical trial - Nom de marque : HepaSphère, QuadraSphere, - mCRC indication |

De plus, des protocoles de recherches bibliographiques relatifs au DM équivalent et à l'état de l'art ont été préparés et suivis.

Seules les données répondant aux critères suivants ont été sélectionnées pour examen :

- Les données se rapportant aux indications revendiquées, et aux caractéristiques des microsphères HepaSphere ou du « DM Equivalent » (pour l'indication de mCRC seulement) ;
- Les données se rapportant à la même population de patients auxquels le dispositif est destiné, à savoir les patients sans distinction de sexe et qui ne rencontrent pas de contre-indications ;
- Des publications en français et en anglais ;
- Les publications impliquant des humains.

Toutes les publications sur l'état de l'art ont été sélectionnées. Les publications générant des informations en double ont été rejetées.

La duplication des données entre plusieurs publications a été identifiée et évaluée dans le REC C.

Tout écart par rapport au protocole de recherche documentaire a été noté dans une section spécifique du REC C.

Résultats de la recherche bibliographique

Le tableau suivant présente les résultats de la recherche bibliographique.

Tableau XIX – Résultats de la recherche bibliographique.

| | |
|--|------------|
| Total des articles obtenus (recherche manuelle* incluse) | 155 |
| Total des articles présélectionnés (Après revue initiale des titres et des résumés) | 101 |
| Total des articles exclus après l'examen du texte intégral | 26 |
| Total des articles inclus pour l'analyse clinique | 75 |
| Publications incluses relatives à la performance et à la sécurité du DM | 51 |
| Publications incluses relatives à l'Etat de l'art (uniquement) incluses | 24 |

** La recherche manuelle comprenait les articles supplémentaires identifiés lors de la surveillance après commercialisation des Microsphères HepaSphere et QuadraSphere*

Les publications recueillies comprenaient un total de 51 publications, dont :

- 3 méta-analyses ;
- 3 essais contrôlés randomisés ;
- 21 études de cohorte (prospective) ;
- 5 registres ;
- 14 études cas-témoins (rétrospectives) ;
- 4 rapports de cas cliniques ;
- 1 article supportant les critères de performance.

L'article soutenant les critères de performance et les quatre rapports de cas et ont été pris en compte mais n'ont pas été intégrés dans les formulaires de revue bibliographique. Il y a eu 46 publications évaluées pour leur pertinence, où les microsphères HepaSphere (ou un dispositif équivalent) ont été utilisées pour :

- L'embolisation du carcinome hépatocellulaire (CHC) et des métastases hépatiques (n = 26)
 - o Dispositif utilisé seul (n = 2),
 - o Dispositif utilisé avec la doxorubicine (n = 24),
- L'embolisation du cancer colorectal métastatique (mCRC) au foie (n = 20)
 - o Dispositif utilisé avec l'irinotécan (n = 20)

La section suivante détaille comment a été menée la sélection de chaque publication.

2.4. Etape 2 : Evaluation des données

Une fois les données collectées à l'étape 1, il a été nécessaire :

- D'évaluer leur qualité méthodologique et leur validité scientifique ;
- De déterminer leur pertinence et
- De pondérer systématiquement leur contribution par rapport à l'évaluation clinique globale.

Pour assurer une évaluation des données systématiques et non biaisées, nous avons élaboré un plan d'évaluation qui décrit la procédure et les critères à utiliser.

Le plan d'évaluation des données doit donc inclure :

- Les critères pour déterminer la qualité méthodologique et la validité scientifique de chaque donnée ;
- Les critères pour déterminer la pertinence des données (par rapport au DM et sa destination) ;
- Les critères pour pondérer la contribution de chaque donnée par rapport à l'évaluation clinique globale.

Le plan d'évaluation des données cliniques est introduit ci-après.

Objectifs

L'objectif de l'évaluation des données a été de saisir la pertinence et les limites des données cliniques. Chaque publication a été évaluée, afin de déterminer si elle convenait pour répondre aux questions relatives à l'utilisation du DM, et dans quelle mesure elle contribuait à démontrer sa sécurité et ses performances (y compris les allégations spécifiques de sécurité ou de performance).

Critères d'évaluation

Chaque référence bibliographique a d'abord été évaluée pour sa pertinence, sur la base d'un examen de son titre et de son résumé. Lorsque d'autres informations ou clarifications étaient nécessaires, l'article complet a été obtenu. Cet exercice a été effectué par le chargé d'affaires réglementaires en consultation avec l'évaluateur clinique. Les critères de pertinence des données sont décrits dans le tableau XX ci-dessous.

Tableau XX - Critères d'évaluation pour la pertinence des données

| Critères de pertinences | Description | Système de pondération |
|--------------------------------------|--|---|
| Dispositif approprié | Les données ont-elles été générées à partir du DM sujet ou équivalent ? | D1 : DM sujet ou équivalent D2 : DM sujet/équivalent associé à d'autres thérapies D3 : autres DM |
| Application appropriée | Le DM a-t-il été utilisé pour la même utilisation prévue (méthodes d'implantation, indications, etc.) ? | A1 : Même utilisation A2 : Déviation mineurs A3 : Déviation majeurs |
| Population cible appropriée | Les données générées à partir d'un groupe de patients représentatif de la population cible prévue, (l'âge, le sexe, etc.) et l'état clinique (c'est-à-dire la maladie, y compris son niveau de sévérité) ? | P1 : Appropriée P2 : Limitée (à un sous-groupe de la population) P3 : Population différente |
| Données collectées acceptable | Les données collectées contenaient-elles suffisamment d'informations pour permettre une évaluation rationnelle et objective ? | R1 Haute qualité (Etude prospective contrôlée randomisée) R2 Carences mineures (autres types d'études) R3 Information insuffisante (Rapport non clinique, rapports de cas sans mention d'événement indésirable, affiche, duplicata, langue étrangère, hors champ, pas d'analyse statistique) |
| Aspects couverts | Les données sont-elles destinées à démontrer directement la performance clinique adéquate et la sécurité clinique de l'appareil (données pivots), ou les données ont un rôle de soutien indirect. | C1 Données de Performances / données de sécurité C2 Connaissances actuelles / état de l'art C3 Dangers nouveaux et inconnus auparavant C4 Critères pour la démonstration de l'équivalence C5 Validité des paramètres de substitution C6 Données d'entrée pour la planification d'études post-commercialisation |

Ces critères ont été élaborés en se basant sur le guide GHTF SG5 N2R8:2007.(20)

Voici quelques exemples pour illustrer l'application des critères de pertinence :

- D1 : Microsphères HepaSphere associées à la doxorubicine ou Microsphères QuadraSphere
- D2 : Microsphères HS associées aux mousses de gélatine
- D3 : Autres agents emboliques
- A1 : Chimioembolisation transartérielle (TACE) avec les Microspheres HS associées à la doxorubicine dans le traitement de CHC.
- A2 : Chimioembolisation transartérielle (TACE) avec Microspheres HS associées à l'irinotécan dans le traitement de métastases hépatiques (sans précision).
- A3 : Microspheres HS associées à l'irinotécan dans le traitement de tumeurs pulmonaires.
- P1 : Patients atteints de CHC
- P2 : Limité aux patients cirrhotiques atteints de CHC
- P2 : Patients atteints de tumeurs rénales
- R1 : Etude prospective contrôlée randomisée
- R2 : Registres
- R3 : Rapports de cas sans évènement indésirable inattendu

Remarque : Lorsque les données évaluées n'étaient pas appropriées (D3, A3, P3 ou R3), cette détermination a été enregistrée. Un extrait de cet enregistrement est fourni en Annexe 1.

Pour chaque référence de littérature trouvée pertinente, la publication a été obtenue et une évaluation approfondie des données a été réalisée par l'évaluateur clinique, en utilisant les critères du tableau XXI. Il était important que l'évaluateur clinique soit capable d'apprécier dans quelle mesure les documents sélectionnés reflètent l'utilisation prévue du DM. Des copies des publications complètes et des références étaient nécessaires pour permettre à l'évaluateur d'examiner la méthodologie utilisée (sources potentielles de biais dans les données), la communication des résultats et la validité des conclusions tirées de l'enquête ou du rapport. Les résumés manquaient de détails suffisants pour permettre à ces problèmes d'être évalués de manière approfondie et indépendante. Il a donc fallu obtenir les articles complets.

Un résumé global de la sécurité et des performances du DM, à partir des articles évalués a été rédigé et une copie des publications complètes a été jointe au REC.

Tableau XXI- Critères d'évaluation pour la qualité méthodologique et la validité scientifique des données

| Critères de qualité méthodologique et de validité scientifiques des données | Description | Notation |
|---|--|------------------|
| Type de source de données | La conception de l'étude était-elle appropriée ? | T1 Oui T2 Non |
| Mesures de résultats | Les résultats rapportés reflètent-ils les performances prévues du DM ? | O1 Oui O2 Non |
| Suivi | La durée du suivi est-elle suffisamment longue pour évaluer si la durée des effets du traitement et identifier les complications ? | F1 Oui F2 Non |
| Signification statistique | Une analyse statistique des données a-t-elle été fournie et est-elle appropriée ? | S1 Oui S2 Non |
| Signification clinique | L'effet du traitement a-t-il été cliniquement significatif ? | E1 Oui E2 Non |

Ces critères ont été élaborés en se basant sur le guide GHTF SG5 N2R8:2007.(20)

Des formulaires de revue bibliographique pour les publications analysées en texte intégral ont été utilisés. Un modèle est fourni en Annexe 2.

En matière de pondération, la hiérarchie des preuves cliniques a été la suivante :

1. Revues systématiques et méta-analyses,
2. Essais contrôlés randomisés,
3. Études de cohorte (prospective),
4. Études cas-témoins (rétrospectives),
5. Enquêtes transversales,
6. Rapports de cas.

Les formulaires de revue bibliographique n'ont été utilisés que pour évaluer des études cliniques dans lesquelles de nombreux sujets sont impliqués. Ils ne pouvaient pas être appliqués aux revues systématiques, aux méta-analyses ou aux rapports de cas.

Voyons maintenant comment l'ensemble des données cliniques, collectées et évaluées, a été analysé.

2.5. Etape 3 : Analyse des données et conclusion

Objectif

L'analyse des données cliniques permet de déterminer si l'ensemble des données collectées et évaluées démontre la conformité aux EE relatives à la performance et à la sécurité cliniques des microsphères HepaSphere, dans leur usage prévu.

L'analyse des données cliniques a inclus les étapes suivantes :

- L'analyse de l'état de l'art ;
- L'analyse des bénéfices cliniques ;
- L'analyse des risques cliniques ;
- L'analyse du rapport bénéfices/risques ;
- L'analyse de l'acceptabilité des effets indésirables.

Analyse de l'état de l'art

L'analyse de l'état de l'art doit illustrer la pratique clinique dans le cadre des indications revendiquées pour l'usage des microsphères HepaSphere. Celle-ci a donc couvert toutes les indications revendiquées dans le REC C et s'est basée sur les sources issues de la recherche bibliographique.

Elle a dû notamment préciser pour chaque indication :

- Les différents stades de gravité de la maladie,
- L'épidémiologie,
- Les populations cibles,
- Les alternatives thérapeutiques,
- La place des microsphères dans les schémas thérapeutiques.

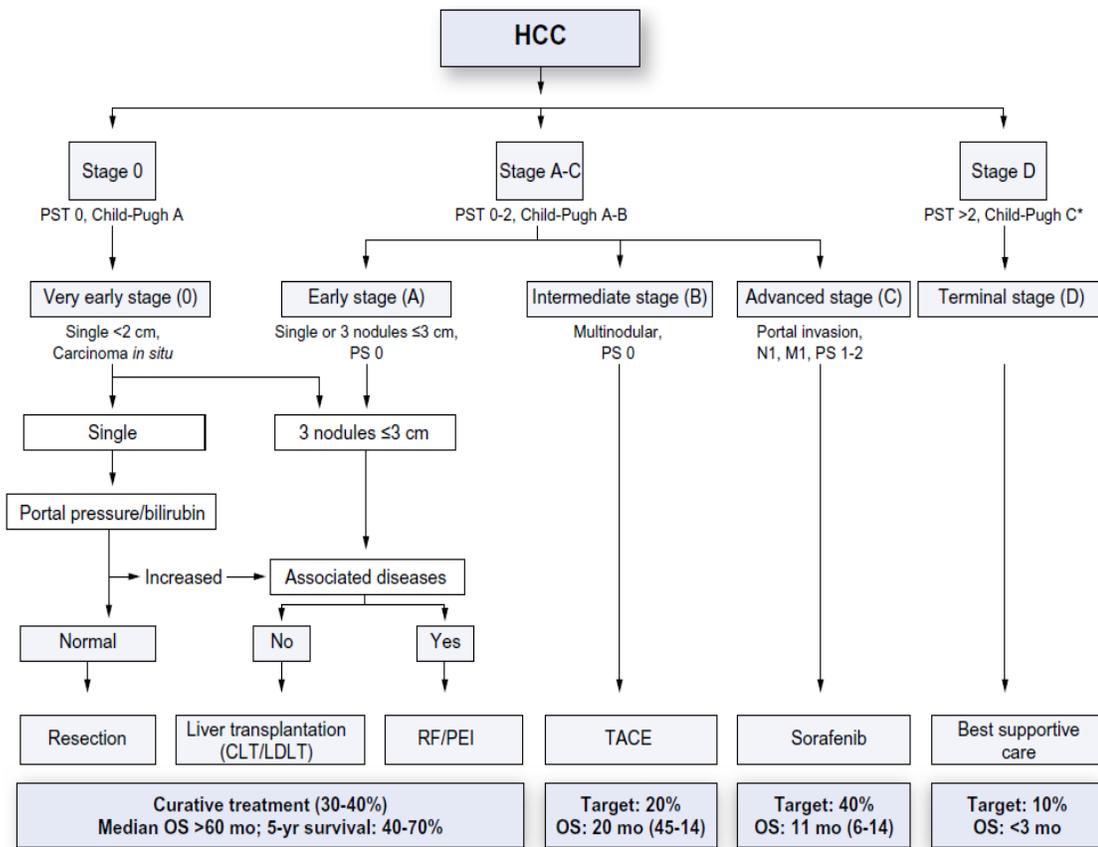
L'état de l'art, une fois établi, a permis de s'assurer de la cohérence des publications analysées en termes de résultats cliniques, et des risques cliniques observés.

Pour exemple, voici un bref résumé de l'analyse de l'état de l'art relatif au carcinome hépatocellulaire.

- Stades de gravité de la maladie

La classification du cancer du foie de la clinique de Barcelone (BCLC) divise les patients atteints de CHC en cinq niveaux (0, A, B, C et D) selon des variables pronostiques préétablies et attribue des thérapies selon le statut lié au traitement (Figure 5).(21)

Figure 5 - Système de classification BCLC et de la stratégie de traitement



SOURCE: EASL EORTC HCC management guidelines 2012 (21)

Le système de stadification BCLC est recommandé pour la prédiction pronostique et l'allocation de traitement. Ce système de stadification peut être appliqué à la plupart des patients atteints de carcinome hépatocellulaire, à condition que des considérations spécifiques soient prises en compte pour les sous-populations particulières (transplantation hépatiques).(21)

- Epidémiologie

L'incidence du CHC augmente en Europe et à l'échelle mondiale. Le cancer du foie est le sixième cancer le plus fréquent (749 000 nouveaux cas), la troisième cause de cancérogénèse décès (692 000 cas) et représente 7% de tous les cancers. Le CHC représente plus de 90% des cancers du foie primaires et constitue un problème de santé mondial majeur.(21)

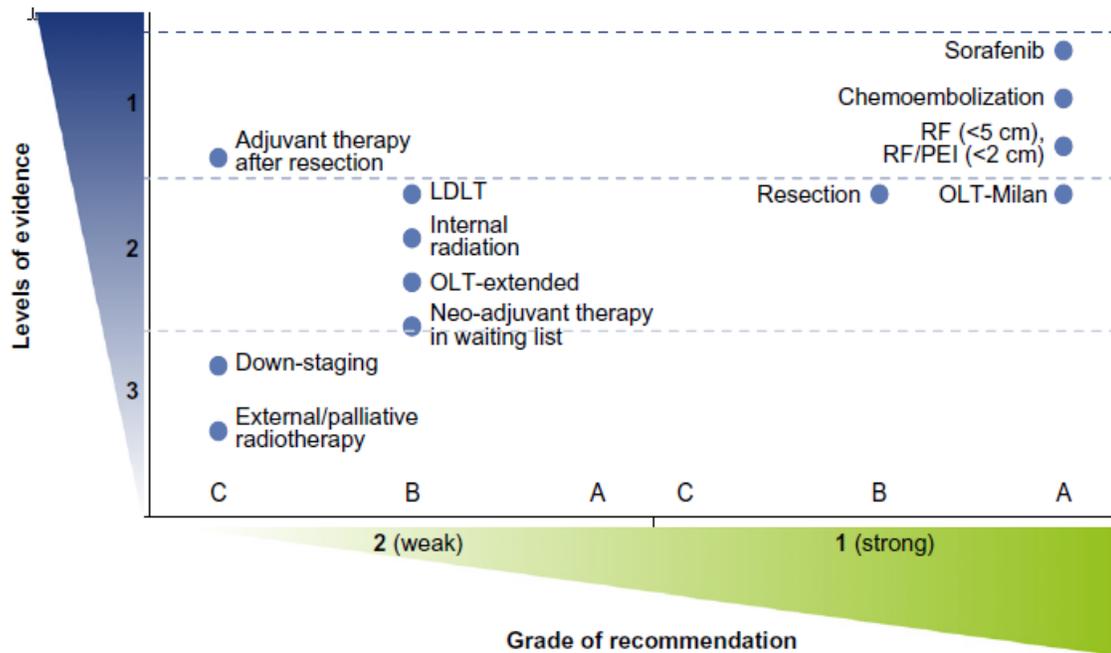
- Populations cibles et facteur de risques

Environ 90% des CHC sont associés à un facteur de risque sous-jacent connu. Les facteurs les plus fréquents sont l'hépatite virale chronique (types B et C), la consommation d'alcool et l'exposition aux aflatoxines. La cirrhose est un facteur de risque important pour le CHC et peut être causée par l'hépatite virale chronique, l'alcool, les maladies métaboliques héréditaires telles que l'hémochromatose ou le déficit en alpha-1-antitrypsine et la stéatose hépatique non alcoolique.

- Place des microsphères dans les schémas thérapeutiques

La sélection des traitements est basée sur l'allocation du système BCLC, et est résumée dans la figure 6.

Figure 6 - Représentation des recommandations de l'EASL-EORTC pour le traitement selon les niveaux de preuve (classification NCI) et force de la recommandation (système GRADE).



RF, ablation par radiofréquence ; PEI, injection percutanée d'éthanol ; OLT, transplantation hépatique orthotopique ; LDLT, transplantation hépatique de donneur vivant

SOURCE: EASL EORTC HCC management guidelines 2012 (21)

On observe donc que la chimio-embolisation transarterielle est recommandée pour les CHC de niveau intermédiaire B avec un niveau de preuve élevé. Ceci correspond aux tumeurs multinodulaires asymptomatiques sans motif invasif. Les patients non traités à ce stade intermédiaire présentent une survie médiane de 16 mois ou de 49% à 2 ans.(21)

- Objectifs cliniques

L'objectif clinique principal de la recherche sur le cancer est la survie globale. C'est l'intervalle entre la date du traitement et la date du décès ou du dernier suivi connu. Néanmoins, d'autres critères de substitution, tels que le taux de réponse tumorale ou la survie sans progression, peuvent être utilisés (Tableau XXII).

Tableau XXII -Niveaux de preuve selon la conception de l'étude et les critères

| Strength of evidence according to study design: |
|---|
| Level 1: Randomized controlled clinical trials or meta-analyses of randomized studies* (i) Double-blinded (ii) Non-blinded treatment delivery |
| Level 2: Non-randomized controlled clinical trials** |
| Level 3: Case series*** (i) Population-based, consecutive series (ii) Consecutive cases (not population-based) (iii) Non-consecutive cases |
| Strength of evidence according to end-points: |
| A. Total mortality (or overall survival from a defined time) |
| B. Cause-specific mortality (or cause-specific mortality from a defined time) |
| C. Carefully assessed quality of life |
| D. Indirect surrogates [†] (i) Event-free survival (ii) Disease-free survival (iii) Progression-free survival (iv) Tumor response rate |

SOURCE: EASL EORTC HCC management guidelines 2012 (21)

Il a été important de s'assurer que ces objectifs sont repris dans les études cliniques collectées se rapportant à l'indication de l'hépatocarcinome cellulaire. Dans le cas contraire, la méthodologie des études était remise en cause.

L'analyse de l'état de l'art permet donc de définir et justifier les critères utilisés pour l'analyse des performances et des bénéfices cliniques des microsphères HepaSphere.

Analyse des bénéfices

L'analyse des bénéfices cliniques des microsphères HepaSphere s'est basée sur des critères de performance clinique, propres à chaque indication revendiquée. Ces critères de performances devaient être mesurables et quantifiables. Ils devaient aussi être cohérents avec les données de l'état de l'art.

Par exemple, pour le CHC, l'ensemble des études ont démontré :

- Une survie globale médiane allant de 20,5 mois à 42,6 mois (8 études (19,22–28), dont 2 études de cohorte (22,24), avec total de 557 patients inclus) ;
- Une amélioration de la qualité de vie évaluée à l'aide de l'échelle d'Edmonton SAS (une étude de cohorte de 15 patients inclus) ;

- Une survie globale médiane sans progression de 9,3 à 18 mois et une durée médiane de récurrence à 5 mois (2 études rétrospectives (23,27), et un total de 142 patients inclus);
- Des taux de réponse tumorale objectifs allant de 26,7 à 95% (20 études (19,22–26,29–42), dont 1 essai contrôlé randomisé (40), et un total de 1041 patients inclus).

Ces bénéfices cliniques identifiés ont servi à l'analyse du rapport bénéfices / risques, après avoir réalisé l'analyse des risques liés à l'utilisation des microsphères HepaSphere.

Analyse des risques du DM

L'analyse des risques cliniques des microsphères HepaSphere s'est basée d'une part sur les données de matériovigilance et de réclamations, d'autre part sur les données de sécurité issues de la bibliographie.

Pour rappel, d'après le schéma de processus de gestion de risque (Figure 1) présenté en section 5.1, la conduite de la gestion des risques consistait à :

- a) Analyser les risques, c'est à dire identifier les phénomènes dangereux, situations dangereuses, et leurs dommages potentiels, puis estimer les niveaux de gravité et les fréquences d'apparition des dommages ;
- b) Evaluer les risques ou estimer leur acceptabilité grâce à des critères prédéfinies en tenant compte de l'état de l'art ;
- c) Maitriser les risques ou rechercher et mettre en œuvre des mesures préventives ou correctives de réduction du risque ;
- d) Recueillir les informations de production et de post-production afin de réitérer le processus.

Dans le cadre de l'évaluation clinique des microsphères HepaSphere, les données de sécurité collectées sont en fait les « informations post-production » du processus de gestion des risques.

Ces données ont donc fait l'objet, non seulement d'une analyse des risques qu'elles constituent, mais aussi d'une évaluation et d'une maitrise, le cas échéant. Elles ont ensuite été comparées aux contre-indications et aux complications potentielles mentionnées dans la notice d'utilisation du produit.

Les risques observés étaient déjà connus, et réduits autant que possible à un niveau acceptable.

Analyse du rapport bénéfices/risques du DM

L'analyse du rapport bénéfices/risques des microsphères HepaSphere a fait l'objet d'une discussion confrontant les bénéfices observés et l'acceptabilité du risque résiduel global.

Au cours de cette évaluation collégiale, nous avons conclu qu'au regard d'une part des bénéfices cliniques obtenues avec les microsphères HepaSphere dans les indications prévues, et d'autre part des mesures de réduction des risques mises en place, le risque résiduel global est jugé acceptable sur la base des critères d'acceptabilité définis dans le plan de gestion de risque.

Biosphere Medical conduit tout de même des études de SCAC, notamment pour renforcer les données cliniques des Microspheres HS dans l'indication associée à l'irinotécan.

Analyse de l'acceptabilité des effets indésirables du DM

Les microsphères HepaSphere sont marquées CE et déjà sur le marché. L'analyse de l'acceptabilité des effets indésirables a donc consisté à déterminer si de nouveaux effets indésirables ont émergé ou si des effets indésirables connus se sont aggravés. Une comparaison entre les effets indésirables observés, les données de gestion de risques et les complications mentionnées dans la notice d'utilisation du produit a été effectuée conformément aux recommandations du MEDDEV 2.7/1 rev4.

L'embolisation transartérielle (TAE) et la chimioembolisation transartérielle (TACE) avec des microsphères HS utilisées seules ou chargées de doxorubicine ou d'irinotécan sont généralement bien tolérées et associées à un faible taux de complications. Pour toutes les indications, la complication la plus fréquente chez presque tous les patients subissant une (chimio) embolisation transartérielle est le syndrome postembolisation (nausée, vomissement, douleur, fièvre).

Toutes les complications potentielles identifiées et associées à l'utilisation des microsphères HepaSphere étaient déjà connues et apparaissaient dans la notice d'utilisation du produit, établie par BioSphere Medical (voir Annexe 3).

Conclusion

A l'issue de ce rapport d'évaluation clinique conduite selon le guide MEDDEV 2.7.1 rev.4, nous avons estimé que les preuves cliniques collectées, évaluées et analysées, permettaient de conclure que :

- Les microsphères HepaSphere sont conformes aux Exigences Essentielles Européennes et sont utilisées conformément à leurs instructions d'utilisation pour l'usage auquel elles sont destinées ;
- Les bénéfices pour les patients l'emportent sur les risques et sont compatibles avec un haut niveau de sécurité ;
- Les performances cliniques sont confirmées et les microsphères HepaSphere répondent aux besoins et aux attentes des utilisateurs finaux, validant la conception des dispositifs ;
- Tout effet secondaire indésirable constitue un risque acceptable par rapport aux performances prévues ;
- L'examen des données cliniques établit que les procédures auxquelles le dispositif est destiné restent des techniques viables ;
- L'examen des données cliniques établit que les microsphères HepaSphere représentent un dispositif médical conforme à l'état de l'art.

2.6. Etape 4 : Finalisation du rapport d'évaluation clinique

Le rapport d'évaluation clinique C a été compilé pour documenter l'évaluation clinique et ses résultats, en soulignant les différentes étapes de l'évaluation clinique.

Son contenu a fait l'objet de références croisées avec les documents pertinents qui les soutiennent. Il a inclus des références aux données issues de la littérature, et des références issues la documentation technique.

Les CV des évaluateurs ont été joints, tout comme leur déclaration d'intérêts avec le fabricant.

Avant d'être intégré dans le système documentaire qualité, le rapport d'évaluation clinique a été daté, signé et contrôlé par version avant d'être soumis à l'ON pour revue.

3. Discussion sur l'aspect pratique de la réalisation de l'évaluation clinique par la voie de la littérature et retour de l'organisme notifié

3.1. Discussion sur la mise en pratique de l'évaluation clinique

L'enjeu principal pour les fabricants de DM lors de la mise en conformité de leurs rapports d'évaluation clinique avec le MEDDEV 2.7/4 rev. 4 est le maintien des indications cliniques ou des usages prévus revendiqués. En effet ceux-ci correspondent à une population cible plus ou moins étendue.

L'analyse préliminaire des REC A et B a permis de gagner en temps et en cohérence, dans la planification et la rédaction de l'évaluation clinique du REC C. En effet les deux REC initiaux présentaient des informations parfois contradictoires ou non actualisées. Leur fusion a donc aussi eu pour conséquence de faciliter le suivi et l'actualisation des données, et de redéfinir le champ d'application au sein d'un REC commun aux deux indications.

Lors de la rédaction du PEC, la définition du champ d'application a nécessité l'importation de certaines données issues des REC précédents, avec une actualisation de certaines d'entre-elles. Des références croisées aux informations contenues dans la notice d'utilisation (indications, contre-indications ...), et dans la documentation technique (historique des modifications) ont été intégrées.

De plus, comparée aux précédents REC, la stratégie de revendication de l'équivalence a été mieux redéfinie. Celle-ci s'est limitée à la dernière indication obtenue (chargement avec l'irinotécan), bien que le DM équivalent sélectionné fût le même.

Le tableau XVII illustre avec simplicité la démonstration de l'équivalence entre les microsphères HepaSphere et QuadraSphere. On peut constater que même avec deux dispositifs parfaitement identiques sur le plan technique et biologique, la démonstration de l'équivalence n'est par un exercice aisé.

Non illustrée dans cette thèse, la démonstration de l'équivalence au DM concurrent, a soulevé plus de différences, dont la non-significativité clinique a été dûment justifiée. Cette dernière a très souvent nécessité des références à des normes harmonisées, des études comparatives précliniques et cliniques issues de la documentation technique. Le règlement communautaire (UE) 2017/745 modifie significativement les modalités de démonstration de l'équivalence. Si bien que, les données

cliniques relatives au DM équivalent seront plus exploitables, hors un contrat entre fabricants (vu en section 4.2 du chapitre III). Heureusement, des études de SCAC relatives aux microsphères HepaSphere sont en cours et permettront, à terme, de s'affranchir des données cliniques relatives au DM équivalent. Cette obligation de contrat entre fabricants oriente clairement ces derniers vers la réalisation d'investigations cliniques relatives à leurs propres DM. Ceci aura pour conséquence d'accroître la quantité de données cliniques relatifs aux DM.

Contrairement aux idées reçues, l'évaluation clinique par la voie de la littérature ne se limite pas à l'identification des données cliniques par la recherche bibliographique. En pratique, l'autre source principale est le SAC. Ce qui est cohérent puisque la surveillance après commercialisation inclut des revues périodiques de la bibliographie, les réclamations client, et les données de matériovigilance. Sur ce dernier point, il faut savoir que l'EEE compte 31 états membres, soient autant d'autorités compétentes, disposant chacune d'une base de données de vigilance, souvent en langue nationale. Il a donc été particulièrement difficile d'assurer l'exhaustivité des données de matériovigilance issues du marché européen. Le besoin de mise en place d'une base de données européenne de matériovigilance est réel, autant pour les autorités compétentes et les ON, que pour les fabricants de DM. La future base de données Eudamed est donc vivement attendue (Voir section 3.7 du chapitre I).

La conduite de la recherche bibliographique a nécessité de nombreuses itérations. Les résultats visaient à être aussi complets que possible ; mais en raison de la barrière de la langue, ou des mots-clés manquants dans le référencement des publications., il est possible que des informations jugées pertinentes aient manqué et n'aient pas été analysées par la suite. Notons que la recherche bibliographique peut s'avérer délicate pour certains DM, qui ne sont pas toujours cités dans les articles, comme les instruments chirurgicaux ou les logiciels.

Concernant l'état de l'art, la période de recherche bibliographique dépendra du dynamisme du secteur médical concerné. Il faut privilégier les guides européens de pratique clinique, avant les autres guides régionaux ou internationaux, les revues systématiques et les avis d'experts. Ces données faciliteront l'évaluation de la méthodologie des données cliniques.

En effet, l'évaluation des données cliniques a été particulièrement chronophage dans ce projet. Il est important que cette étape soit rigoureusement documentée pour des questions de traçabilité et de preuves d'objectivité (ex : motif de rejet des publications). La critique des articles selon les

critères définis a soulevé de nombreuses faiblesses dans la conception des études. La proportion d'essais contrôlés randomisés était faible, et de nombreux biais apparaissaient dans les autres études. En outre la significativité statistique n'était pas toujours synonyme de significativité clinique, une fois les objectifs des études comparés à ceux de l'état de l'art. Cette analyse dégage un réel besoin d'élever la qualité des données cliniques dans le secteur des DM.

Malgré ces faiblesses, les résultats et les conclusions des différentes études étaient cohérents et convergents en ce qui concerne la sécurité et les performances cliniques des Microsphères HepaSphere.

Au cœur de l'analyse de l'ensemble des données, on retrouve un processus essentiel, qui n'est autre que la gestion des risques. A cette étape, les références croisées sont indispensables entre le REC C et le dossier de gestion de risque, la documentation technique et la notice d'utilisation. Ce sont les conclusions de l'analyse des risques et du rapport bénéfice risque qui permettront la justification de la conduite ou l'absence d'études de SCAC. Ces conclusions peuvent aussi amener le fabricant à modifier sa notice d'utilisation en réduisant ses indications, ou en ajoutant des contraindications ou des complications potentielles. Bien menée, l'analyse des données cliniques doit permettre de conclure sur la réponse aux exigences essentielles et aux autres objectifs du REC C.

Pour finir, la préparation et la conduite de ce projet d'évaluation clinique a nécessité non seulement des connaissances sur les microsphères HS et leur utilisation, sur les exigences essentielles et sur le guide MEDDEV 2.7/1 rev. 4, mais aussi de réelles compétences liées à la recherche bibliographique, à la rédaction médicale et à la gestion de risque. Par conséquent, ce projet a été le fruit d'une collaboration, plutôt qu'une tâche accomplie par une personne isolée. Il est difficile d'envisager un autre mode de réalisation. Le plan et le rapport d'évaluation clinique doivent donc comporter plusieurs signatures.

THÈSE SOUTENUE PAR : Lionel EKEDI NGANDO

TITRE :

EVALUATION CLINIQUE DES DISPOSITIFS MEDICAUX SELON LA VOIE DE LA
LITTERATURE

CONCLUSION :

A l'instar des médicaments, les Dispositifs Médicaux (DM) sont des produits de santé incontournables dans la prise en charge thérapeutique en Europe.

Leur secteur est dynamique tant sur le plan technologique que réglementaire. En effet, la mise sur le marché des DM requiert la conformité aux exigences de sécurité et de performance définies par un cadre réglementaire européen en transition. Et le moins qu'on puisse en dire est que l'évaluation clinique en est un élément essentiel.

Aujourd'hui, la voie majoritairement utilisée pour la conduite de l'évaluation clinique est celle de la littérature. Pour uniformiser la pratique des fabricants de DM en la matière, et répondre aux exigences essentielles de la directive 93/42/CEE, le guide MEDDEV 2.7/1 rev. 4, est applicable depuis Juin 2016. Il redéfinit les principes théoriques et les modalités de l'évaluation clinique avec plus de détails que sa version précédente.

En pratique, l'évaluation clinique selon le guide MEDDEV 2.7/1 rev. 4 nécessite de réelles compétences pluridisciplinaires. Face à celles-ci, les fabricants de DM, dont la majorité sont des TPE et PME, sont dans l'obligation de former leur personnel ou de sous-traiter la conduite de leur évaluation clinique. Il leur est demandé d'être non seulement objectifs mais aussi plus critiques et rigoureux dans l'identification, l'évaluation, et l'analyse des données cliniques.

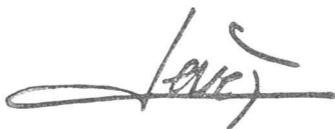
Le guide renforce les liens entre le rapport d'évaluation clinique, le dossier de gestion des risques, des informations fournies par le fabricant, et la surveillance après commercialisation (SAC). En effet, le rapport d'évaluation clinique doit être un document vivant et actualisé tout au long du cycle de vie du produit. L'évaluation clinique doit être mise à jour à l'aide des données issues de la gestion des risques, du Suivi Clinique Après Commercialisation (SCAC) et la matériovigilance. Le fabricant ne doit donc pas hésiter à remettre en cause ses revendications de performance et/ou de sécurité, en modifiant la notice d'utilisation et l'étiquetage du produit, le cas échéant.

Pour finir, la mise en conformité de l'évaluation clinique aux exigences du guide MEDDEV 2.7/1 rev. 4 n'est qu'un premier pas vers le nouveau règlement communautaire (UE) 2017/745 applicable dès 2020. Les changements apportés par ce dernier vont significativement modifier les conditions de marquage CE et de surveillance du marché dans l'Espace Economique Européen. Tous les acteurs, et toutes les étapes du cycle de vie du DM seront impactées, y compris l'évaluation clinique. En effet, les investigations cliniques avant mise sur le marché et après commercialisation étant privilégiées, leur nombre est appelé à augmenter de manière significative dans un futur proche. Cependant c'est un bouleversement nécessaire ; car il est évident que le règlement communautaire contribuera sans doute à garantir, pour le patient et l'utilisateur, un niveau de protection encore plus élevé qu'aujourd'hui.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le :

LE DOYEN



Pr. Michel SÈVE

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE



Pr. Denis WOUESSIDJEWE

BIBLIOGRAPHIE

1. SNITEM. Livret Dispositifs Médicaux 2018 [Internet]. [cité le 11 août 2018]. Disponible sur: <https://www.calameo.com/read/0006105423defc68e433c>
2. Commission Européenne. Le Guide bleu relatif à la mise en œuvre de la réglementation de l'Union européenne sur les produits 2016 (2016/C 272/01) [Internet]. JOUE. 26 Juillet 2016; [cité le 5 mai 2018]. Disponible sur : <http://ec.europa.eu/docsroom/documents/18027/attachments/1/translations/fr/renditions/native>
3. Directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux modifiée par la Directive 2007/47/CE du Parlement européen et du Conseil. JOUE 21 septembre, 2007.
4. Code de la santé publique - Article R5211-4 [Internet]. Code de la santé publique. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEG IARTI000006916191&dateTexte=&categorieLien=cid>
5. ANSM. Surveillance du marché [Internet]. [cité le 9 août 2018]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-du-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMDIV/Surveillance-du-marche/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-du-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMDIV/Surveillance-du-marche/(offset)/0)
6. ANSM. Bilan des règles applicables à la sécurité des dispositifs médicaux et propositions d'améliorations. Rapport au parlement, Septembre 2012 [Internet]. [cité le 5 mai 2018]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/72f4425c13b6f0a4cac424992b451a79.pdf
7. European Commission. List of Bodies Notified under Directive 93/42/EEC [Internet]. [cité le 9 août 2018]. Disponible sur : http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/nando/index.cfm?fuseaction=directive.pdf&refe_cd=93%2F42%2FEEC&requesttimeout=900
8. GMDN Agency. GMDN Database [Internet]. [cité le 9 août 2018]. Disponible sur: <https://www.gmdnagency.org/About/Database>
9. NF EN ISO 14971 Dispositifs médicaux — Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux. Janvier 2013 Association Française de Normalisation (AFNOR).
10. Le Marquage CE des dispositifs médicaux - Gestion de risque [Internet]. [cité le 9 août 2018]. Disponible sur: http://pharmacie.univ-lille2.fr/coursenligne/marquagece/co/4_3_GestionRisque.html
11. Le Marquage CE des dispositifs médicaux - Évaluation préclinique du dispositif [Internet]. [cité le 9 août 2018].
Disponible sur: http://pharmacie.univ-lille2.fr/coursenligne/marquagece/co/4_4_EvalPreclinq.html

12. European Commission. MEDDEV 2.7/1 revision 4 - Clinical Evaluation: A Guide for Manufacturers and Notified Bodies under Directives 93/42/EEC and 90/385/EEC. June 2016 [Internet]. [cité le 20 mai 2018]. Disponible sur:

<https://ec.europa.eu/docsroom/documents/17522/attachments/1/translations/en/renditions/native>
13. NBOG. Guidance for manufacturers and Notified Bodies on reporting of Design Changes and Changes of the Quality System. Nov 2014. [Internet]. [cité le 9 août 2018]. Report No.: NBOG BPG 2014-3. Disponible sur: http://www.doks.nbog.eu/Doks/NBOG_BPG_2014_3.pdf
14. Règlement (UE) 2017/745 du Parlement et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) no 178/2002 et le règlement (CE) no 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE. JOUE.
15. Guillaume Promé. Quel planning pour le nouveau règlement DM ? [Internet]. Qualitiso. 2016 [cité le 12 août 2018]. Disponible sur: <https://www.qualitiso.com/planning-reglement-dispositifs-medicaux/>
16. ANSM. Nouveaux règlements européens pour les dispositifs médicaux [Internet]. [cité le 9 août 2018]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Mise-sur-le-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMIA-DMDIV/Nouveaux-reglements-europeens-pour-les-dispositifs-medicaux/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Mise-sur-le-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMIA-DMDIV/Nouveaux-reglements-europeens-pour-les-dispositifs-medicaux/(offset)/0)
17. IMDRF. About IMDRF [Internet]. [cité le 10 août 2018]. Disponible sur: <http://www.imdrf.org/about/about.asp>
18. BSI. MEDDEV 2.7/4 rev 4 top change [Internet]. [cité le 12 août 2018]. Disponible sur: https://www.bsigroup.com/meddev/LocalFiles/ja-jp/Documents/MedDev_brochure_en.pdf
19. Osuga K, Hori S, Hiraishi K, Sugiura T, Hata Y, Higashihara H, et al. Bland embolization of hepatocellular carcinoma using superabsorbent polymer microspheres. *Cardiovasc Intervent Radiol*. déc 2008;31(6):1108-16.
20. IMDRF. GHTF-SG5-N2R8-2007-Clinical-Evaluation-May 2007.pdf [Internet]. [cité le 14 août 2018]. Disponible sur: <http://www.imdrf.org/docs/ghtf/final/sg5/technical-docs/ghtf-sg5-n2r8-2007-clinical-evaluation-070501.pdf>
21. European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2012;908–943.
22. Zurstrassen CE, Gireli LPDO, Tyng CJ, Bitencourt AGV, Guimarães MD, Barbosa PNV, et al. Safety and efficacy of HepaSphere 50-100 µm in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Minim Invasive Ther Allied Technol MITAT Off J Soc Minim Invasive Ther*. 2017;26(4):212-9.
23. Ginsburg M, Zivin SP, Wroblewski K, Doshi T, Vasnani RJ, Van Ha TG. Comparison of combination therapies in the management of hepatocellular carcinoma: transarterial chemoembolization with radiofrequency ablation versus microwave ablation. *J Vasc Interv Radiol*. 2015;26(3):330-41.

24. Dekervel J, van Malenstein H, Vandecaveye V, Nevens F, van Pelt J, Heye S, et al. Transcatheter arterial chemoembolization with doxorubicin-eluting superabsorbent polymer microspheres in the treatment of hepatocellular carcinoma: midterm follow-up. *J Vasc Interv Radiol*. 2014;25(2):248-255.e1.
25. Dorn DP, Bryant MK, Zarzour J, Smith JK, Redden DT, Saddekni S, et al. Chemoembolization outcomes for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with compromised liver function. *HPB*. 2014;16(7):648-55.
26. Idilman I, Peynircioğlu B, Cil BE, Doğanay Erdoğan B, Yalçın S, Bayraktar Y, et al. Transarterial chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma: A single center experience. *Turk J Gastroenterol Off J Turk Soc Gastroenterol*. 2013;24(2):141-7.
27. Kucukay F, Badem S, Karan A, Ozdemir M, Okten RS, Ozbulbul NI, et al. A Single-Center Retrospective Comparison of Doxorubicin-Loaded HepaSphere Transarterial Chemoembolization with Conventional Transarterial Chemoembolization for Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. 2015;26(11):1622-9.
28. Moschouris H, Malagari K, Papadaki MG, Kornezos I, Stamatiou K, Anagnostopoulos A, et al. mRECIST criteria and contrast-enhanced US for the assessment of the response of hepatocellular carcinoma to transarterial chemoembolization. *Diagn Interv Radiol Ank Turk*. 2014;20(2):136-42.
29. Bonne L, Verslype C, Laenen A, Cornelissen S, Deroose CM, Prenen H, et al. Safety and efficacy of doxorubicin-eluting superabsorbent polymer microspheres for the treatment of liver metastases from neuroendocrine tumours: preliminary results. *Radiol Oncol*. 2017;51(1):74-80.
30. Sun J-H, Zhou G-H, Zhang Y-L, Nie C-H, Zhou T-Y, Ai J, et al. Chemoembolization of liver cancer with drug-loading microsphere 50-100µm. *Oncotarget*. 2017;8(3):5392-9.
31. Vasnani R, Ginsburg M, Ahmed O, Doshi T, Hart J, Te H, et al. Radiofrequency and microwave ablation in combination with transarterial chemoembolization induce equivalent histopathologic coagulation necrosis in hepatocellular carcinoma patients bridged to liver transplantation. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2016;5(3):225-33.
32. Amer T, Abd El-khalek AM, Sheha G. Intra-arterial chemoembolization with hepasphere 50–100 µm for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: Initial experience in Egyptian Liver Hospital. *Egypt J Radiol Nucl Med*. 1 2015;46(4):957-65.
33. Duan F, Wang EQ, Lam MGEH, Abdelmaksoud MHK, Louie JD, Hwang GL, et al. Superselective Chemoembolization of HCC: Comparison of Short-term Safety and Efficacy between Drug-eluting LC Beads, QuadraSpheres, and Conventional Ethiodized Oil Emulsion. *Radiology*. 2016;278(2):612-21.
34. Bishay VL, Maglione K, Khanna R, Lee KM, Fischman AM, Lookstein RA, et al. Chemoembolization with drug-eluting microspheres (DEM-TACE) for hepatocellular carcinoma: single-center review of safety and efficacy. *J Hepatocell Carcinoma*. 2014;1:187-93.
35. Hetta WM, Shebria N. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with drug-eluting microspheres. *Egypt J Radiol Nucl Med (2014)*. 2014;45(3):761-9.

36. Klass D, Owen D, Buczkowski A, Chung SW, Scudamore CH, Weiss AA, et al. The effect of doxorubicin loading on response and toxicity with drug-eluting embolization in resectable hepatoma: a dose escalation study. *Anticancer Res.* 2014;34(7):3597-606.
37. Malagari K, Pomoni M, Moschouris H, Kelekis A, Charokopakis A, Bouma E, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with HepaSphere 30-60 µm. Safety and efficacy study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2014;37(1):165-75.
38. Bryant MK, Dorn DP, Zarzour J, Smith JK, Redden DT, Saddekni S, et al. Computed tomography predictors of hepatocellular carcinoma tumour necrosis after chemoembolization. *HPB : The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* . 2014;16(4):327-35.
39. Guiu B, Deschamps F, Aho S, Munck F, Dromain C, Boige V, et al. Liver/biliary injuries following chemoembolisation of endocrine tumours and hepatocellular carcinoma: lipiodol vs. drug-eluting beads. *J Hepatol.* 2012;56(3):609-17.
40. van Malenstein H, Maleux G, Vandecaveye V, Heye S, Laleman W, van Pelt J, et al. A randomized phase II study of drug-eluting beads versus transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Onkologie.* 2011;34(7):368-76.
41. Gadaleta C, Catino A, Ranieri G, Fazio V, Gadaleta-Caldarola G, Cramarossa A, et al. Single-step therapy -- feasibility and safety of simultaneous transarterial chemoembolization and radiofrequency ablation for hepatic malignancies. *Vivo Athens Greece.* 2009;23(5):813-20.
42. Grosso M, Vignali C, Quaretti P, Nicolini A, Melchiorre F, Gallarato G, et al. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with drug-eluting microspheres: preliminary results from an Italian multicentre study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2008;31(6):1141-9.

ANNEXES

Annexe 1

Extrait d'un enregistrement de l'évaluation des données bibliographiques

| Références | Inclusion à la revue préliminaire | Inclusion | Raison de non-inclusion |
|--|-----------------------------------|-----------|-------------------------|
| Osuga K, Hori S, Hiraishi K, et al. Bland embolization of hepatocellular carcinoma using superabsorbent polymer microspheres. <i>Cardiovasc Intervent Radiol</i> 2008; 31(6): 1108-1116. | OUI | OUI | NA |
| Seki A, Hori S, Kobayashi K, et al. Transcatheter arterial chemoembolization with epirubicin-loaded superabsorbent polymer microspheres for 135 hepatocellular carcinoma patients: single-center experience. <i>Cardiovasc Intervent Radiol</i> 2011; 34(3):557-65. | NON | NON | D3 |
| Van Malenstein, H. , Maleux, G., Vandecaveye, V., Heye, S., Laleman, W., Van Pelt, J., Vaninbrookx, J., Nevens, F., Verslype, C. A randomized phase II study of drug-eluting beads versus transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. <i>Onkologie</i> (2011) 34:368-376. | OUI | OUI | NA |
| Seki A, Hori S. Switching the loaded agent from epirubicin to cisplatin: salvage transcatheter arterial chemoembolization with drug-eluting microspheres for unresectable hepatocellular carcinoma. <i>Cardiovasc Intervent Radiol</i> 2012; 35(3):555-62. | NON | NON | D3 |
| Dekervel J, Malenstein H, Vandecaveye V, et al. Transcatheter arterial chemoembolization with doxorubicin-eluting superabsorbent polymer microspheres in the treatment of hepatocellular carcinoma: midterm follow-up. <i>J Vasc Intervent Radiol</i> 2013; DOI:10.1016/j.jvir.2013.10.017 | OUI | OUI | NA |
| Malagari K, Pomoni M, Moschouris H, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with HepaSphere 30-60µ. Safety and efficacy study. <i>Cardiovasc Intervent Radiol</i> 2013; DOI:10.1007/s00270-013-0777-x. | OUI | OUI | NA |
| Hetta WM, Shebria N. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with drug-eluting microspheres. <i>Egypt J Radiol Nuc Med</i> 2014 ; DOI 10.1016/j.ejnm.2014.04.021. | OUI | OUI | NA |
| Klass D, Owen D, Buczkowski A, et al. The effect of doxorubicin loading on response and toxicity with drug-eluting embolization in resectable hepatoma: A dose escalation study. <i>Anticancer Res</i> 2014 ; 34 :3597-3606. | OUI | OUI | NA |
| Kucukay et al. A single-center retrospective comparison of doxorubicin-loaded HepaSphere transarterial chemoembolization with conventional transarterial chemoembolization for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. <i>J Vasc Intervent Radiol</i> 2015 | OUI | OUI | NA |

Annexe 2

Exemple de formulaire de revue bibliographique

| | |
|---------------------------------|---|
| Référence | Van Malenstein, H. , Maleux, G., Vandecaveye, V., Heye, S., Laleman, W., Van Pelt, J., Vaninbrookx, J., Nevens, F., Verslype, C., "A randomized phase II study of drug-eluting beads versus transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma" <i>Onkologie</i> (2011) 34:368-376. |
| Type d'étude | Étude contrôlée randomisé prospective |
| Objectifs | Analyser la pharmacocinétique de la doxorubicine, les effets secondaires post-opératoires et l'évaluation de suivi à court terme par imagerie par résonance magnétique (IRM) pour la première fois de manière randomisée chez des patients atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC) non résécable. |
| METHODE | |
| Critère d'inclusion | <ul style="list-style-type: none"> • Age > 18 ans, • Aucun candidat pour les traitements curatifs, • Cirrhose de Child-Pugh A ou B, • Statut de performance de l'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) est de 0 ou ECOG <3 si la restriction de statut n'est pas due au HCC • Patients présentant une thrombose tumorale segmentaire isolée mais avec une branche principale du portail de brevets ont été inclus |
| Critère d'exclusion | <ul style="list-style-type: none"> • Cirrhose de Child-Pugh C, • Propagation extra-hépatique, • Thrombose veineuse portale étendue. |
| Produit | HepaSphère Microspheres chargées avec doxorubicin |
| Méthode | Il s'agissait d'une étude de phase II monocentrique, randomisée, à simple insu, dans laquelle 30 patients atteints de CHC non résécable ont été inclus prospectivement. Les patients ont été randomisés pour recevoir une chimioembolisation transartérielle (TACE) conventionnelle avec une émulsion de lipiodol, de doxorubicine et des particules embolisation par rapport à une TACE avec des microsphères HepaSphère à élution de doxorubicine. Les patients ont reçu un traitement unique. La pharmacocinétique de la doxorubicine et les effets secondaires ont été analysés. La toxicité a été évaluée au cours des premiers jours de suivi et un mois plus tard. Les événements indésirables ont été classifiés selon les critères de toxicité courants (US National Cancer Institute, NCI-CTC version 2.0). Les effets indésirables de grade 3 et 4 ont été considérés comme des événements indésirables graves. L'évaluation de la réponse tumorale a été faite avec l'IRM à 6 semaines après la procédure TACE en corrélation avec l'IRM pré-traitement. L'évaluation de la réponse tumorale a été effectuée conformément aux critères RECIST (Critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides). |
| Méthode de randomisation | La méthode de randomisation n'est pas décrite dans l'article. |

| | |
|--------------------------------------|---|
| Méthode statistique | L'analyse statistique entre les groupes a été réalisée avec un test t ou un test U de Mann-Whitney, le cas échéant. L'analyse statistique des paramètres biochimiques au cours du temps a été réalisée avec un test t apparié. Les événements indésirables par groupe ont été testés avec le test exact de Fisher. L'ASC a été calculée dans Slide Write Plus, version 6.10 (Statcon, Witzenhausen, Allemagne). Une valeur $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative. |
| RESULTATS | |
| Taille de l'échantillon | <ul style="list-style-type: none"> • 30 patients (16 patients ont reçu les Microsphères HepaSphere and 14 patients ont reçu la TACE conventionnelle) |
| Période de suivi | IRM à 6 semaines après procédure de TACE |
| Caractéristiques des patients | <ul style="list-style-type: none"> • La seule différence entre les deux groupes était que les patients du groupe microsphère HepaSphere étaient plus âgés. • La plupart des patients étaient des hommes ($n = 25$) • L'âge moyen était de 62 ans. • La majorité souffrait de cirrhose (73%), principalement due à l'hépatite virale, à l'abus d'alcool ou à la stéatose hépatique non alcoolique. • La plupart des patients avaient une fonction hépatique bien conservée (93,3% Child-Pugh A, 6,7% Child-Pugh B) et une bonne performance. |
| Résultat de performance | <p>Réponse tumorale (RECIST) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stabilité de la maladie chez 11 des 12 patients (92%) du groupe témoin et chez 1 patient atteint d'une maladie progressive (8%). • Dans le groupe de la microsphère HepaSphere, 10 des 13 patients avaient une maladie stable (77%) et 3 patients présentaient une progression (23%). • La différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0,54$). |

Table 4. Adverse events

| | Conventional TACE | | | SAP microspheres | | |
|-------------------------------|-------------------|----------------|----------------|------------------|----------|----------|
| | total | grade 3 | grade 4 | total | grade 3 | grade 4 |
| Post-embolization syndrome | 14 | - | - | 12 | - | - |
| Alopecia | 10 | - | - | - | - | - |
| Constitutional symptoms | | | | | | |
| Fatigue | 5 | 1 | - | 3 | - | - |
| Anorexia | 2 | - | 1 | - | - | - |
| Weight loss | 2 | - | - | 1 | - | - |
| Fever | 5 | 1 | - | 1 | - | - |
| Myelosuppression | | | | | | |
| Anemia | 2 | - | - | - | - | - |
| Thrombocytopenia | 3 | 2 | - | - | - | - |
| Leukopenia | 3 | - | 3 ^a | - | - | - |
| Febrile neutropenia | 3 | 3 ^a | - | - | - | - |
| Infection | - | - | - | 1 | 1 | - |
| Liver dysfunction | | | | | | |
| Liver failure | 1 | - | 1 | - | - | - |
| AST | 12 | 2 | 2 | 3 | - | - |
| ALT | 11 | 2 | 1 | 5 | 1 | - |
| ALKP | 3 | 1 | - | - | - | - |
| GGT | 2 | 1 | - | 1 | - | - |
| Bilirubin | 8 | 2 | - | 4 | 2 | - |
| Gastrointestinal | | | | | | |
| Nausea | 2 | - | - | 1 | - | - |
| Vomiting | - | - | - | 1 | - | - |
| Stomatitis | 1 | - | - | - | - | - |
| Cholecystitis | - | - | - | 1 | 1 | - |
| Dyspnea | - | - | - | 1 | - | - |
| Allergic reaction to contrast | - | - | - | 1 | - | - |
| Total | | 15 | 8 | | 5 | 0 |

^aThe patients with grade 4 leucopenia all developed grade 3 febrile neutropenia.

TACE = Transcatheter arterial chemoembolization; SAP = superabsorbent polymer;

AST = aspartate transaminase; ALT = alanine transaminase; ALKP = alkaline phosphatase;

GGT = gamma glutamyl transpeptidase.

- Presque tous les patients (n = 14, TACE classique, n = 12, Microsphères HepaSphere) ont souffert d'un syndrome post-embolisation qui a été traité par analgésie

Dans le groupe témoin :

- 8 patients (57%) ont développé des effets indésirables de grade 3 ou 4, contre 4 patients dans le groupe HepaSphere (25%).
- Les événements indésirables de grade 4 était significativement plus développés (p = 0,005).
- La plupart des patients (n = 10) souffraient d'alopecie et plus de patients (n = 14) souffraient de symptômes constitutionnels tels que la fatigue.
- 3 patients ont présenté une leucopénie de grade 4 et tous ont développé une fièvre neutropénique, alors qu'aucun patient du groupe HepaSphere n'a présenté de toxicité de la moelle osseuse.

Dans le groupe HepaSphere :

- 1 patient a développé une cholécystite.
- Le patient avait une bactériémie streptococcique prouvée qui s'est résolue après l'administration intraveineuse d'antibiotiques

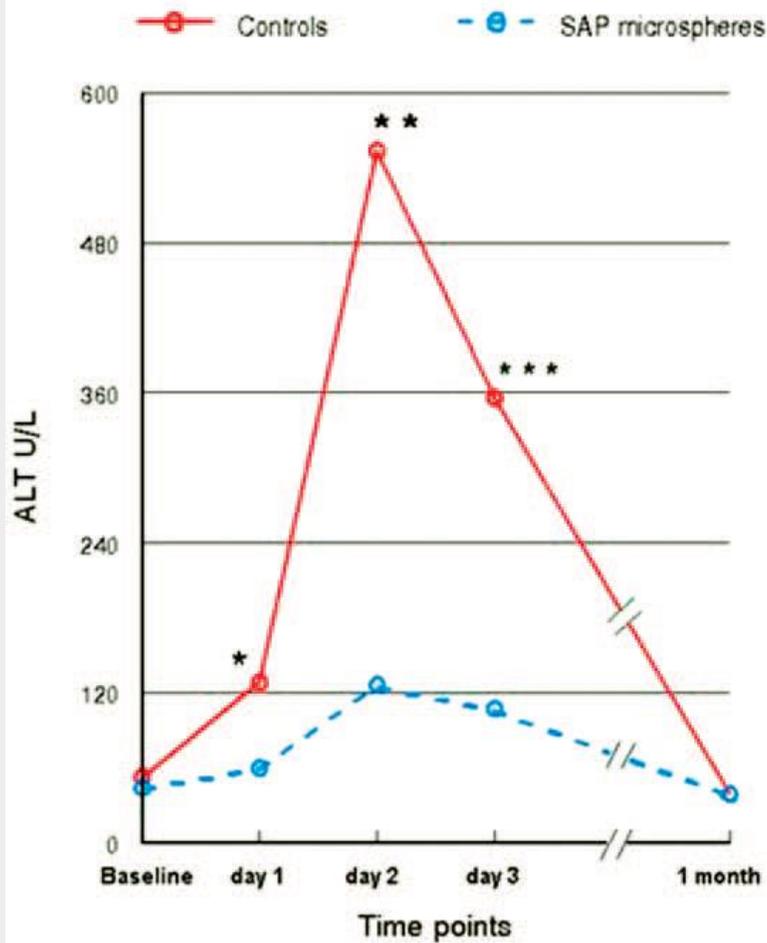


Fig.3. La fonction hépatique : niveaux d'alanine transaminase (ALT) pendant le suivi;

ALT a été mesurée les 3 premiers jours après TACE et 1 mois plus tard (ligne continue = niveau moyen ALT dans le groupe témoin ; ligne pointillée = moyenne Niveau ALT dans le groupe HepaSphere ; * p = 0,003, ** p = 0,01, *** p = 0,04).

CONCLUSION

Pertinence D1 – A1 – P1 – R1 – C1

Contribution T1 – O1 – F2 – S1 – E1

Indications Carcinome hépatocellulaire (CHC)

Conclusion En conclusion, cette étude démontre que les microsphères HepaSphere à élution médicamenteuse ont un profil de toxicité inférieur aux procédures de chimio-embolisation transartérielle conventionnelle. Leur capacité à libérer lentement la doxorubicine dans la tumeur en combinaison avec une embolisation directe conduit à de faibles concentrations systémiques de l'agent chimio-thérapeutique, réduisant ainsi les événements indésirables. Les deux techniques semblent avoir une réponse tumorale comparable à la durée de suivi. Néanmoins, celle-ci n'illustre que le court-terme.

Annexe 3

Notice d'utilisation des Microsphères HepaSphere

Information on packaging:

| | |
|--|---|
| Symbol | Designation |
|  | Manufacturer: Name & Address |
|  | Use by date: year-month |
|  | Batch code |
|  | Catalogue number |
|  | Do not re-sterilise |
|  | Do not use if package is damaged |
|  | Keep away from sunlight |
|  | Keep dry |
|  | Do not re-use |
|  | Caution - Refer to Instructions For Use |
|  | Non-pyrogenic |
|  | Sterilised using irradiation |
|  | EC mark logo - Notified body identification : 0459 |
|  | Size of dry microspheres / Size of hydrated microspheres |

All serious or life threatening adverse events or deaths associated with use of HepaSphere Microspheres should be reported to the device manufacturer.

FRANÇAIS

UTILISATION PREVUE :

Les Microsphères HepaSphere™ sont indiquées pour une utilisation dans l'embolisation de vaisseaux sanguins avec ou sans administration de chlorhydrate de doxorubicine à des fins thérapeutiques ou préopératoires dans les interventions suivantes :

- Embolisation du carcinome hépatocellulaire
- Embolisation de métastases hépatiques

DESCRIPTION

Les Microsphères HepaSphere appartiennent à une classe d'agents emboliques basés sur des technologies brevetées. Elles sont conçues pour une embolisation contrôlée et ciblée. Les Microsphères HepaSphere peuvent être chargées en chlorhydrate de doxorubicine et sont capables de libérer le médicament localement dans la zone d'embolisation. Les Microsphères HepaSphere sont biocompatibles, hydrophiles, non résorbables, expansibles et déformables. Les Microsphères HepaSphere gonflent quand elles sont mises en contact avec des solutions aqueuses. Elles sont disponibles dans différentes tailles.

| | | | | |
|----------|-------|--------|---------|---------|
| Sec (µm) | 30-60 | 50-100 | 100-150 | 150-200 |
|----------|-------|--------|---------|---------|

CONDITIONNEMENT DU DISPOSITIF

Les Microsphères HepaSphere sont contenues dans un flacon de 10 mL, muni d'une capsule sertie et placé dans un sachet scellé.

Contenu : 25 ou 50 mg de Microsphères HepaSphere déshydratées par flacon, à reconstituer avant utilisation.

CONTRE-INDICATIONS

- Patients intolérants aux procédures d'obstruction vasculaire
- Anatomie vasculaire ou flux sanguin empêchant le placement correct du cathéter ou l'injection correcte des emboles
- Présence ou suspicion de vasospasme
- Présence ou début probable d'une hémorragie
- Présence d'une maladie athéromateuse sévère
- Artères nourricières trop petites pour accepter les Microsphères HepaSphere choisies
- Présence de voies vasculaires collatérales susceptibles de menacer des territoires sains durant l'embolisation
- Shunts artério-veineux à haut débit ou fistules avec un diamètre supérieur à la granulométrie choisie des Microsphères HepaSphere
- Résistances vasculaires en aval des artères nourricières excluant le passage des Microsphères HepaSphere dans la lésion
- Présence d'artères alimentant la lésion de taille insuffisante pour accepter les Microsphères HepaSphere
- Utilisation contre-indiquée dans le système vasculaire pulmonaire, coronaire et intracérébral
- Sensibilité connue au polyvinylalcool-acrylate de sodium

AVERTISSEMENTS

- La taille des Microsphères HepaSphere doit être choisie en fonction de l'aspect angiographique artério-veineux. Les Microsphères HepaSphere doivent avoir une taille excluant le passage d'une quelconque artère à une veine.
- Certaines Microsphères HepaSphere peuvent être d'une taille légèrement supérieure à la plage indiquée et le médecin doit donc sélectionner avec soin les Microsphères HepaSphere en fonction de la taille des vaisseaux ciblés au niveau souhaité de l'occlusion du système vasculaire et après examen de l'angiographie artérioveineuse.
- Du fait des complications importantes liées à une mauvaise embolisation, une prudence extrême doit être appliquée pour de quelconques interventions impliquant une circulation extracrânienne englobant la tête et le cou, et le médecin doit sérieusement peser les bienfaits potentiels du recours à l'embolisation par rapport aux risques et aux complications potentiels de la procédure. Ces complications peuvent comprendre la cécité, une perte auditive, la perte de l'odorat, la paralysie et la mort.
- Le patient peut développer de graves lésions cutanées inhérentes à l'irradiation du fait de longues périodes d'exposition à l'angiographie, en cas de forte corulence, d'incidences obliques, de séries répétées d'enregistrement d'images ou de radiographies multiples. Se reporter au protocole clinique de votre établissement pour vous assurer que la dose d'irradiation correcte est utilisée pour chaque type de procédure réalisée.
- L'apparition de lésions par irradiation chez le patient peut être retardée. Les patients doivent être informés des effets potentiels des rayons, de ce qu'il faut rechercher et de la personne à contacter en cas d'apparition de symptômes.
- Les Microsphères HepaSphere NE DOIVENT PAS être reconstituées avec de l'eau stérile pour préparation injectable. La reconstitution avec l'eau stérile entraîne un gonflement excessif rendant l'injection des Microsphères HepaSphere très difficile, voir impossible.
- Ne pas reconstituer les Microsphères HepaSphere avec du Lipiodol / Ethiodol.
- Apporter une attention particulière aux signes

d'embolisation mal ciblée. Durant l'injection suivre attentivement les signes vitaux du patient tels que le SAO2 (par exemple, l'hypoxie, les changements du SNC). Envisager d'arrêter la procédure, en cherchant un shunt éventuel, ou s'orienter vers une taille de Microsphères supérieure si de quelconques signes de mauvais ciblage se produisent ou si le patient présente des symptômes.

- Envisager d'utiliser une taille de Microsphères supérieure si l'angiographie ne démontre pas rapidement une embolisation évidente pendant l'injection des Microsphères.

Avertissements au sujet de l'utilisation de petites microsphères

- Une attention toute particulière doit être apportée lorsque les emboles ont un diamètre inférieur à la capacité de résolution de votre équipement d'imagerie. La présence d'anastomoses artério-veineuses, de vaisseaux ramifiés conduisant hors de la zone cible ou de vaisseaux émergents non évidents, peuvent conduire à une embolisation mal ciblée et à des complications graves.
- Des microsphères de moins de 100 microns effectuent généralement une migration distale vers les sources anastomotiques et sont ainsi susceptibles d'emboliser un tissu distal. L'utilisation de microsphères de taille plus petite peut conduire à un risque plus élevé de lésion ischémique et les conséquences de cette lésion doivent être prises en compte avant l'embolisation. Les conséquences potentielles comprennent le gonflement, la nécrose, la paralysie, un abcès et/ou un syndrome post-embolisation plus fort.
- Un gonflement post embolisation peut conduire à une ischémie du tissu adjacent à la zone cible. Il faut prendre soin d'éviter l'ischémie d'un tissu intolérant, non ciblé tel que le tissu nerveux.

PRECAUTIONS

Les Microsphères HepaSphere ne doivent être utilisées que par des médecins formés aux procédures d'embolisation vasculaire. La taille et la quantité de microsphères doivent être soigneusement choisies selon la lésion à traiter et la présence éventuelle de shunts. Seul le médecin peut décider du moment le plus approprié pour interrompre l'injection des Microsphères HepaSphere. Ne pas utiliser si le flacon, le bouchon ou le sachet paraissent endommagés.

Pour un usage unique – contenu fourni stérile – Ne jamais réutiliser, retraiter ou restériliser le contenu d'un flacon qui a été ouvert. La réutilisation, le retraitement ou la restérilisation peuvent compromettre l'intégrité structurelle du dispositif et/ou provoquer une défaillance de celui-ci, ce qui à son tour peut entraîner une lésion, une maladie ou le décès du patient. La réutilisation, le retraitement ou la restérilisation risquent également de générer une contamination du dispositif et/ou causer une infection ou infection croisée chez le patient, y compris notamment, la transmission de maladie(s) infectieuse(s) d'un patient à l'autre. La contamination du dispositif peut entraîner une lésion, une maladie ou à le décès du patient. Toutes les procédures doivent être réalisées selon la technique aseptique acceptée.

Les Microsphères HepaSphere NE DOIVENT PAS être utilisées dans leur état sec d'origine. Elles doivent être reconstituées avant l'emploi. Les Microsphères HepaSphere gonflent dans une solution aqueuse. L'ampleur du gonflement dépend de la concentration ionique de la solution. Les microsphères gonflent d'environ quatre fois leur diamètre sec initial dans une solution aqueuse de NaCl 0,9 % et les produits de

contraste non ioniques. L'ampleur du gonflement quand elles sont chargées en chlorhydrate de doxorubicine dépend de la quantité de médicament avec laquelle le produit est chargé. Le chlorhydrate de doxorubicine lyophilisé doit être reconstitué dans une solution de NaCl à 0,9 %. Les Microsphères HepaSphere subissent une diminution de taille d'environ 20 % quand elles sont chargées en chlorhydrate de doxorubicine par rapport à leur taille dans une solution aqueuse de NaCl 0,9 % pure. Les Microsphères HepaSphere sont compressibles et peuvent être injectées facilement à travers des microcathéters.

Cependant, l'injection des Microsphères HepaSphere avant leur expansion complète peut les empêcher d'atteindre la cible à emboliser et provoquer l'embolisation d'une zone tissulaire plus étendue.

Note : La concentration maximale recommandée de chlorhydrate de doxorubicine est de 5 mg/mL. Les concentrations de chlorhydrate de doxorubicine supérieures à 5 mg/mL augmentent considérablement la viscosité de la solution et rendent le maniement des Microsphères HepaSphere difficile.

Les patients présentant des allergies connues aux produits de contraste non ioniques peuvent nécessiter une administration de corticostéroïdes avant l'embolisation. Des examens ou précautions supplémentaires peuvent s'avérer nécessaires pour les soins péri opératoires pour les patients atteints des affections suivantes :

- Diathèse hémorragique ou état d'hypercoagulabilité
- Immunodépression

Note : si vous chargez des Microsphères HepaSphere avec du chlorhydrate de doxorubicine, consultez la notice du médicament pour connaître les contre-indications, les avertissements, les précautions, les complications potentielles, la posologie et la prise en charge du patient avant toute utilisation.

COMPLICATIONS POTENTIELLES

L'embolisation vasculaire est une procédure à haut risque. Des complications peuvent survenir à tout moment pendant ou après l'intervention et peuvent inclure, mais ne se limitent pas à, ce qui suit :

- Une paralysie résultant d'une embolisation non ciblée ou d'une lésion ischémique par oedème des tissus voisins
- Un reflux indésirable ou le passage des Microsphères HepaSphere dans les artères saines voisines de la lésion visée ou après traversée de la lésion, dans d'autres artères ou lits artériels, tels que la carotide interne, la circulation pulmonaire, ou coronaire
- Une embolie pulmonaire par shunt artério-veineux
- Une ischémie à un endroit non souhaité, comprenant l'accident vasculaire cérébral ischémique ou l'infarctus ischémique (y compris l'infarctus du myocarde) et la nécrose tissulaire
- Une occlusion de lit capillaire et une lésion tissulaire
- Un vasospasme
- Une perméabilisation
- la cécité, une perte auditive et la perte de l'odorat
- Les réactions à un corps étranger nécessitant des soins médicaux
- Une infection nécessitant des soins médicaux
- Des complications associées au cathétérisme (par exemple, hématome au point de ponction, formation d'un caillot à l'extrémité du cathéter et déplacement secondaire ou lésions nerveuses et/ou vasculaires pouvant entraîner des troubles au niveau des membres inférieurs)
- Une réaction allergique aux médicaments (par exemple, les analgésiques)

- Une réaction allergique aux produits de contraste non ioniques ou aux emboles
- La rupture d'un vaisseau ou de la lésion et hémorragie
- La mort
- Informations supplémentaires disponibles dans la section Avertissements

COMPORTEMENT DE GONFLEMENT

Les Microsphères HepaSphere gonflent durant la reconstitution avec une solution aqueuse de NaCl à 0,9 % et les produits de contraste non ioniques. Quand elles sont hydratées dans 100 % d'une solution aqueuse de NaCl à 0,9 % ou un produit de contraste non ionique, ou 50 % de produit de contraste non ionique et 50 % d'une solution aqueuse de NaCl à 0,9 %, les Microsphères HepaSphere gonflent d'environ 4 fois leur diamètre sec original en environ 10 minutes. Par exemple, des Microsphères HepaSphere ayant un diamètre d'environ 50-100 microns à l'état sec gonfleront jusqu'à environ 200-400 microns durant la reconstitution telle que recommandée ci-dessous. Du fait de la variabilité inhérente du processus de gonflement, quelques Microsphères HepaSphere se trouveront légèrement en dehors de cette plage après la reconstitution, de sorte que le médecin doit s'assurer de choisir soigneusement la taille des Microsphères HepaSphere en fonction de la taille des vaisseaux au niveau désiré d'occlusion dans le système vasculaire et en fonction de la nature de la solution aqueuse.

Note : pour se dilater correctement, les Microsphères HepaSphere doivent être exposées à au moins 10 mL de solution. L'ampleur du gonflement, quand il y a chargement en chlorhydrate de doxorubicine, dépend de la quantité de médicament avec laquelle le produit est chargé. Les Microsphères HepaSphere subissent une diminution de taille d'environ 20 % quand elles sont chargées en chlorhydrate de doxorubicine par rapport à leur taille dans une solution aqueuse de NaCl à 0,9 % pure.

COMPATIBILITE AVEC LE CATHETER

Les Microsphères HepaSphere peuvent être injectées avec des microcathéters ayant les spécifications suivantes :

| Sec (µm) | Plage de taille reconstituée approximative (µm) | Diamètre interne du cathéter (pouces) |
|----------|---|---------------------------------------|
| 30-60 | 120 - 240 | ≥ 0.021 |
| 50-100 | 200 - 400 | ≥ 0.021 |
| 100-150 | 400 - 600 | ≥ 0.024 |
| 150-200 | 600 - 800 | ≥ 0.027 |

INSTRUCTIONS

Les Microsphères HepaSphere doivent être reconstituées avec 100 % d'une solution de NaCl à 0,9 % ou d'un produit de contraste non ionique, ou avec 50 % de produit de contraste non ionique et 50 % d'une solution aqueuse de NaCl à 0,9 %, en l'absence d'administration de chlorhydrate de doxorubicine, ou chargées avec une solution de chlorhydrate de doxorubicine avant le positionnement du cathéter.

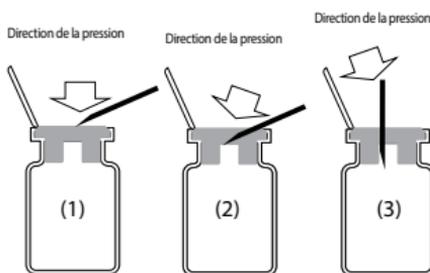
- Choisir soigneusement la taille des Microsphères HepaSphere en fonction de la taille des vaisseaux au niveau désiré de l'occlusion dans le système vasculaire et en fonction de la nature de la solution aqueuse. Voir la description « COMPORTEMENT DE GONFLEMENT ».
- Des Microsphères HepaSphere peuvent se trouver à l'extérieur du flacon. Aussi, le flacon doit être manipulé de manière aseptique à l'écart du champ stérile principal.

- S'assurer de la compatibilité des Microsphères HepaSphere avec le diamètre du cathéter à utiliser. Voir le tableau ci-dessus.

- Inspecter l'emballage pour confirmer son intégrité. Retirer le flacon du sachet. La surface externe du flacon est stérile.

- Pour éviter de creuser le bouchon en caoutchouc, insérez l'aiguille d'injection de la manière suivante :

- 1) Tenez l'aiguille de façon à ce que le bord coupant soit tourné vers le haut, et placez son extrémité à la diagonale de la zone d'insertion. Poussez sur le centre de la zone d'insertion avec l'extrémité de l'aiguille.
- 2) Appliquez une légère pression sur l'aiguille dans la direction opposée au bord coupant pour l'insérer dans la zone d'insertion, jusqu'à ce que le talon ne soit plus visible. Assurez-vous de ne pas racler la surface externe du bouchon en caoutchouc avec le talon de l'extrémité de l'aiguille.
- 3) Continuez d'appliquer une légère pression sur la seringue dans la direction opposée au bord coupant, et insérez lentement l'aiguille à la verticale, à travers le bouchon en caoutchouc.



- 4) Après la préparation, examinez avec attention la solution pour vérifier la présence d'impuretés en caoutchouc. Si la solution vous semble contaminée, ne l'utilisez pas.

LES MICROSPHERES HEPASPHERE PEUVENT ETRE UTILISEES AVEC OU SANS CHARGEMENT EN CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE

OPTION 1 : PREPARATION POUR UNE EMBOLISATION SANS CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE

Le temps de reconstitution approximatif quand elles sont utilisées sans chargement en chlorhydrate de doxorubicine est de 10 minutes.

- Remplir une seringue de 10 mL avec 100 % d'une solution aqueuse de NaCl à 0,9 % ou un produit de contraste non ionique (ou 50 % de solution aqueuse de NaCl à 0,9 % et 50 % de produit de contraste). Connecter la seringue à une aiguille de calibre égal ou supérieur à 20 G.
- Pour s'assurer de la reconstitution correcte des Microsphères HepaSphere tenir le flacon horizontalement du bout des doigts et faitesrouler le flacon plusieurs fois. Cela fera déposer le contenu sec du flacon contre la paroi.

Note : Soulever uniquement la capsule du flacon, sans retirer la bague métallique sertie ni le bouchon.

- Introduire soigneusement l'aiguille montée sur la seringue à travers le bouchon du flacon. Continuer à faire rouler le flacon du bout des doigts et injecter le volume total (10 mL) du produit de reconstitution dans le flacon, puis positionner le flacon à la verticale et retirer soigneusement l'ensemble seringue / aiguille.

Note : Le flacon est hermétiquement fermé. Des techniques d'aspiration et/ou de décompression appropriées, telles qu'approuvées par l'établissement de santé, peuvent être utilisées pour une injection plus

facile du produit de reconstitution dans le flacon. Si de l'air est aspiré du flacon avant la reconstitution, veiller à ne pas faire sortir les microsphères du flacon.

- Pour vous assurer d'une reconstitution homogène des Microsphères HepaSphere, renverser doucement le flacon par va et vient de sorte que le liquide entre en contact avec le bouchon 5 à 10 fois.

Note : Une agitation vigoureuse risque de provoquer l'apparition de microbulles qui peuvent entraîner l'agrégation des microsphères.

- Attendre un minimum de 10 minutes pour laisser les Microsphères HepaSphere se reconstituer et gonfler complètement.
- Utiliser une seringue de 30 mL et une aiguille de calibre égal ou supérieur à 20 G pour aspirer le contenu du flacon. Positionner le flacon à la verticale, le fond du flacon vers le haut. Retirer l'aiguille vers l'arrière de sorte qu'elle soit submergée dans le liquide mais pas obturée par le bouchon. Aspirer doucement le contenu total du flacon dans la seringue.

Note : Si de l'air a été précédemment aspiré du flacon, une injection douce d'air en utilisant la seringue avant l'aspiration du contenu du flacon assurera une aspiration plus facile du contenu du flacon dans la seringue. Si tout le contenu n'est pas prélevé, introduire un volume supplémentaire d'air et répéter le processus d'aspiration. Il est possible d'ajouter une quantité supplémentaire de produit de contraste non ionique ou de solution aqueuse de NaCl à 0,9 % dans la seringue pour obtenir une dispersion plus importante des microsphères.

Note : Les Microsphères HepaSphere reconstituées comme décrit ci-dessus peuvent être utilisées en présence d'agents chimiothérapeutiques tels que le cisplatine, l'épirubicine, le chlorhydrate de doxorubicine, le fluororacile, l'irinotecan et la mitomycine après hydratation. Cependant pour l'administration des médicaments, les Microsphères HepaSphere ne sont indiquées que pour une utilisation avec le chlorhydrate de doxorubicine (voir ci-dessous l'option 2).

- Si les microsphères ont été reconstituées à l'aide d'une solution aqueuse de 100 % de NaCl à 0,9 %, un produit de contraste non ionique doit être ajouté dans la seringue contenant les Microsphères HepaSphere pour permettre la visualisation angiographique. Si un produit de contraste non ionique a été utilisé pour reconstituer les microsphères, il est possible de rajouter du produit de contraste non ionique.

OPTION 2 : PREPARATION POUR UNE EMBOLISATION CHARGÉE EN CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE

AVERTISSEMENT : les formulations liposomiques de chlorhydrate de doxorubicine ne sont pas adaptées au chargement dans les Microsphères HepaSphere.

A titre d'indication, le chargement du chlorhydrate de doxorubicine lyophilisé, solubilisé dans une solution de NaCl à 0,9 % dans des Microsphères HepaSphere, prendra une heure. Les Microsphères HepaSphere ne doivent pas être utilisées avant d'être complètement hydratées et gonflées. La cinétique de chargement du chlorhydrate de doxorubicine pré-solubilisé peut varier selon la concentration et le pH de la solution.

- Choisir la dose appropriée de chlorhydrate de doxorubicine à charger dans les Microsphères HepaSphere.

Note : Une dose maximale de **75 mg** de chlorhydrate de doxorubicine peut être chargée dans chaque flacon de Microsphères HepaSphere. Solubiliser la dose souhaitée de chlorhydrate de doxorubicine lyophilisé dans 20 mL de solution de NaCl à 0,9 % pour injection. **NE JAMAIS UTILISER D'EAU PURE.**

Note : La concentration maximale recommandée de chlorhydrate de doxorubicine est de 5 mg/mL. Des con-

centrations de chlorhydrate de doxorubicine supérieures à 5 mg/mL augmentent considérablement la viscosité de la solution et la rendent difficile à manier avec les Microsphères HepaSphere.

- Aspirer les 20 mL de solution de chlorhydrate de doxorubicine dans deux seringues de 30 mL distinctes. Chaque seringue de 30 mL doit donc contenir 10 mL de solution de chlorhydrate de doxorubicine.
- Connecter une des seringues de 30 mL contenant 10 mL de la solution de chlorhydrate de doxorubicine à une aiguille de calibre égal ou supérieur à 20 G.
- Pour s'assurer de la reconstitution correcte des Microsphères HepaSphere tenir le flacon horizontalement du bout des doigts et faire rouler le flacon plusieurs fois. Cela fera déposer le contenu sec du flacon contre la paroi.

Note : Soulever uniquement la capsule du flacon, sans retirer la bague métallique sertie ni le bouchon.

- Introduire soigneusement l'aiguille d'une des seringues de 30 mL contenant 10 mL de solution de chlorhydrate de doxorubicine à travers le bouchon du flacon. Continuer à faire rouler le flacon du bout des doigts et injecter la solution complète de 10 mL de solution de chlorhydrate de doxorubicine dans le flacon.
- Positionner le flacon de Microsphères HepaSphere à la verticale. Retirer soigneusement la seringue avec l'aiguille attachée, et laisser le flacon reposer durant 10 minutes pour hydrater complètement les microsphères.
- Durant la période d'hydratation de 10 minutes, secouer doucement le flacon de Microsphères HepaSphere plusieurs fois par va et vient de sorte que le liquide entre en contact avec le bouchon gris. Répéter le processus toutes les 2 à 3 minutes pour assurer une reconstitution homogène des Microsphères HepaSphere.

Note : Le flacon est hermétiquement fermé. Des techniques d'aspiration et/ou de décompression appropriées, telles qu'approuvées par l'établissement de santé, peuvent être utilisées pour une injection plus facile du produit de reconstitution dans le flacon. Si de l'air est aspiré du flacon avant la reconstitution, veiller à ne pas faire sortir les microsphères du flacon.

- Après la période d'hydratation de 10 minutes, connecter une aiguille de calibre égal ou supérieur à 20 G à la seconde seringue de 30 mL contenant les 10 mL restants de la solution de chlorhydrate de doxorubicine et les insérer dans le flacon des Microsphères HepaSphere. Aspirer le contenu du flacon de Microsphères HepaSphere dans la seringue de 30 mL contenant les 10 mL restants de la solution de chlorhydrate de doxorubicine. Positionner le flacon à la verticale, le fond du flacon vers le haut. Retirer l'aiguille vers l'arrière de sorte qu'elle soit submergée dans le liquide mais pas obturée par le bouchon. Aspirer doucement le contenu total du flacon dans la seringue.
- Avant de retirer l'aiguille du flacon des Microsphères HepaSphere, tout en maintenant la seringue à la verticale, tirer doucement sur le piston de la seringue vers le bas, pour faire sortir la solution qui peut se trouver dans le corps de l'aiguille.
- Remplacer l'aiguille par un bouchon de seringue et renverser doucement la seringue par va et vient pour disperser le contenu dans la seringue. Attendre un minimum de 60 minutes pour permettre aux Microsphères HepaSphere de gonfler complètement et se charger en chlorhydrate de doxorubicine. Pendant ces 60 minutes, la seringue doit être renversée toutes les 10 à 15 minutes afin d'optimiser la répartition du produit dans les sphères.
- Après 60 minutes, laisser la seringue reposer pour permettre aux microsphères de sédimenter puis

retirer tout le surnageant et le jeter selon les procédures en vigueur dans votre établissement.

- Ajouter au moins 20 mL de produit de contraste non ionique dans la seringue de 30 mL contenant les Microsphères HepaSphere chargées en chlorhydrate de doxorubicine; néanmoins, un volume supérieur de solution peut permettre de mieux contrôler l'embolisation. Renverser doucement la seringue 2 ou 3 fois et attendre 5 minutes jusqu'à ce que la solution devienne homogène.
- Avant une injection, vérifier que les sphères sont en suspension. Si tel n'est pas le cas, renverser la seringue par va et vient pour disperser le contenu dans la seringue.

INSTRUCTIONS D'ADMINISTRATION

• Évaluer soigneusement le réseau vasculaire associé à la lésion ciblée en utilisant une imagerie à haute résolution.

Note : Il est important de déterminer si des shunts artérioveineux sont présents avant de commencer l'embolisation.

- En utilisant les techniques standard, positionner le cathéter d'administration dans le vaisseau ciblé et l'extrémité du cathéter aussi proche que possible de la cible d'embolisation.
- Utiliser une seringue d'injection de 3 mL au plus pour l'administration des Microsphères HepaSphere chargées en doxorubicine. L'utilisation d'une seringue d'injection de 1 mL est recommandée.
- Aspirer le mélange de Microsphères HepaSphere dans la seringue d'injection.
- Deux méthodes peuvent être utilisées pour prélever une aliquote d'embolie pour l'injection :
 - **Option 1 :** connecter un robinet d'arrêt à trois voies à la seringue de 30 mL contenant les Microsphères HepaSphere chargées en doxorubicine et au microcathéter d'injection, puis utiliser une seringue de 1 mL pour une injection à travers la voie ouverte du robinet d'arrêt à 3 voies.
 - **Option 2 :** une série d'aliquotes des Microsphères HepaSphere chargées en doxorubicine peut être préparée à partir de la seringue de 30 mL vers des seringues d'injection de 1 mL à travers un robinet d'arrêt à trois voies qui n'est pas connecté au cathéter d'injection. La seringue de 1 mL contenant chaque aliquote peut être connectée indépendamment au microcathéter d'injection et injectée.
- Renverser la seringue de 30 mL par va et vient pour maintenir la suspension homogène du mélange de Microsphères HepaSphere.
- Sous contrôle angiographique continu, injecter l'aliquote de Microsphères HepaSphere chargées en chlorhydrate de doxorubicine de manière lente, pulsatile, sans forcer, à une vitesse d'environ 1 mL par minute de solution de microsphères. Toujours injecter dans des conditions d'écoulement libre et surveiller un reflux.

Note : Le reflux des microsphères d'embolisation peut induire une ischémie immédiate de tissus et de vaisseaux non ciblés.

- Quand une stase se produit dans le pédicule nourricier au cours de l'administration des Microsphères HepaSphere chargées en chlorhydrate de doxorubicine, attendre un minimum de 5 minutes puis réaliser un angiogramme sélectif pour vérifier l'interruption du flux.
- Si l'interruption du flux ne s'est pas produite, continuer l'injection sous contrôle angiographique jusqu'à ce que la dévascularisation souhaitée soit obtenue.
- Dès que l'injection des Microsphères HepaSphere est terminée, retirer le cathéter en maintenant une aspiration douce pour éviter de détacher des Microsphères HepaSphere résiduelles susceptibles de se trouver dans la lumière du cathéter. Jeter le cathéter après son retrait et ne pas réutiliser.
- Jeter tout flacon ouvert ou toutes Microsphères HepaSphere non utilisées.

MISE EN GARDE

Si le cathéter s'obstrue ou que l'on rencontre une résistance importante lors de l'injection, ne pas essayer de rincer le cathéter en exerçant une pression excessive car un reflux des embolies peut se produire, conduisant à une embolisation non ciblée. Enlever le cathéter tout en appliquant une aspiration modérée et jeter.

CONSERVATION ET STOCKAGE

Les Microsphères HepaSphere doivent être stockées dans un endroit sec, à l'abri de la lumière dans leurs conditionnements d'origine. Utiliser avant la date limite indiquée sur l'étiquetage.

Quand la procédure de reconstitution est terminée, stocker la solution de Microsphères HepaSphere entre 2 °C et 8 °C et utiliser dans les 24 heures, **SI** elle n'est pas utilisée immédiatement. Ne pas stocker les Microsphères HepaSphere après l'ajout du produit de contraste.

| Taille des produits secs (µm) | Code couleur (Liseré de l'étiquette) | Quantité de microspheres (mg) | Référence |
|-------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|-----------|
| 30-60 | Orange | 25 | V 225 HS |
| | | 50 | V 250 HS |
| 50-100 | Jaune | 25 | V 325 HS |
| | | 50 | V 350 HS |
| 100-150 | Bleu | 25 | V 525 HS |
| | | 50 | V 550 HS |
| 150-200 | Rouge | 25 | V 725 HS |
| | | 50 | V 750 HS |

Informations sur le conditionnement :

Tous les événements indésirables graves ou menaçant la vie, ou entraînant la mort, liés à l'utilisation d'HepaSphere, doivent être signalés au fabricant du dispositif.

| Symbole | Désignation |
|---|--|
|  | Fabricant : nom et adresse |
|  | Date limite d'utilisation : année-mois |
|  | Numéro de lot |
|  | Référence catalogue |
|  | Ne pas restériliser |
|  | Ne pas utiliser si l'emballage est endommagé |
|  | Tenir à l'abri de la lumière du soleil |
|  | Tenir au sec |
|  | Ne pas réutiliser |
|  | Attention - consulter les instructions d'utilisation |
|  | Apyrogène |
|  | Stérilisé par irradiation |
|  | Logo du marquage CE - Identification de l'organisme notifié : 0459 |
|  | Taille des microsphères sèches/ taille des microsphères hydratées |



Serment de Galien



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

Lionel EKEDI NGANDO

EVALUATION CLINIQUE DES DISPOSITIFS MEDICAUX PAR LA VOIE DE LA LITTERATURE

RÉSUMÉ :

Le dispositif médical (DM) se situe au carrefour de multiples technologies.

Pour être commercialisés dans l'espace économique européen, les DM doivent être conformes aux exigences de sécurité et de performance définies par la réglementation européenne. L'évaluation clinique est un élément essentiel de l'évaluation de la conformité des dispositifs médicaux.

L'objet de cette thèse est :

- D'identifier les principes de l'évaluation clinique conformément au guide MEDDEV 2.7/1 rev.4,
- D'étudier les impacts du guide MEDDEV 2.7/1 rev.4 sur la documentation technique d'un DM déjà commercialisé, notamment en ce qui concerne le rapport d'évaluation clinique,
- D'étudier les impacts du règlement européen 2017/745 notamment en ce qui concerne la procédure d'évaluation clinique.

Aujourd'hui, la voie majoritairement utilisée pour la conduite de l'évaluation clinique est celle de la littérature. L'évaluation clinique selon le guide MEDDEV 2.7/1 rev.4 nécessite de réelles compétences pluridisciplinaires. L'enjeu principal est l'accès au marché de produits innovants, et le maintien sur le marché de produits existants.

La mise en conformité de l'évaluation clinique aux exigences du guide MEDDEV 2.7/1 rev.4 n'est qu'un premier pas vers le nouveau règlement communautaire (UE) 2017/745 applicable dès 2020. Les investigations cliniques avant mise sur le marché et après commercialisation seront d'avantage privilégiées. Ce bouleversement est nécessaire ; car il est évident que le règlement communautaire contribuera sans doute à garantir, pour le patient et l'utilisateur, un niveau de protection encore plus élevé qu'aujourd'hui.

MOTS CLÉS : Dispositifs médicaux, évaluation clinique, MEDDEV 2.7/1, Règlement (UE) 2017/745.

FILIÈRE : Industrie