



HAL
open science

L'évaluation clinique des dispositifs médicaux et l'impact du nouveau règlement (EU) 2017/745

Théo Chevriau

► **To cite this version:**

Théo Chevriau. L'évaluation clinique des dispositifs médicaux et l'impact du nouveau règlement (EU) 2017/745. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03538661

HAL Id: dumas-03538661

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03538661>

Submitted on 21 Jan 2022

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.

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

Année : 2021

N°

THÈSE D'EXERCICE
Pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
Le 03 juin 2021
Par
Théo CHEVRIAU

L'évaluation clinique des dispositifs médicaux et l'impact du nouveau règlement (EU) 2017/745

Directeur de thèse : **M. Tristan JAILLARD**
Jury

Président : **M. Jean-Michel CARDOT**

Docteur en Pharmacie, Professeur, UFR
Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : **Mme Cindy CAVELIER**

Docteur en Pharmacie, responsable
qualité affaires réglementaire

M. Philip CHENNELL

Docteur en Pharmacie, maitre de
conférences UFR Pharmacie de Clermont-
Ferrand

M. Tristan JAILLARD

Docteur en Biologie, consultant
indépendant en affaire réglementaire

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier Mr Jean-Michel CARDOT pour avoir accepté de présider mon jury ainsi que pour sa disponibilité et son travail auprès de la filière industrie de la faculté.

Je remercie ensuite Mr Tristan JAILLARD pour avoir encadré mon travail aussi bien pour cette thèse que lors de mes stages mais aussi pour m'avoir formé et fait découvrir les affaires réglementaires.

J'adresse évidemment mes remerciements à Mme Cindy CAVELIER pour avoir accepté de faire partie de mon jury mais aussi pour m'avoir accueilli dans son service au sein du quel j'ai passé de très bons moments lors de mes stages de fin d'étude

Je remercie aussi Mr Philip CHENNEL pour avoir accepté de faire partie de mon jury et pour son enseignement sur les dispositifs médicaux au sein de la faculté.

Merci à mes parents et à ma sœur qui m'ont toujours donné amour et le soutien sans lesquelles je n'aurais pas pu réaliser mon parcours, c'est grâce à eux que j'ai pu me focaliser sur mes études sans jamais manquer de rien.

Je remercie Claire pour m'avoir supporté si longtemps et pour ses nombreuses relectures afin de pallier à mon niveau d'orthographe exécrable.

Je remercie enfin mes amis, que ce soit ceux de la faculté ou en dehors sans qui je n'aurais pas autant apprécié ces années d'études.

Table des matières

Table des matières.....	4
1. CONTEXTE.....	9
1.1. Définition	10
1.2. Classification	12
1.3. Contexte réglementaire	16
1.4. Contexte économique	17
1.5. Accès au marché et organismes notifiés	18
2. Exemple d'évaluation clinique pré-commercialisation : l'anse à polypectomie	36
2.1. Définition	30
2.2. Qualification de l'évaluateur [MEDDEV rev4]	33
2.3. Partie 0 : La portée de l'évaluation clinique ⁵ :	36
2.3.1 La description du dispositif évalué	37
2.3.2 La démonstration de l'équivalence	43
2.3.3 Contexte clinique, connaissances actuelles, L'état de l'art.....	47
2.4 Partie 1 : identification des données cliniques pertinentes	50
2.4.1 Les données cliniques générées et détenue par le fabricant	50
2.4.2 Les données de la littérature	51
2.5 Partie 2 : évaluation des données cliniques pertinentes.....	52
2.5.1 Résumé de l'ensemble des données pertinentes.....	52
2.5.2 Le plan d'évaluation.....	56
2.5.3 Evaluation et pondération	60
2.6 Partie 3 : Analyse des données cliniques.....	62
2.6.1 Exigences essentielles sous le nouveau règlement	62
2.6.2 Conformité avec les exigences en termes de sécurité	63
2.6.3 Conformité avec les exigences en termes d'acceptabilité des effets secondaires	64
2.6.4 Conformité avec les exigences en termes de performance	64

2.6.5	Conformité avec les exigences sur l'acceptation du profil bénéfice/risque.....	65
2.7	Partie 4 : Le rapport d'évaluation clinique et conclusions.....	67
3.	La phase post-commercialisation	68
3.1	La surveillance après commercialisation (SAC)	68
3.1.1	Le but de la surveillance après commercialisation	68
3.1.2	Données pertinentes dans l'élaboration du SAC	69
3.2	Le suivi clinique après commercialisation (SCAC)	70
3.2.1	Définition	70
3.2.2	Objectif	71
3.2.3	Le plan SCAC	72
3.2.4	Les études SCAC	73
4.	CONCLUSION ET DISCUSSION.....	76
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	79
	ANNEXE I : Description du dispositif, contenu représentatif	82
	ANNEXE II : Checklist avant libération du rapport d'évaluation clinique	83

Table des illustrations

Figure 1 : Classification des dispositifs médicaux.....	12
Figure 2 : répartition par taille d'entreprise en France	17
Figure 3: voies de certification pour les DM classe I (hors Is, Im, Ir).....	20
Figure 4: Voies de certification classe I (Ir, Is, Im)	21
Figure 5: Voies de certification classe IIa	22
Figure 6: Voies de certification classe IIb simple.....	23
Figure 7: Voies de certification classe III simple.....	24
Figure 8: annexes applicables pour les DM "spéciaux"	25
Figure 9: Contenu de la DT	27
Figure 10: Schéma d'une anse à polypectomie.....	37
Figure 11: Fiche des degrés de nouveauté d'un dispositif médical	44

Liste des tableaux

Tableau I : Critères d'équivalence.....	45
Tableau II Exemple de sélection d'articles pour l'état de l'art.....	49
Tableau III : Exemple de résumé d'article.....	55
Tableau IV Exemple de plan d'évaluation.....	57
Tableau V : Exemple de pondération d'une donnée clinique.....	60
Tableau VI: Types de données utilisées dans le SAC.....	69

Liste des annexes

Annexe 1 : Description du dispositif, contenu représentatif	Error! Bookmark not defined.
Annexe 2 : Checklist avant libération du rapport d'évaluation clinique.....	Error! Bookmark not defined.

A		exigences générales	
Agence National de Santé et du Médicament		(EG)	65
(ANSM)	19	F	
American Society for Gastrointestinal Endoscopy		Food and Drug Administration	
ASGE	50	(FDA)	45
C		G	
Classificazione Nazionale dei Dispositivi medici		Global Medical Device Nomenclature	
(CND)	43	(GMDN)	43
Communauté Economique Européenne		Grandes Entreprises	
CEE	15	(GE)	18
Communauté Européenne		Groupe de Coordination en matière de Dispositifs	
CE 17		Médicaux	
Conformité Européenne		(GCDM)	20
(CE)	10	H	
D		Haute Autorité de Santé	
dispositifs médicaux		(HAS)	50
(DM)	9	M	
Dispositifs Médicaux de Diagnostic In Vitro		Medical Device Coordination Group	
(DMDIV)	17	(MDCG)	49
Dispositifs Médicaux Implantables		Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology	
(DMI)	46	MOOSE	49
Documentation Technique		milliards	
(DT)	24, 28	(Mds)	18
E		O	
Entreprises de Taille Intermédiaire		organisme notifié	
(ETI)	18	(ON)	16
Essential Requirements		P	
(ER)	65	Patient characteristics, type of Intervention, Control, and	
European Database on Medical Devices		Outcome queries	
EUDAMED	29	(PICO)	49
European Society for Gastrointestinal Endoscopy		Periodic Safety Update Report	
ESGE	50		
exigences essentielles			
(EE)	65		

PSUR.....	34
Petites et Moyennes Entreprises (PME)	18
Poly Implant Prothèse (PIP).....	17
Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses PRISMA.....	49

R

Rapport d'Evaluation Clinique (REC).....	36
---------------------------------------------	----

S

Société Française d'Endoscopie Digestive SFED	50
Suivi Clinique Après Commercialisation (SCAC)	32, 52

Surveillance Après Commercialisation (SAC)	70
système de management de la qualité (SMQ).....	28

T

Très Petites Entreprises (TPE).....	18
----------------------------------------	----

U

UDI Unique Identification Number	29
Union Européenne (UE)	19

W

WET well established technologies	25
--------------------------------------------	----

INTRODUCTION

Le sujet de ce travail sera de comprendre quels sont les enjeux et les exigences de l'évaluation clinique des dispositifs médicaux. Mais aussi de montrer le bouleversement qu'apporte la nouvelle réglementation européenne sur cette évaluation clinique.

Dans un premier temps nous définissons différents termes et notions générales sur les dispositifs médicaux qui nous seront utiles tout au long de ce travail. Puis nous dressons le contexte global des dispositifs médicaux en France et dans l'Europe aussi bien d'un point de vue économique que réglementaire.

Ensuite nous nous intéressons à l'évaluation clinique en expliquant ses enjeux, ses contraintes et la réglementation qui l'encadre. Puis nous détaillons les différentes étapes qui constituent la réalisation de l'évaluation clinique en nous appuyant sur un exemple.

Pour finir nous abordons la post-commercialisation en nous concentrant sur le suivi clinique après commercialisation.

1. CONTEXTE

L'objectif de cette thèse est de décrire les différentes étapes de l'évaluation clinique du dispositif médical et d'analyser l'impact du nouveau règlement ((EU) 2017/745) sur celle-ci.

1.1. Définition

L'article 2 de la réglementation 2017/745 définit les dispositifs médicaux (DM) comme ceci :

On entend par « dispositif médical », 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 spécifiquement destinés au nettoyage, à la désinfection ou à la stérilisation de dispositifs médicaux et de dispositifs destinés à la maîtrise de la conception ou à l'assistance à celle-ci, sont considérés comme des dispositifs médicaux.

Plusieurs points au sein de cette définition viennent limiter le champ des dispositifs médicaux, deux principalement contenus dans la phrase : « chez l'homme pour l'une ou plusieurs des fins médicales précises suivantes »

Le premier point concerne le terme « chez l'homme », qui permet d'exclure d'office tout dispositif utilisé à des fins vétérinaires.

Le second point « à des fins médicales » nous montre que c'est la finalité du dispositif qui le définira en tant que DM. Par exemple, un implant sous-cutané s'il a une visée esthétique uniquement ne sera pas inclus dans le champ des DM.

Cependant certains dispositifs d'esthétiques ou n'ayant pas de destination médicale avec des technologies et une utilisation très proche du médicale tombaient auparavant dans la réglementation des produits cosmétiques et grand public. Vu la dangerosité potentielle de ces produits, la réglementation a évolué et les a pris en charge, ceux-ci sont listés dans l'annexe XVI du règlement.

Les implants mammaires par exemple entre dans cette catégorie via la règle 2 de l'annexe XVI « Produits destinés à être totalement ou partiellement introduits dans le corps humain par un moyen invasif chirurgical en vue de modifier l'anatomie ou de fixer des parties anatomiques, à l'exception des produits de tatouage et des piercings. »

Cette finalité qui définit le dispositif médical c'est le fabricant qui la revendique, « destiné par le fabricant [...] », ce qui du point de vue du fabricant est très important, car certains produits similaires peuvent être déclinés en version médicale et grand public (thermomètre, cardiofréquence-mètre, système de pesée...). L'accès au marché du dispositif médical étant beaucoup plus réglementé et les exigences plus élevées, le fabricant n'aura pas toujours intérêt à la revendiquer.

Enfin, nous pouvons noter l'ajout de tout dispositif destiné à être utilisé à des fins de diagnostic ou de pronostic d'une maladie par rapport à l'ancienne directive 93/42 CEE. Cela s'applique particulièrement aux logiciels utilisés dans la santé, par exemple un logiciel d'aide au diagnostic pourra orienter la décision du médecin et le traitement potentiellement invasif du patient d'où la notion de risque qui leur est inhérent et la nécessité de les contrôler via le marquage Conformité Européenne (CE). Cette prise en charge de pratique récente montre

une adaptation de la législation en accord avec la modernisation des techniques.

1.2. Classification

Comme nous le laisse entendre la définition précédente, le dispositif médical englobe un domaine très vaste et hétéroclite de produits, c'est pourquoi une nécessité de classer ces produits est apparue.

Cette classification permet de définir les règles d'évaluation et les contrôles auxquels seront soumis les fabricants.

La classification repose sur les règles figurant dans l'annexe VIII du règlement 2017/745 et permet de séparer les différents dispositifs en fonction de leur destination et des risques qui leur sont inhérents, ainsi on retrouve quatre classes (Figure 1) :

- Classe I : DM avec un niveau de risque faible (exemple des seringues)
- Classe IIa : DM avec un niveau de risque moyen (exemple des thermomètres)
- Classe IIb : DM avec un niveau de risque élevé (exemple des oxymètres)
- Classe III : DM avec un niveau de risque sérieux (exemple des produits invasifs en contact au long terme avec le corps humain ou avec le système nerveux central, le système cardiaque, et le système circulatoire central ou périphérique)

CLASSE I Risque faible	CLASSE IIa Risque faible à moyen	CLASSE IIb Risque moyen à élevé	CLASSE III Risque élevé
Pansements adhésifs, verres correcteurs	Lentilles de contact, tubes trachéaux, produits d'obturation dentaire	Appareils à rayons X, stents utérus	Cathéters cardiovasculaires, prothèse de genou, hanche, épaule, pacemaker
Autocertification*	Audit par un organisme notifié		
Marquage CE			

Figure 1 : Classification des dispositifs médicaux

Ces règles s'appuient sur plusieurs notions et définitions spécifiques afin de classer ensuite les dispositifs médicaux selon leur risque, leur criticité.

La notion de durée d'utilisation :

- « Temporaire » signifie normalement : destiner à une utilisation en continu pendant moins de soixante minutes.
- « À court terme » signifie normalement : destiner à une utilisation en continu entre soixante minutes et trente jours.
- « À long terme » signifie normalement : destiner à une utilisation en continu pendant plus de trente jours.

Ici, il s'agit de quantifier la durée maximale durant laquelle le DM est susceptible d'être utilisé en continu. La notion de risque augmente avec le temps.

La notion de dispositif invasif :

Tous les dispositifs pénétrant à l'intérieur du corps à travers sa surface, y compris à travers les muqueuses et orifices naturels seront qualifiés d'invasifs.

Si cette pénétration se fait au cours ou à l'aide d'un acte chirurgical, celui-ci est qualifié de « dispositif invasif chirurgical ».

Là aussi il s'agit de critères qui vont augmenter la criticité, le risque du DM avec toutes les complications potentielles que peuvent entraîner le franchissement d'une barrière du corps ou un acte chirurgical.

La notion de dispositif actif :

Il s'agit principalement de dispositifs médicaux électriques, qui utilisent une énergie non fournie par l'utilisateur ou la pesanteur.

La source d'énergie ajoute donc un risque supplémentaire : électrocution, brûlure, irradiation...

La notion de sites critiques :

Ici, lorsque le dispositif entre en interaction avec le système nerveux central, le cœur ou le système circulatoire (liste de vaisseaux définie dans la réglementation) celui-ci obéira à des règles particulières. L'interaction avec ces systèmes ou sites critiques étant considérée comme à haut risque.

Changements apportés par le nouveau règlement :

La transition vers le nouveau règlement a apporté un durcissement global de la législation et cela aussi au niveau du système de classification.

Alors que la directive 93/42/CEE comportait 18 règles pour 56 critères, la réglementation 2017/745 elle, comporte 22 règles pour 80 critères. Mais ce n'est pas l'augmentation du nombre de règles et de critères qui va nous intéresser, mais le fait que ces critères nouvellement ajoutés mènent en majorité vers des classifications plus élevées et donc plus contraignantes pour le fabricant.

- 11 nouveaux critères mènent à la classe III
- 7 nouveaux critères mènent à la classe IIb
- 6 nouveaux critères mènent à la classe IIa
- 1 nouveau critère mène à la classe I

En parallèle de cette tendance on observe l'ajout des règles 11 et 19 concernant respectivement les logiciels à but thérapeutique et les nanomatériaux, qui nous montre la volonté du législateur de rester proche des innovations et des nouvelles technologies développées dans le secteur.

Le rôle du fabricant :

Le fabricant doit déterminer lui-même la classe de son dispositif à l'aide des différents outils (définitions, règles...) que lui fournit le règlement. La classe définie sera crucial pour le fabricant, car plus un dispositif appartiendra à une classe élevée, plus les contrôles et les évaluations auxquels il sera soumis seront exigeants (compte tenu du risque plus élevé) pour l'obtention du marquage CE. Celui-ci étant nécessaire à la mise sur le marché de son produit sur le territoire de l'Union Européenne.

Par exemple, on notera que tout dispositif autre que la classe I nécessite une évaluation et une approbation par un organisme notifié (ON) externe pour obtenir un marquage CE. Alors

que les dispositifs de classe I, à faible risque peuvent s'auto-certifier (sauf Is et Im). Le risque relatif à une erreur de stérilisation des dispositifs de classe I stériles ou les risques que peuvent entraîner une erreur de mesure causé par un dispositif de classe I avec fonction de mesurage empêche l'auto-certification.

1.3. Contexte réglementaire

La réglementation du secteur des dispositifs médicaux en vue de leur mise sur le marché date des années 1990 après l'adoption d'une première directive sur les dispositifs médicaux implantables actifs de cette même année.

La réglementation a ensuite été rendue obligatoire et étendue à l'ensemble des DM en 1998 grâce à la directive 93/42/CE puis 98/79/CEE (Dispositifs Médicaux de Diagnostic In Vitro (DMDIV)).

Jusqu'à présent, le secteur du dispositif médical était donc sujet à des directives européennes qui donnaient les objectifs à atteindre. Chaque état membre a ensuite l'obligation de transposer ces directives en droit national. Cette transposition est propre à chaque état membre et peut créer des disparités entre ces derniers.

Depuis plusieurs années le secteur du dispositif médical est agité par des scandales massivement médiatisés, tels que l'affaire des prothèses mammaires « Poly Implant Prothèse (PIP) », les prothèses de hanche à couple de frottement métal – métal ou encore les implants Essure de chez Bayer.

Le parlement européen a donc voté en avril 2017 la mise en place d'un nouveau texte sous la forme d'un règlement, qui de par sa nature devra être appliqué uniformément par tous les états membres. Celui-ci a pour but général d'améliorer la traçabilité et la transparence, mais aussi de pouvoir mieux surveiller les organismes notifiés.

Ce règlement initialement prévu pour une mise en application au 26 mai 2020 a fait l'objet d'un report d'un an en raison de la crise sanitaire majeure du COVID-19 en 2020. En effet, face à l'ampleur de cette crise les autorités européennes ont décidé de repousser de 12 mois la mise en œuvre de ce règlement. Cette décision a été publiée le 24 avril 2020 au travers du règlement 2020/561 UE qui modifie le règlement 2017/745 UE en ce qui concerne les dates d'application de certaines de ces dispositions, dont la date d'application reportée au 26 mai 2021.

1.4. Contexte économique

En France le secteur du DM est un secteur en croissance avec une forte internationalisation. Le marché global en France est de 20 milliards (Mds) d'euros dont 9 Mds à l'export et 11 Mds à l'import, la France possède donc une balance commerciale négative en ce qui concerne les dispositifs médicaux.^{1,2}

Parmi ses acteurs, la France compte environ 1 500 entreprises dont une écrasante majorité de Très Petites Entreprises (TPE) et de Petites et Moyennes Entreprises (PME), respectivement 47.8% et 46.2%,^{1,3} comparativement aux Entreprises de Taille Intermédiaire (ETI) 5.8% et aux Grandes Entreprises (GE) 0.2% (Figure 2).

Ce marché sera probablement amené à croître dû au vieillissement de la population, entraînant une consommation croissante de dispositifs de santé (prothèses, lunettes...), mais aussi d'équipements à visée diagnostique (ostéodensitométrie, oxymètre, Imagerie par résonance magnétique ...) qui sont aussi considérés comme des DM.

Taille des entreprises

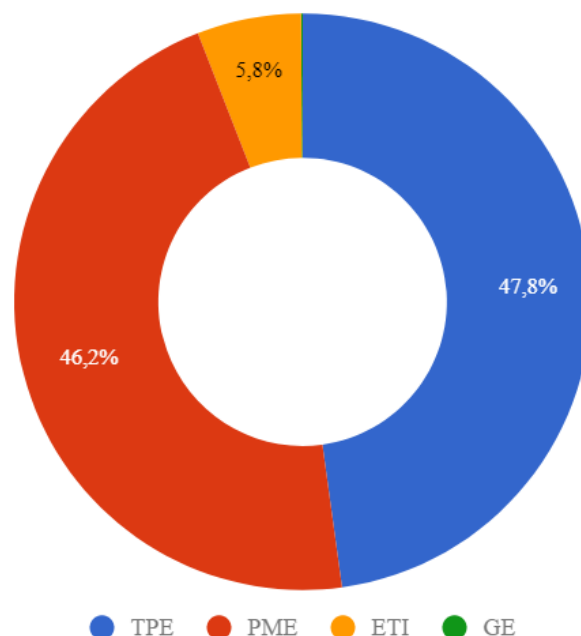


Figure 2 : répartition par taille d'entreprise en France

1.5 Accès au marché et organismes notifiés

En France, on ne peut commercialiser un dispositif médical que s'il a fait l'objet d'une procédure de marquage CE. Ce sésame est la clef d'entrée sur le marché.

Les DM peuvent être mis sur le marché uniquement si le marquage CE a été préalablement apposé sous la responsabilité du fabricant (les DM destinés à des investigations cliniques ou les DM « sur mesure » ne sont pas concernés) et que ce dernier a rédigé la déclaration de conformité UE.

Afin d'obtenir le marquage CE, et donc d'être commercialisé sur le marché européen, un DM doit être conforme aux exigences générales en matière de sécurité et de performances qui lui sont applicables. Ces exigences dépendent de différents critères, dont la destination du DM et sa classe de risque. Elles sont énoncées dans l'annexe I du règlement 2017/745 pour les DM et DM implantables actifs. Les DM de diagnostic *in vitro* sont encadrés par le règlement 2017/746.

C'est à un organisme notifié choisi par le fabricant que revient la mission de conduire l'évaluation de cette conformité (à l'exception de certains DM de classe I où cette responsabilité est reportée sur le fabricant). Une fois la conformité démontrée, les fabricants peuvent établir la déclaration de conformité Union Européenne (UE) et apposer le marquage de conformité CE.

En France, l'Agence National de Santé et du Médicament (ANSM) est l'autorité chargée d'évaluer, de désigner et de contrôler les organismes notifiés en France. À ce jour, seul le Groupement pour l'évaluation des dispositifs Médicaux (G-Med) du Laboratoire National de métrologie et d'Essai dans le domaine médical santé (LNE/G-Med) est notifié en France pour le règlement (UE) 2017/45.⁴

Malgré tout un fabriquant français peut tout à fait faire appel à un organisme notifié d'un autre pays d'Europe pour sa certification.

Tout comme les fabricants de DM, distributeurs, importateurs, et mandataires, les organismes notifiés font partie des acteurs les plus touchés par le nouveau règlement. En effet, l'annexe VII relative à la procédure uniformisée à suivre afin d'obtenir et de conserver le statut d'organisme notifié, oblige ceux-ci à être réévalués sous le nouveau règlement, même si ceux-ci possédaient déjà le statut sous la directive 93/42 CEE.

On observe une volonté de la part de l'UE de renforcer son contrôle sur les ON par le biais du Groupe de Coordination en matière de Dispositifs Médicaux (GCDM) qui est un groupe de travail monté par la Commission européenne. Le GCDM participera à l'évaluation des organismes notifiés et émettra une recommandation aux autorités pour la désignation de l'organisme notifié⁵.

En parallèle, on observe une volonté de diminution du nombre d'ON de la part de l'UE en durcissant les conditions d'obtention et les exigences qui leur sont demandées pour être accrédité nouveau règlement.

1.6 Le marquage CE

L'attribution du marquage CE nécessite au fabricant de se soumettre à une procédure d'évaluation de conformité, cette procédure sera dépendante de la classe du DM et permettra de prouver la conformité du DM aux exigences générales en matière de sécurité et de performances.

Une fois le dossier validé, le fabricant pourra apposer le logo de marquage CE sur ses produits et documents, cette apposition est très réglementée.

Le marquage CE est couvert par la décision du Conseil Européen 93/465/CE, elle impose une typographie et des dimensions strict au marquage.

1.6.1 Les différentes voies de certification

Les règles d'applicabilité des différentes procédures d'évaluation listées précédemment sont détaillées dans l'article 52 du règlement, nous allons les détailler. Seuls les cas généraux seront détaillés sous forme de schéma.

Classe I (hors Is, Im, Ir)(Figure 3)

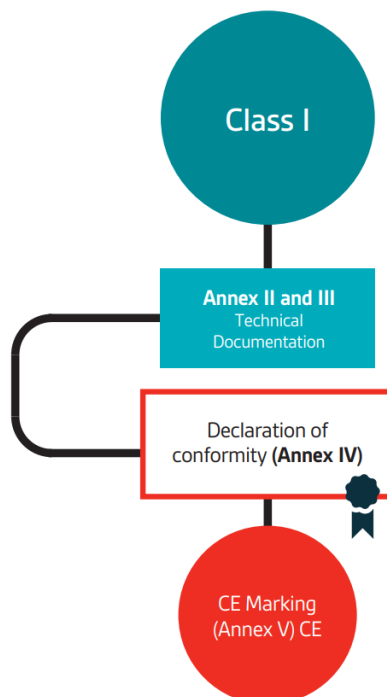


Figure 3: voies de certification pour les DM classe I (hors Is, Im, Ir)

Dans le cas des DM de classe I « simple » le processus de certification est beaucoup plus simple, c'est uniquement le fabricant qui a la responsabilité du marquage CE, il n'y a donc pas de recours à un organisme notifié. On parle d'auto-certification, le fabricant devra néanmoins établir sa documentation technique selon les annexes II et III ainsi que sa déclaration de conformité. C'est le seul cas où l'intervention d'un ON n'est pas nécessaire.

Classe I « spéciale » : Is, Im, Ir (Figure 4)

Cela concerne trois types de dispositifs de classe I, les dispositifs stériles (Is) les dispositifs avec une fonction de mesure (Im) et les dispositifs de type instrument chirurgicaux réutilisables (Ir).

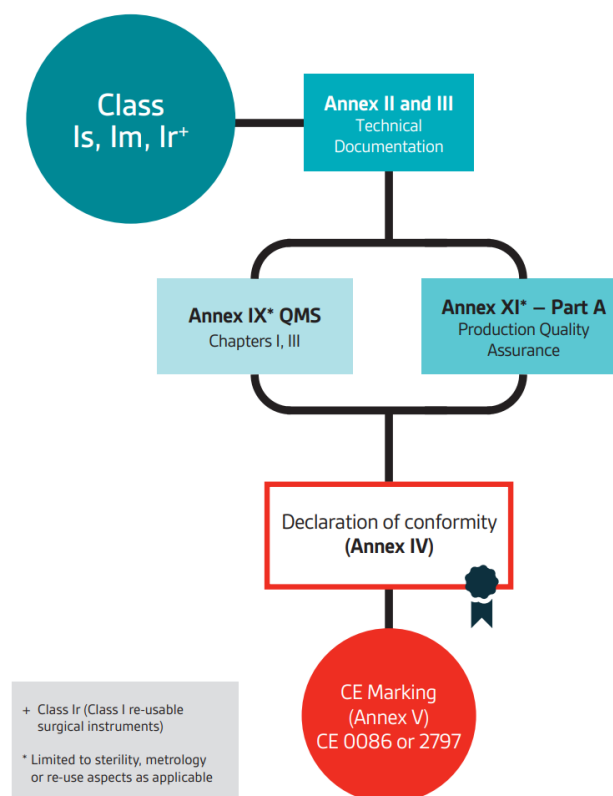


Figure 4: Voies de certification classe I (Ir, Is, Im)

Pour ces dispositifs, les aspects de stérilité, de métrologie et de réutilisation sont critiques et

imposent le passage par un organisme notifié. Le système de management de la qualité (SMQ) ou l'assurance qualité ne seront objectivés par l'organisme notifié, celui-ci ne contrôlera que les points critiques que sont la stérilité, la métrologie et la capacité de réutilisation du DM.

Classe IIa (Figure 5)

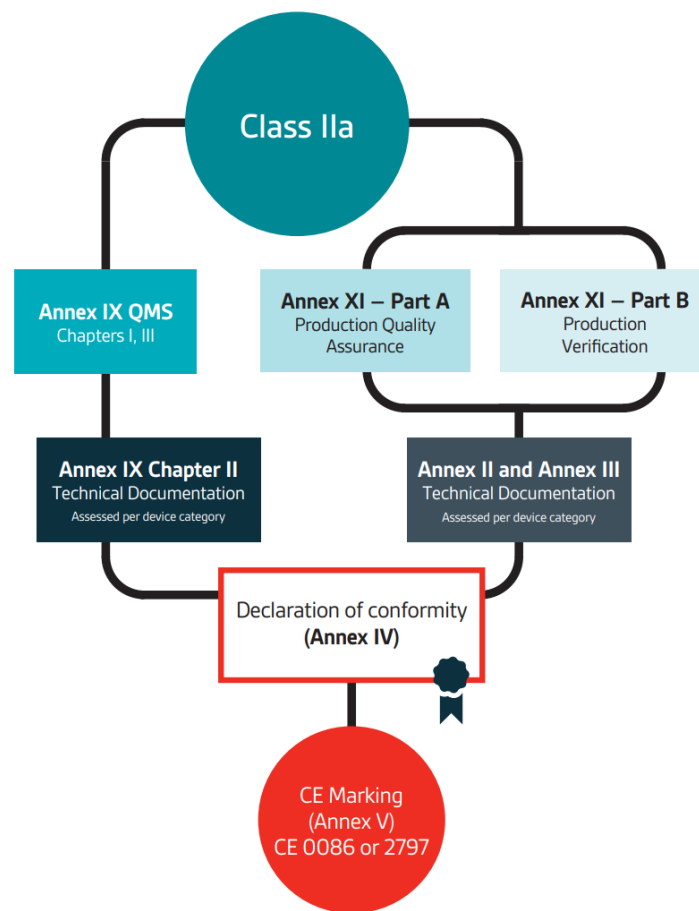


Figure 5: Voies de certification classe IIa

Là encore deux choix possibles pour le fabricant, soit une approche via le SMQ et la Documentation Technique (DT) , soit via la DT et la vérification du produit.

On notera pour l'annexe XI, que la section 10 de la Partie A ou la section 18 de la partie B qui sera applicable.

Classe IIb (Figure 6)

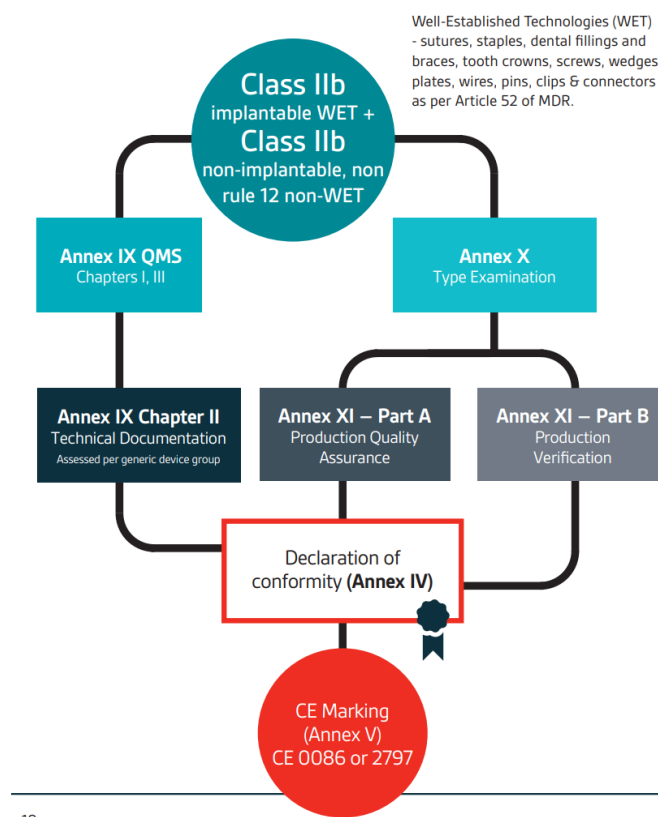


Figure 6: Voies de certification classe IIb simple

Pour les dispositifs IIb « basiques » la voie DT/Système de Management de la Qualité (SMQ) reste assez similaire aux dispositifs IIa mise à part que la DT sera évaluée par groupe de dispositifs et plus par catégories (correspond aux codes CND).

Par contre, l'autre voie nécessitera de passer par un examen de type en plus de l'évaluation de la conformité à l'annexe XI partie A ou partie B.

L'acronyme WET (well established technologies) désigne des technologie connues et maîtrisé depuis longtemps comme par exemple des agrafes chirurgicales, des plaques ou vis orthopédiques. Les WET sont listés dans l'article 52 de la réglementation MDR 2017/745.

L'examen de type est une procédure plus rarement employé qui consiste à envoyer la documentation technique du produit ainsi qu'un échantillon représentatif de la production à l'organisme notifié, l'ON vérifiera alors si la production est en accord avec la DT et si c'est le cas emmetra un certificat d'examen UE de type permettant d'avoir le marquage CE.

Classe III (Figure 7)

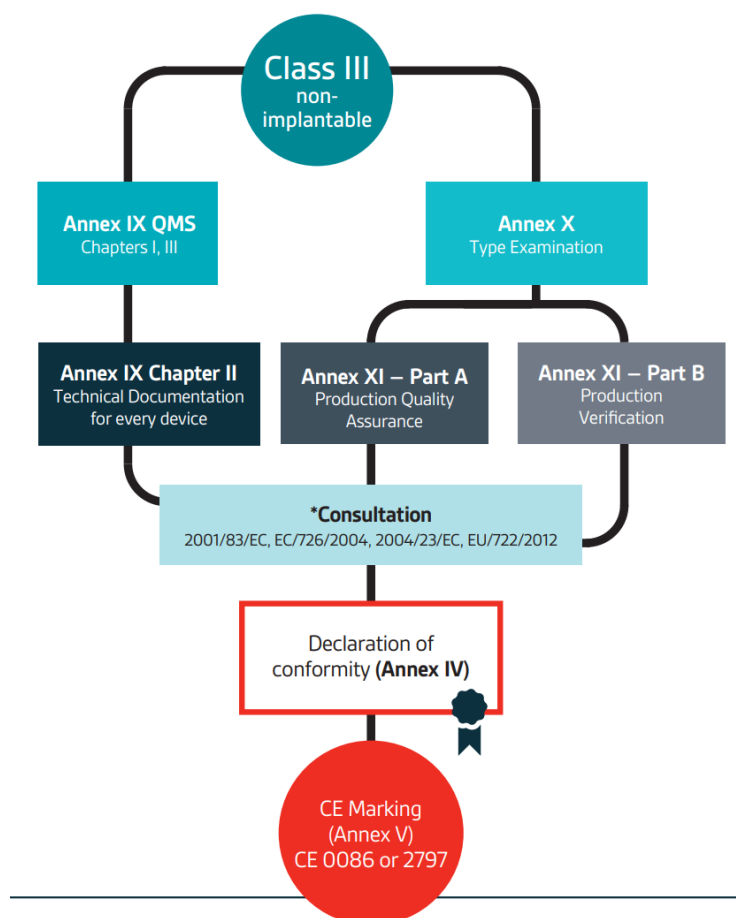


Figure 7: Voies de certification classe III simple

Pour les dispositifs de classe III, la DT est examinée pour chaque dispositifs et il doit y avoir mise en place d'une consultation d'un groupe d'experts définie par l'UE.

Dispositifs particuliers (Figure 8)

Nous n'avons détaillé que les cas généraux, nous pouvons tout de même préciser que l'annexe IX chapitre 2 prend en charge un certain nombre de dispositifs particuliers ainsi que l'annexe XIII en ce qui concerne les DM sur mesure⁶.

Types de DM	Annexe applicable
Intégrant un <u>médicament</u> (dont l'action est accessoire)	IX.II.5.2
Fabriqué à l'aide de (dérivés de) tissus / cellules humaines ou animale	IX.II.5.3
Composés de <u>substances</u> ou de combinaisons de substances destinées à être introduites par un <u>orifice du corps</u> ou par application sur la peau et absorbées ou dispersées localement	IX.II.5.4
Sur mesure	XIII
Sur mesure implantable de classe III	XIII + (IX.I ou XI.A)

Figure 8: annexes applicables pour les DM "spéciaux"

1.6.2 Le système de management de la qualité et l'ISO 13485

Dans l'union européenne et dans la plupart des pays, les autorités de réglementations exigent la mise en œuvre d'un système de management de la qualité.

L'évaluation de la conformité sur la base d'un système de management de la qualité est décrite dans l'Annexe IX chapitre I et chapitre III du Règlement (EU) 2017/745.

La mise en conformité et l'évaluation du SMQ par un organisme notifié seront exigées pour l'obtention du marquage CE quel que soit la classe du dispositif, à l'exception des dispositifs de classe I (hors classe Is, Im et Ir).

Dans le cas des entreprises du dispositif médical c'est une déclinaison de l'ISO 9000 qui est employée afin de mieux correspondre à ce secteur d'activité. L'ISO 13485 permet de se conformer aux exigences de la réglementation 2017/745 en matière de système de management de la qualité.

Selon cette norme, un système de management de la qualité (SMQ) est un ensemble

d'éléments corrélés ou en interaction d'un organisme, utilisés pour établir des politiques, des objectifs et des processus de façon à atteindre les dits objectifs dans le domaine de la qualité. Ce système s'appuie sur le cycle PDCA (Planifier-Réaliser-Vérifier-Agir), une méthode de management en quatre étapes utilisée dans les entreprises pour la maîtrise et l'amélioration continue des processus et des produits.

Bien qu'un SMQ soit requis, la certification ISO 13485 n'est pas obligatoire pour le marquage CE. Malgré cela la norme ISO 13485 est un modèle internationalement reconnu et harmonisé avec la directive européenne, elle permet la présomption de conformité avec celle-ci.

La norme actuelle ISO 13485:2016 n'est pas encore harmonisée avec le nouveau règlement mais reste néanmoins le meilleur modèle international qu'une entreprise du dispositif médical puisse mettre en œuvre pour son SMQ⁷.

1.6.3 La Documentation Technique (DT)

La documentation technique est une compilation de tous les documents pertinents d'un produit, elle constitue la base de l'évaluation de la conformité et donc de l'évaluation pour l'obtention du marquage CE.

La documentation technique doit être maintenue à jour tout au long du cycle de vie du produit et doit même être conservée 10 ans après la dernière mise sur le marché du produit (15 ans pour les implantables)⁸.

Le nouveau règlement détaille de manière plus spécifique le contenu de la documentation technique⁹ (Figure 9), les annexes II et III détaillent le contenu « minimum » de la DT tandis que l'annexe IX chapitre 2 vient ajouter de nouvelles exigences à la DT pour les dispositifs de classe IIb, III et autres cas spéciaux.

Required Content of Technical Documentation as per MDR
(a) Annex II – Technical Documentation:
1. Device description and specification, including variants and accessories
1.1 Device description and specification
1.2 Reference to previous and similar generations of the device
2. Information to be supplied by the manufacturer
3. Design and manufacturing information
4. General safety and performance requirements
5. Benefit–risk analysis and risk management
6. Product verification and validation
6.1 Pre-clinical and clinical data
6.2 Additional information required in specific cases
(b) Annex III – Technical Documentation on Post Market Surveillance:
1. The post-market surveillance plan
2. The PSUR (Periodic Safety Update Report)
3. PMS Report

Figure 9: Contenu de la DT

La documentation technique se divise en six parties pour l’annexe II correspondant à la période de pré-commercialisation, nous allons détailler le contenu de ses six grandes parties qui constituent la base de la DT¹⁰. Mais aussi plus brièvement l’annexe III qui se focalise sur la documentation concernant la surveillance après commercialisation.

La description du dispositif :

- Nom du produit, description, objectif visé
- Identification du produit , UDI (Unique Identification Number, un numéro spécifique utilisé dans la future base de données des DM « European Database on Medical Devices » EUDAMED qui servira à la traçabilité des DM)
- Principe de fonctionnement et mode d’action
- Spécifications techniques et matériels, description des éléments clefs
- Aperçu des versions précédentes du dispositif
- Aperçu de dispositifs similaires sur le marché

Les informations fournies par le fabricant :

- L'intégralité des étiquettes et notices émises par le fabricant

Informations sur la conception et la fabrication :

- Information permettant de comprendre les étapes clés de la conception
- Description des procédés de fabrication
- Validation des procédés de fabrication, surveillances et tests sur produit final
- Identification de tous les sous-traitants intervenant dans le procédé de fabrication

Exigences générales de performance et de sécurité :

Ici le fabricant devra détailler tous les documents qui lui permettent de répondre et de montrer sa conformité aux exigences de performance et de sécurité de l'annexe I du règlement 2017/745. Il devra aussi identifier quelles exigences sont applicables.

- Identification des exigences applicables
- Description de la méthode utilisée pour démontrer la conformité aux exigences
- Normes applicables, « common specification »
- Documents démontrant la conformité avec les exigences de sécurité et de performance

Analyse du ratio bénéfice/risque et gestion du risque :

- Analyse du ratio bénéfice/risque (Issu de l'évaluation clinique et requis par les exigences de sécurité et de performance 1 et 8)
- Solutions adoptés et résultat de l'analyse de risque

Vérification et validation du produit :

- Test clinique et pré-clinique
- Rapport d'évaluation clinique et plan d'évaluation clinique
- Plan et rapport d'évaluation du suivi clinique après commercialisation
- Validations spécifiques (dispositifs incorporant un médicament , un tissu animal ou humain, un perturbateur endocrinien...)

Annex III documentation technique concernant la surveillance après commercialisation :

- Plan et rapport de surveillance après commercialisation
- Le rapport périodique de sécurité

1.6.4 L'examen type

L'évaluation de la conformité sur la base de l'examen type est décrite dans l'annexe XI du nouveau règlement.

L'examen UE de type est la procédure par laquelle un organisme notifié constate et atteste qu'un dispositif, y compris sa documentation technique et les processus du cycle de vie pertinents ainsi qu'un échantillon représentatif correspondant de la production de dispositifs envisagée, satisfait aux dispositions pertinentes du présent règlement.

1.6.5 La vérification de la conformité du produit

L'évaluation de la conformité sur la base de la vérification de la conformité du produit est décrite dans l'annexe XI du nouveau règlement.

C'est une procédure axée qualité et souvent en lien avec l'annexe X qui sera divisée en deux parties :

Partie A : Assurance de la qualité de la production

Partie B : Vérification du produit

2. L'évaluation clinique

2.1. Définition

L'évaluation clinique est définie selon la nouvelle réglementation 2017/745 comme il suit :

« Un processus systématique et planifié visant à produire, collecter, analyser et évaluer en continu les données cliniques relatives à un dispositif afin de vérifier la sécurité et les performances, y compris les bénéfices cliniques, de celui-ci lorsqu'il est utilisé conformément à la destination prévue par le fabricant »

Cette définition souligne le caractère systématique et planifié de l'évaluation clinique. Cela se retrouve lors de la recherche bibliographique où un plan de recherche bibliographique doit être présenté et chaque article obtenu systématiquement justifié quant à son inclusion ou non.

Les notions de performance et de sécurité liées à cette définition se retrouvent lors de l'analyse et de l'évaluation des données cliniques préalablement sélectionnées.

L'évaluation clinique du DM peut être séparée en deux grandes étapes :

- L'évaluation clinique pré-commercialisation dans le but de l'obtention du marquage CE, son renouvellement ou l'extension de l'indication d'un dispositif marqué CE
- Le Suivi Clinique Après Commercialisation (SCAC) inscrit dans le plan de surveillance après commercialisation où le fabricant collecte et évalue de manière proactive les données cliniques résultant de l'utilisation d'un dispositif qui porte le marquage CE. Le tout dans le but de confirmer la sécurité et les performances pendant toute la durée de vie prévue du dispositif, d'assurer le caractère constamment acceptable des risques identifiés et de détecter les risques émergents sur la base d'éléments de preuves concrètes.

Il est à noter que malgré son caractère postérieur, le plan de surveillance après commercialisation et le SCAC doivent être évalués et validés par l'organisme notifié lors de l'audit de primo obtention du marquage CE.

2.2 Evolution réglementaire

Sous la directive 93/42/CEE l'évaluation clinique est abordé dans l'annexe X, il est dit que cette évaluation permet de répondre aux exigences de sécurité et de performance respectivement points 1 et 3 de l'annexe I. Cette évaluation est basé sur le recueil de la littérature scientifique ou sur les résultat d'investigation clinique ou les deux.

Ce premier texte laisse plusieurs failles, l'évaluation clinique permet de démontrer la sécurité et la performance du dispositif mais pas son efficacité pour indication donnée ¹¹.

Le premier point de cette annexe X explique l'importance de cette évaluation clinique pour répondre aux exigences 1 et 3 « en particulier en ce qui concerne les dispositifs implantables et les dispositifs de classe III » malgré l'obligation d'une évaluation clinique pour tous les dispositifs, cette phrase peut laisser à penser que cette évaluation clinique n'est pas nécessaire pour les dispositifs de classe inférieurs, cela à été clarifié par la directive 2007/47/CE.

La directive 2007/47/CE viendra ensuite renforcer l'évaluation clinique de plusieurs manières, tout d'abord elle clarifie le terme de donnée clinique ainsi que leur provenance dans son article premier et précise aussi que les données cliniques sont généralement requises pour tous les dispositifs indépendamment de leur classification.

La directive 2007/47/CE renforce l'importance de l'évaluation clinique en lui permettant de répondre aussi à l'exigence essentielle numéro 6 concernant le rapport bénéfice/risque en plus des exigences 1 et 3. Un point 6bis a été rajouté à ses exigences obligeant l'inclusion d'une évaluation clinique pour répondre aux exigences essentielles.

Les exigences et la méthodologie de l'évaluation clinique ont été augmenté, le simple recueil de littérature n'est plus suffisant, le fabricant devra maintenant se baser sur une méthodologie pertinente et évaluer de manière critique ses données cliniques. La notion d'équivalence est introduite lorsque des données cliniques issue d'un dispositif similaire sont utilisées son équivalence avec le dispositif concerné doit être démontré.

Le passage de la directive 2007/47/CE au règlement 2017/745 emmène lui aussi des changements toujours en direction d'un durcissement des exigences. Ce passage de directive

à règlement européen empêche la transposition du texte par un pays membre de l'union européenne. Un règlement de l'UE devant être appliqué à la lettre par les pays membres alors qu'une directive donne de grandes lignes qui seront adaptés par les différents pays. Parmi les principaux apports du règlement 2017/745 concernant l'évaluation clinique nous pourons noter¹² :

- le renforcement des critères et des conditions de démonstration de l'équivalence, avec notamment l'exigence d'un accès total aux données du dispositif équivalent concurrent.
- La mise en place d'une base de donnée EUDAMED et l'obligation de soumettre un résumé des caractéristiques de sécurité et des performances cliniques pour les dispositifs médicaux implantables et de classe III accessibles au public via EUDAMED.
- L'obligation de transmettre régulièrement un rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR) à son organisme notifié
- La procédure de consultation dans le cadre de l'évaluation clinique pour les implants de classe III et les dispositifs actifs de classe IIb destinés à administrer dans l'organisme et/ou à retirer de l'organisme un médicament (Article 54)
- La possibilité pour les fabricants de consulter un groupe d'experts européens pour tous les dispositifs de classe III et les dispositifs actifs de classe IIb destinés à administrer dans l'organisme et/ou à retirer de l'organisme un médicament, dans le but d'examiner la stratégie de développement clinique prévue par le fabricant et les propositions d'investigation clinique (Article 61(2)).

2.3 Qualification de l'évaluateur

L'évaluation clinique doit être conduite par un individu ou une équipe dûment qualifiée.

Le fabricant doit prendre en considération les aspects suivants :

- Les prérequis pour les évaluateurs en fonction de la nature du dispositif, de sa performance clinique et des risques associés
- Pouvoir justifier du choix des évaluateurs en se référant à leurs diplômes et expériences documentées
- Pouvoir présenter une déclaration d'intérêts pour chaque évaluateur. La déclaration d'intérêt est un document signé par l'évaluateur ou celui-ci déclare les différents liens qu'il peut avoir avec le fabricant (employé, participation au capital...) ainsi que ses différentes activités professionnelles pouvant générer un conflit d'intérêt.

Les évaluateurs doivent avoir des connaissances dans les domaines suivants :

- Méthodologie de recherche
- Gestion de l'information
- Exigences réglementaires
- Rédaction scientifique/médicale

En ce qui concerne le dispositif, les évaluateurs doivent en outre avoir une connaissance :

- De la technologie du dispositif et de ses applications
- Du diagnostic et de la gestion des pathologies destinées à être diagnostiquées et/ou prises en charge par le dispositif, des alternatives médicales, des normes et bonnes pratiques... (exemple : expertise clinique dans la spécialité médicale correspondante).

Les évaluateurs doivent avoir au minimum la formation et l'expérience suivante dans le domaine concerné :

- Un diplôme universitaire dans le domaine concerné et 5 ans d'expérience

professionnelle documentée

Ou

- 10 ans d'expérience professionnelle documentée si le diplôme universitaire n'est pas un prérequis pour les activités réalisées.

Dans certaines circonstances où l'expertise de l'évaluateur est inférieure ou différente, cela doit être documenté et justifié.

L'évaluation clinique pré commercialisation du dispositif sera compilé dans le Rapport d'Évaluation Clinique (REC) , le MEDDEV 2.7 rev 4 (guide de l'UE à propos des dispositifs médicaux) nous donne des indications quant à sa structure.

2.4 Les enjeux et contraintes de l'évaluation clinique

Pour le fabricant :

Le principal enjeu de l'évaluation clinique pour le fabricant est l'accès au marché. L'évaluation clinique est une partie incontournable de la documentation technique. Produire une évaluation clinique conforme est nécessaire pour obtenir le marquage CE quel que soit sa classe de DM.

Cette nécessité de conduire une évaluation clinique apporte des contraintes au fabricant, principalement des contraintes de coût. L'évaluation doit être réalisée par une personne dûment qualifiée, et la nécessité de recourir à des investigations cliniques appuyées par le durcissement des conditions d'équivalence. Cela engendrera des coûts majeurs pour le fabricant et est à mettre en lien avec la composition du tissu industriel autour du DM majoritairement constitué de TPE/PME qui risquent d'avoir du mal à assumer ces coûts.

Pour le patient :

Pour le patient l'enjeu principal de l'évaluation clinique est la sécurité, probablement poussé par les récents scandales sanitaires concernant des DM implantables le nouveau règlement se durcit pour ce type de produit en renforçant grandement le contrôle sur les dispositifs de classe III et implantables afin de garantir toujours plus de sécurité pour le patient.

Un autre enjeu pour le patient concerne la transparence vis à vis des produits de santé. Le nouveau règlement tente d'y répondre avec la base de données EUDAMED qui permet au patient d'avoir accès à un certain nombre d'informations sur les DM.

3. Exemple d'évaluation clinique pré-commercialisation : l'anse à polypectomie digestive

Dans cette partie, nous développons différentes parties critiques du rapport d'évaluation clinique au travers d'un exemple.

3.1 Partie 0 : La portée de l'évaluation clinique¹³ :

Cette première section sert de base pour les étapes suivantes et doit contenir un certain nombre d'informations clés, dont:

- La description du dispositif évalué
- Les indications et applications du dispositif, incluant des notions telles que la population cible, la pathologie traitée, les mises en garde, contre-indications, précaution d'emploi, modalités d'utilisations... Ces notions seront retrouvées dans la notice du dispositif médical.
- Les revendications de performance et de sécurité revendiquées par le fabricant
- Les informations permettant la démonstration de l'équivalence (si besoin)
- L'état de l'art

3.1.1 La description du dispositif évalué

La description du dispositif inclue par exemple, le nom du dispositif, son nom commercial, les différents modèles présents dans la gamme ainsi qu'un schéma général du dispositif (Figure 10). L'annexe A3 du MEDDEV 2/7.1 rev 4 détaille les éléments utiles à intégrer dans cette description [Annexe 1]

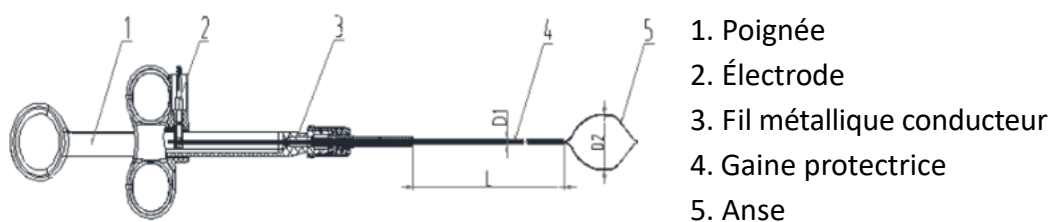


Figure 10: Schéma d'une anse à polypectomie

3.1.1.1 Classification des anses chaudes à polypectomie

Le fabricant doit ensuite « catégoriser » son dispositif, il doit lui définir une classe, mais aussi l'inclure dans un « groupe » de dispositif auquel il appartient.

Pour définir la classe, le fabricant s'appuie sur l'annexe VIII du nouveau règlement 2017/745. Selon si les différentes règles sont applicables ou non au dispositif cela mène le fabriquant à une classe de dispositif, en cas de doute il est conseillé de toujours choisir la classe la plus haute donc la plus contraignante¹⁴. Une classe plus haute impose un niveau de preuve plus élevé. Dans le but de faciliter cette démarche de classification, l'ANSM met à disposition une liste de dispositifs médicaux ainsi que leur classe afin d'aider les fabricants¹⁵.

Avant de suivre les règles de classification, il faut bien définir son dispositif vis-à-vis des définitions proposées dans le chapitre premier de l'annexe VIII de la réglementation :

- Notre dispositif est-il invasif ? Selon le chapitre 1 2.2 notre anse chaude à polypectomie est un dispositif invasif de type chirurgical, car il pénètre bien à l'intérieur du corps à travers la muqueuse d'un orifice naturel à l'aide ou dans le cadre d'un acte chirurgical.
- La question de la durée d'utilisation : en pratique une polypectomie dure moins de 60 minutes, notre dispositif sera donc défini comme ayant une utilisation « temporaire »
- Dispositif actif ou non ? Les anses chaudes à polypectomie utilisent des courants de coupe et de coagulation qui génèrent de la chaleur à l'aide d'un générateur, ce seront donc des dispositifs actifs.
- Réutilisable et re-stérilisable ? dans notre cas l'anse chaude à polypectomie ne le sera pas.

Ces différentes définitions en tête nous pouvons ensuite appliquer les règles de classification du chapitre 3 de l'annexe VIII :

Règle 1 à 4 : s'appliquent aux dispositifs non invasifs uniquement

Règle 5 : ne s'applique pas aux DM destinés à être raccordés à un dispositif actif

Règle 6 : tout dispositif invasif de type chirurgical destiné à un usage temporaire relève de la classe IIa sauf :

- S'ils sont spécifiquement destinés à contrôler, diagnostiquer, surveiller ou corriger une défaillance du cœur ou du système circulatoire central par contact direct avec ces parties du corps, auxquels cas ils relèvent de la classe III
- S'il s'agit d'instruments chirurgicaux réutilisables, auquel cas ils relèvent de la classe I,
- S'ils sont spécifiquement destinés à être utilisés en contact direct avec le cœur, le système circulatoire central ou le système nerveux central, auxquels cas ils relèvent de la classe III,
- S'ils sont destinés à fournir de l'énergie sous la forme de rayonnements ionisants, auquel cas ils relèvent de la classe IIb,
- S'ils ont un effet biologique ou sont absorbés en totalité ou en grande partie, auxquels cas ils relèvent de la classe IIb, ou
- S'ils sont destinés à administrer des médicaments par un mécanisme de libération et que ce mode d'administration peut présenter des risques, auquel cas ils relèvent de la classe IIb

Règle 7 : destinés à des dispositifs ayant un temps d'utilisation court

Règle 8 : destinés à des dispositifs ayant un temps d'utilisation long

Règle 9 : Tous les dispositifs actifs thérapeutiques destinés à fournir ou à transférer de l'énergie relèvent de la classe IIa, sauf si leurs caractéristiques sont telles qu'ils peuvent fournir de l'énergie au corps humain ou assurer des transferts d'énergie avec celui-ci d'une manière potentiellement dangereuse, compte tenu de la nature, de la densité et du site d'application de cette énergie, auxquels cas ils relèvent de la classe IIb.

Tous les dispositifs actifs destinés à commander ou à contrôler les performances des dispositifs actifs thérapeutiques de classe IIb ou destinés à agir directement sur les performances de ces dispositifs relèvent de la classe IIb.

Tous les dispositifs actifs destinés à émettre des rayonnements ionisants à usage

thérapeutique, y compris les dispositifs qui commandent ou contrôlent les performances de ces dispositifs ou agissent directement sur celles-ci, relèvent de la classe IIb.

Tous les dispositifs actifs destinés à commander, à contrôler ou à agir directement sur les performances des dispositifs implantables actifs relèvent de la classe III.

Règle 10 : Dispositifs actifs destinés au diagnostic et au contrôle

Règle 11 : Destinés aux logiciels

Règle 12 : Dispositifs destinés à l'administration

Règle 13 : non applicable

Règles 14 à 22 : règles particulières non applicables

Dans notre cas nous pouvons voir que deux règles s'appliquent à notre dispositif la règle 6 et la règle 9. Comme préconisé dans le chapitre 2 nous allons donc choisir et retenir la règle qui mène au plus haut niveau de classification, la règle 9 et classer notre dispositif en classe IIb.

Pour confirmer notre raisonnement, nous pouvons regarder la classification d'un dispositif concurrent similaire sur la liste fournie par l'ANSM, on peut remarquer que Cook medical a aussi placé son acusnare® en classe IIb.

3.1.1.2 Catégorisation et nomenclature des anses à polypectomie

Afin d'homogénéiser les différentes appellations pouvant être données à des dispositifs similaires et de catégoriser ces différents dispositifs, le fabricant doit catégoriser son dispositif en utilisant une nomenclature particulière.

Avant le nouveau règlement, la nomenclature américaine du Global Medical Device Nomenclatur (GMDN) était majoritairement utilisée, mais l'article 26 du règlement 2017/745 change la donne.

En effet il est dit « que la Commission fait en sorte que les fabricants et les autres personnes physiques ou morales tenues par le présent règlement d'utiliser cette nomenclature aient accès gratuitement à une nomenclature des dispositifs médicaux internationalement reconnue »

Le GMDN étant un organisme payant c'est la Classificazione Nazionale dei Dispositivi medici (CND) qui a été retenue¹⁶. La nomenclature CND sera donc obligatoire pour l'Europe.

Lorsque le fabricant a défini à quelle catégorie appartient son dispositif et si la définition de l'organisme de nomenclature correspond, il se voit attribué un code CND ou GMDN selon la nomenclature utilisée.

Cette question de nomenclature est très importante, car avec l'arrivée du nouveau règlement vient aussi la base de données EUDAMED qui a pour but de recenser et de catégoriser tous les dispositifs médicaux mis sur le marché en Europe. Une homogénéisation des appellations est donc nécessaire et c'est le but de ce système de nomenclature.

Lors de cette transition et de l'implémentation d'EUDAMED, des outils seront mis en œuvre pour aider les fabricants à faire la correspondance entre ces deux nomenclatures.¹⁷

Par exemple dans notre cas des anses chaudes à polypectomie cela donne :

CND code: G030301 / Name: Polypectomy snares

GMDN code: 58039 / Name: Endoscopic electrosurgical handpiece/electrode, monopolar, single-use

En lisant la définition du GMDN on observe qu'elle correspond bien au dispositif : « Dispositif électro-chirurgical stérile composé d'une pièce à main avec contrôles mécaniques et/ou électriques et d'une électrode unipolaire, destiné à administrer un courant électro-chirurgical

à partir d'un générateur directement dans les tissus à des fins de coupe/coagulation/ablation lors d'une intervention chirurgicale endoscopique (y compris laparoscopique, arthroscopique). Il inclut une électrode longue et mince raccordée à la pièce à main, et il peut comprendre une lumière pour l'aspiration/l'irrigation ; il est disponible en plusieurs formes (par exemple, forceps ou collet avec poignées annulaires, sonde rigide avec contrôles) et nécessite une électrode de référence en contact avec le patient pour compléter le circuit. Il s'agit d'un dispositif à usage unique. »

3.1.2 La démonstration de l'équivalence

Le fabricant du dispositif médical dispose de plusieurs voies pour obtenir ces données cliniques :

- Analyser les données de la littérature
- Compiler les données propres à son dispositif
- Utiliser les données d'un dispositif équivalent
- Procéder à une investigation clinique pour obtenir de nouvelles données

Dans le cas où le dispositif n'a jamais été commercialisé par le fabricant mais existe sur le marché sous d'autres marques, l'analyse de données de la littérature et l'utilisation de données déjà compilées par le fabricant n'est pas possibles.

Il reste deux possibilités pour le fabricant, procéder à une investigation clinique, ce qui est un processus très coûteux, long et sans garantie de données utilisables. Cela reste néanmoins obligatoire pour tout dispositif de classe III ou dispositif implantable.

Ou alors passer par la voie de l'équivalence, qui consiste à démontrer une équivalence avec un dispositif similaire pour ensuite utiliser les données de la littérature de ce dispositif similaire.

Cette notion d'équivalence est la base du dossier 510 k pour l'accès au marché sur le sol américain octroyé par la Food and Drug Administration (FDA)

La démonstration de l'équivalence se place donc naturellement dans la partie 0 car si elle est utilisée, c'est sur elle que va reposer toute la pertinence de l'analyse clinique qui suivra.

Seulement si les deux dispositifs sont jugés équivalents, les données cliniques de l'un pourront être utilisées pour justifier de la performance et de la sécurité de l'autre.

Néanmoins le nouveau règlement tend à fortement limiter cette voie. Cette voie est limitée aux dispositifs « non innovants » comme définis par l'ANSM¹⁸ (Figure 11).

Degré de nouveauté <i>Degree of novelty</i>	Type de nouveauté <i>Type of novelty</i>	Nouveauté à dominante <i>Innovation where the dominant is :</i>		
		Technologique <i>Technological</i>	Clinique <i>Clinical</i>	
5	Innovation majeure <i>Major innovation</i>	Avec technologie de rupture ⁽¹⁾ <i>With breaking technology⁽¹⁾</i>	et and	Avec impact clinique fort ⁽²⁾ <i>With a strong clinical impact⁽²⁾</i>
4	Innovation (dispositif innovant) <i>(innovative device)</i>	Avec technologie de rupture ⁽¹⁾ <i>With breaking technology⁽¹⁾</i>	ou or	Avec impact clinique fort ⁽²⁾ <i>With a strong clinical impact⁽²⁾</i>
3	Nouveauté substantielle <i>Substantial novelty</i>	Incrémentale ⁽³⁾ <i>Incremental⁽³⁾</i>	et and	Avec impact clinique modéré ⁽⁴⁾ <i>With a moderate clinical impact⁽⁴⁾</i>
2	Nouveauté modérée <i>Moderate novelty</i>	Incrémentale ⁽³⁾ <i>Incremental⁽³⁾</i>	ou or	Avec impact clinique modéré ⁽⁴⁾ <i>With a moderate clinical impact⁽⁴⁾</i>
1	Nouveauté inexistante ou mineure⁽⁵⁾ <i>Lacking or minor novelty⁽⁵⁾</i>			

Figure 11: Fiche des degrés de nouveauté d'un dispositif médical

Une des nouveautés apportées par le nouveau règlement concerne l'accès aux données du dispositif équivalent (donc sa documentation technique) qui doit être prouvé par le fabricant (cette justification ne se fera que via un contrat entre fabricants pour les dispositifs de classe III et Dispositifs Médicaux Implantables (DMI)) selon l'article 61.5 du MDR 2047/745.

Cette contrainte apportée par le nouveau règlement à la voie de l'équivalence, si elle est applicable à toutes les classes de DM, paraît difficilement surmontable dans un grand nombre de cas.

Le fabricant du DM équivalent aura rarement intérêt à laisser un accès à sa documentation technique à un potentiel concurrent.

Cette décision semble montrer une volonté de grandement réduire, si ce n'est de faire disparaître, cette voie d'accès aux données cliniques au profit des investigations cliniques.

Afin de démontrer l'équivalence trois critères sont pris en compte, les caractéristiques techniques, cliniques et biologiques (Tableau I) :

Clinique	Technique	Biologique
<p>Utiliser pour la même condition clinique (<u>y compris lorsque applicable la similarité dans la gravité et le stade de la maladie, même indication médicale</u>)</p> <p>Utiliser pour la même destination</p> <p>Utiliser sur le même site dans le corps</p> <p>Utiliser dans une population similaire (cela peut se rapporter à l'âge, le sexe, l'anatomie, la physiologie, éventuellement d'autres aspects)</p> <p><u>Utilisé par une population similaire</u></p> <p>Non prévu pour fournir des performances significativement différentes (dans les performances critiques pertinentes, telles que l'effet clinique attendu, la destination spécifique, la durée d'utilisation, etc.).</p>	<p>Être de conception similaire</p> <p>Utiliser dans les mêmes conditions d'utilisation</p> <p>Avoir des spécifications et des propriétés similaires (par exemple, les <u>propriétés physico-chimiques telles que le type et l'intensité de l'énergie</u>, résistance à la traction, la viscosité, les caractéristiques de surface, <u>longueur d'onde, l'algorithme d'un programme</u>, la texture de la surface, la porosité, la taille des particules, la nanotechnologie, la masse spécifique, inclusions atomiques telles que nitrocarburation, oxydabilité)</p> <p>Utiliser des méthodes de déploiement similaires (le cas échéant)</p> <p>Avoir des principes de fonctionnement et <u>des exigences de performance critiques similaires</u></p>	<p>Utiliser les mêmes matériaux ou substances en contact avec les mêmes tissus humains ou fluides corporels.</p> <p><u>Pour un type et une durée de contact similaire et des caractéristiques de libération de substances similaires</u></p> <p><u>Incluant les produits de dégradations et relargables</u></p>

Tableau I : Critères d'équivalence

En rouge (gras, surligné) on observe les ajouts faits par le nouveau règlement qui vont dans

le sens d'un durcissement des règles permettant de prouver l'équivalence¹⁹.

En plus de remplir les trois critères présentés dans le tableau, d'autres sont nécessaires pour démontrer l'équivalence tels que par exemple :

- Fonder son équivalence sur un seul dispositif
- Les différences entre le dispositif en cours d'évaluation et le dispositif présumé être équivalent ont besoin d'être identifiées, entièrement divulguées et évaluées ; les explications pour lesquelles les différences ne devraient pas affecter de manière significative la performance clinique et la sécurité clinique du dispositif en cours d'évaluation doivent être données
- Le fabricant doit vérifier si le dispositif médical présumé équivalent a été fabriqué au moyen d'un traitement particulier (par exemple, une modification de surface, un processus qui modifie les caractéristiques du matériau) ; si tel est le cas, le traitement pourrait causer des différences en ce qui concerne les caractéristiques techniques et biologiques, cela devra être pris en compte pour la démonstration de l'équivalence et documenté dans le rapport d'évaluation clinique
- Si les mesures sont possibles, les spécifications et les propriétés cliniquement pertinentes doivent être mesurées à la fois sur le dispositif en cours d'évaluation et le dispositif présumé être équivalent, et présentées dans des tableaux comparatifs
- Des schémas comparatifs ou des photos devront être inclus afin de comparer les formes et les tailles des éléments qui sont en contact avec le corps

3.1.3 Contexte clinique, connaissances actuelles, L'état de l'art

Le Medical Device Coordination Group (MDCG) définit l'état de l'art comme suit :

« Stade de développement de la capacité technique actuelle et/ou de la pratique clinique acceptée en ce qui concerne les produits, les processus et la prise en charge des patients, sur la base des résultats consolidés pertinents de la science, de la technologie et de l'expérience »²⁰

L'objectif de l'état de l'art est donc²¹ :

- De décrire le contexte médical
- D'identifier les risques cliniques potentiels
- De justifier la validité des critères choisis pour l'évaluation de l'équivalence (le cas échéant)
- De justifier la validité des marqueurs cliniques (lorsque les effets cliniques ne peuvent être mesurés directement)

Cet état de l'art nécessite donc de s'appuyer sur une recherche bibliographique solide, l'annexe A5 du MEDDEV rev4 nous dit que cette recherche doit être objective, non-biaisée et systématique.

Pour cela l'évaluateur devra s'appuyer sur une méthodologie, une stratégie de recherche réunissant ces qualités comme par exemple :

- PICO (Patient characteristics, type of Intervention, Control, and Outcome queries)
- Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions
- PRISMA (The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) Statement
- MOOSE Proposal (Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology)

Vient ensuite la question des sources de littérature sur lesquelles l'évaluateur peut s'appuyer, l'annexe A4 du MEDDEV recommande en premier lieu les bases de données de littérature scientifique telles que :

-PUBMED/MEDLINE

-EMBASE

-Cochrane

Mais aussi de la littérature provenant de recherche sur internet (sites de normalisation, d'institution, FDA, Haute Autorité de Santé (HAS), sociétés savantes...)

L'utilisation d'opérateurs booléens ainsi que les différents filtres présents sur les bases de recherche scientifique sont des outils indispensables pour affiner sa recherche.

Dans le cas de nos anses, une recherche très générale pour l'état de l'art et les connaissances actuelles en matière de polypectomie sur Pubmed peut se présenter de la façon suivante :

```
(polypectomy[title] OR (polyp[title] AND resection[title])) NOT[endometrial] NOT[uterine] NOT[nasal]
```

À cette recherche, se sont ajoutées les données obtenues dans les bases de données de différentes associations d'experts telles que la Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED), l'American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) ou son homologue européen l' European Society for Gastrointestinal Endoscopy (ESGE).

Ces associations d'experts existent dans divers champs médicaux et mettent régulièrement à jour des guidelines qui sont de bons outils pour la création d'un état de l'art.

La recherche doit forcément découler d'un protocole qui sera détaillé dans le rapport.

Une fois le protocole de recherche établie l'entièreté des résultats obtenus est alors étudiée puis sélectionnée ou non pour constituer l'état de l'art (Tableau II).

Polypectomy / General / Pubmed		
(polypectomy[title] OR (polyp[title] AND resection[title])) NOT[endometrial] NOT[uterine] NOT[nasal]		
Articles (20)	Selected Yes/No	Justification
Von Renteln D, Bouin M, Barkun AN. Current standards and new developments of colorectal polyp management and resection techniques. <i>Expert Rev Gastroenterol Hepatol.</i> 2017;11(9):835-842. doi:10.1080/17474124.2017.1309279 ²⁶	Yes	Resume about the different polypectomy strategies
Ma MX, Bourke MJ. Complications of endoscopic polypectomy, endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection in the colon. <i>Best Pract Res Clin Gastroenterol.</i> 2016;30(5):749-767. doi:10.1016/j.bpg.2016.09.009 ³⁹	Yes	Detail the different risks for each methode
Moss A, Nalankilli K. Standardisation of polypectomy technique. <i>Best Pract Res Clin Gastroenterol.</i> 2017;31(4):447-453. doi:10.1016/j.bpg.2017.05.007 ³²	Yes	Resume about different polypectomy strategie for each size
Feagins LA. Colonoscopy, Polypectomy, and the Risk of Bleeding. <i>Med Clin North Am.</i> 2019;103(1):125-135. doi:10.1016/j.mcna.2018.08.003 ³¹	Yes	Describe the main adverse events
Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. <i>Endoscopy.</i> 2017;49(3):270-297. doi:10.1055/s-0043-102569 ³	Yes	Reference guideline, Resume the most effective tool for each kind of polyps
Kahi CJ. Reviewing the Evidence that Polypectomy Prevents Cancer. <i>Gastrointest Endosc Clin N Am.</i> 2019;29(4):577-585. doi:10.1016/j.giec.2019.05.001 ²⁰	Yes	Historical and epidemiologic data
Horiuchi A, Ikuse T, Tanaka N. Cold snare polypectomy: Indications, devices, techniques, outcomes and future. <i>Dig Endosc.</i> 2019;31(4):372-377. doi:10.1111/den.13314 ³³	No	Selected on the specific cold snar polypectomy indication

Tableau II Exemple de sélection d'articles pour l'état de l'art

3.2 Partie 1 : identification des données cliniques pertinentes

Après avoir posé les bases de la nature du dispositif évalué, mis un cadre grâce à l'état de l'art et la description des connaissances actuelles et avoir ou non revendiqué une équivalence, nous pouvons passer à l'identification des données cliniques pertinentes.

Les données cliniques pertinentes proviennent de deux sources :

- Les données cliniques générées et détenues par le fabricant
- Les données de la littérature

3.2.1 Les données cliniques générées et détenues par le fabricant

Les données générées et détenues par le fabricant peuvent provenir de différentes sources comme par exemple :

- Les données provenant d'une investigation clinique pré-commercialisation
- Les données issues du processus de surveillance après commercialisation, dans le cadre d'un dispositif ayant déjà eu le marquage CE ou étant commercialisé dans d'autres pays.
 - Les résultats d'une étude de suivie clinique après commercialisation (étude de Suivi Clinique Après Commercialisation (SCAC)) qui permettent de faire émerger des données spécifiques qui n'auraient pas été traitées avant l'obtention du marquage CE, sur un dispositif déjà marqué.
 - Les données récoltées par le suivi clinique après commercialisation (SCAC)
 - Données de matériovigilance
 - Retour client en relation avec les performances ou la sécurité du dispositif
- Les données significatives issues de tests pré-cliniques (rapport de banc d'essai avec validation...)

Dans le cas de notre exemple des anses, ces différentes sources n'ont pas été exploitées. Nous avons justement revendiqué une équivalence pour éviter d'avoir à mener une investigation clinique longue et coûteuse pour un dispositif non-innovant. S'agissant d'une primo mise sur le marché les données issues du processus de surveillance après commercialisation n'étaient pas encore disponibles. Quant aux données pré-cliniques qui auraient pu correspondre à des données de température du filament ou de force exercée par celui-ci, elles n'étaient pas pertinentes.

3.2.2 Les données de la littérature

De la même manière que lors de la recherche de données visant à constituer l'état de l'art, la recherche de données cliniques concernant un dispositif médical ou son équivalent doit se faire via une méthode de recherche bibliographique objective, systématique et non-biaisée.

3.3 Partie 2 : Évaluation des données cliniques pertinentes

Une fois que différentes données cliniques ont été identifiées, il est nécessaire de les évaluer pour juger de leurs pertinences et les inclure ou non dans notre évaluation. Les objectifs de cette évaluation sont :

- Résumer l'ensemble des données pertinentes (méthodes, résultats, conclusion des auteurs ...)
- Expliquer les critères utilisés pour évaluer l'ensemble des données à travers un plan d'évaluation
- Évaluer la qualité méthodologique des données, leurs validités scientifiques, leurs pertinences pour l'évaluation, leurs pondérations attribuées à l'évidence, et éventuelles limites.
- Présenter les justifications pour rejeter certaines données ou certains documents

3.3.1 Résumé de l'ensemble des données pertinentes

Chaque article, étude et autres données pertinentes seront résumés, dans le but d'extraire les données qui serviront à évaluer la sécurité et les performances du dispositif, mais aussi les données qui permettent de répondre aux différents critères de notre plan d'évaluation (Tableau III).

GÉNÉRAL	
Citation	Makino T, Horiuchi A, Kajiyama M, Tanaka N, Sano K, Maetani I. Delayed Bleeding Following Cold Snare Polypectomy for Small Colorectal Polyps in Patients Taking Antithrombotic Agents. <i>J Clin Gastroenterol.</i> 2018;52(6):502-507. doi:10.1097/MCG.0000000000000802
Type of study	retrospective
Date and duration	from January 2012 to December 2015
Stated Objectives	compare the incidence of delayed bleeding following 2 methods (traditional or dedicated cold snare) of cold snare polypectomy for colorectal polyps in patients taking antithrombotic agents.
METHODS	
Participants/selection (inclusion) criteria	patients undergoing cold snare polypectomy for colorectal polyps <10 mm in diameter without discontinuation of antithrombotic agents.
Exclusion criteria	//
Study site	Showa Inan General Hospital
Product(s) studied	Exacto® (US endoscopy, Mentor) Snare Master® SD-210U-10 (Olympus)
biopsy site	Colon
Clinical condition(s)	Colorectal polyp
Primary outcomes	delayed bleeding within 2 weeks after cold snare polypectomy
Secondary outcomes	//

Polyps number	370 (exacto [®] : 158) (traditional: 212)
Randomization method / Blinded criteria, etc.	Histologic sampling were blinded to the athologist
Analysis (statistical) method	Polyps were measured in increment of 1 mm. Statistical tests to compare the measured results for the 2 groups were as follows: the w2 test, with Yates' correction for continuity where appropriate, was used for comparison of categorical data. The Fisher exact test was used when the numbers were small. For parametric data, the Student t test was used when 2 means were compared. For nonparametric data, the Mann-Whitney rank sum test was used when 2 medians were compared. Differences were considered significant if the P-value was < 0.05. Statistical analysis was performed by using SigmaStat 3.5 software (Systat Software Inc., San Jose, CA)

RESULTS

Number of subjects analyzed	172 (exacto [®] : 72) (traditional: 100)
Follow-up	2 weeks follow up
Patients characteristics and groups comparability	84 female 88 male
Primary criteria results	Delayed bleeding was defined as remarkable bleeding that required the endoscopic treatment within 2 weeks after polypectomy
Secondary criteria results	The submucosal layer of the resected polyps of 6 to 10 mm in diameter was also histologically examined for the presence of injured arteries.

	Side / adverse effects	2 patients with delayed bleeding (only with traditional cold snare)
	Other analysis results	Exacto® snare was used to remove correctly (98% complete resection rate) 158 subcentimetrics polyps
	Pertinent data	98% complete retrieval rate for both snares
	CONCLUSION OF AUTHOR	Colorectal polyps <10 mm can be removed without an increase in delayed bleeding using dedicated cold snare polypectomy in patients taking antithrombotic agents.

Tableau III : Exemple de résumé d'article

3.3.2 Le plan d'évaluation

Afin de réaliser une évaluation objective, systématique et non-biaisée des différentes données cliniques recueillies, l'évaluateur devra monter un plan d'évaluation (Tableau IV) qui décrira la procédure et les critères avec lesquels il évaluera les données. Toutes les données seront évaluées en suivant ce plan, chaque donnée sera donc évaluée de la même façon.

Le plan contiendra donc trois grands axes :

- Les critères servant à évaluer la qualité méthodologique et la validité scientifique des données
- Les critères servant à évaluer la pertinence clinique des données (conditions similaires à celles qui seront faites au DM à évaluer, population semblable, utilisation semblable...)
- Un système et des critères de pondération pour mesurer l'importance de chaque donnée sur l'évaluation clinique globale

#	Criterion	Criterion type	Description	Evaluation system		Score	Sub-totals
CRIT1	Appropriate device	Clinical relevance	Data generated with the evaluated device ?	D1	Evaluated device	2	/6
				D2	Equivalent/partly	1	
				D3	Other device	0	
CRIT2	Appropriate application of the device		Same intended use ?	A1	Same use	2	
				A2	Minor deviation	1	
				A3	Major deviation	0	
CRIT3	Appropriate patient group		Patient group studied representative of the intended population and clinical condition ?	P1	Relevant	2	
				P2	Limited	1	
				P3	Different	0	
CRIT4	Appropriate study type and data	Relevant methodological quality and scientific validity	Appropriate study design and sufficient data?	T1	Yes	1	/4
				T2	No	0	
CRIT5	Outcome measures and other relevant measures		Criteria measured in relation to the intended performance/safety?	O1	Yes	1	
				O2	No	0	
CRIT6	Follow-up Duration		Sufficient follow-up ?	F1	Yes	1	
				F2	No	0	
CRIT7	Statistics		Appropriate statistical analysis ?	S1	Yes	1	
				S2	No	0	

Tableau IV Exemple de plan d'évaluation

Dans cet exemple appliqué aux anses à polypectomie, un premier groupe de trois critères est consacré à la pertinence clinique des données :

- Le premier nous permet d'évaluer avec quel dispositif a été recueillie la donnée. Si c'est exactement le dispositif qui est soumis à l'évaluation, la donnée aura un plus fort impact que si c'est un dispositif équivalent (même s'il y a démonstration de l'équivalence).
- Le second critère concerne la manière dont est utilisé le dispositif. Un même dispositif peut être utilisé de manière différente et pour des indications différentes, la donnée clinique aura donc un plus grand impact si le dispositif a été utilisé dans l'exact même but que celui prévu par le fabricant.
- Le dernier critère concernant la pertinence des données cliniques, concerne la population sur laquelle la donnée a été prélevée, cette population est-elle représentative de celle sur qui sera utilisé le dispositif après sa commercialisation ?

Viennent ensuite les critères permettant d'évaluer la pertinence méthodologique et la validité scientifique des données :

- On retrouve ici un premier critère concernant la construction correcte de l'étude et l'apport d'un nombre suffisant de données
- Un second critère permettant de savoir si les données mesurées sont bien en lien avec les performances ou la sécurité du dispositif.
- Un autre critère afin de vérifier qu'un suivi correct après opération a été réalisé
- Et enfin un critère afin de savoir si une analyse statistique correcte a été menée

Ces sept critères seront notés sous deux angles, celui de la performance et celui de la sécurité.

Par exemple dans le cas du sixième critère sur le suivi, un bon suivi sous l'angle de la performance du dispositif ne sera pas le même que pour sa sécurité.

Sous l'angle de la sécurité, nous nous intéresserons aux différents effets indésirables potentiellement graves survenus chez le patient à cause du dispositif, l'exemple le plus évoqué dans la littérature concerne les saignements post-polypectomie qui peuvent mettre en danger le patient après l'opération. Il est donc important que les études sélectionnées mettent en place un suivi permettant de déceler cet effet indésirable.

Du point de vue d'un suivi sur les performances du dispositif, les considérations seront tout autre. Ce n'est pas la sécurité du dispositif vis-à-vis du patient qui sera évaluée, mais sa capacité à réussir correctement la fonction que le fabricant lui a assignée. Dans notre exemple, la littérature fait souvent mention d'un suivi accompagné d'un prélèvement sur la marge du site de polypectomie afin de déterminer si la résection a été complète. Ce genre de suivi permet de calculer un taux de résection complète qui donne une bonne indication sur la performance du produit.

3.3.3 Évaluation et pondération

Chaque donnée est évaluée selon les critères de notre plan d'évaluation, ces critères sont pondérés (Tableau V).

Cela nous permet d'obtenir un score global sur la qualité de notre donnée, celle-ci nous apporte-t-elle des informations de qualité sur la performance et la sécurité du dispositif ?

Si la donnée n'atteint pas un score précédemment fixé, l'évaluateur peut se permettre d'écarter la donnée en le justifiant grâce à son plan d'évaluation qui définit les règles d'attribution de ce score.

Dans cette démarche on voit que le rejet d'une donnée doit toujours être justifié. Dans le cas inverse, si une donnée n'atteint pas le score minimum l'évaluateur devra justifier son inclusion.

Citation	Study type / Patient number / Follow-up duration	Type of Data	Score evaluation								Total	Included or Excluded	Justification if excluded or included and limitations
			Clinical Relevance			Methodological quality & scientific validity							
			D	A	P	T	O	F	S				
Makino T, Horiuchi A, Kajiyama M, Tanaka N, Sano K, Maetani I. Delayed Bleeding Following Cold Snare Polypectomy for Small Colorectal Polyps in Patients Taking Antithrombotic Agents. <i>J Clin Gastroenterol</i> . 2018;52(6):502-507. doi:10.1097/MCG.0000000000000802	Not randomized Partially blinded retrospective study 2 week follow up 172 patients	Performance	1	2	2	1	1	1	1	9/10 (5+4)	Included	Limitation: Monocentric Retrospective study	
		Safety	1	2	2	1	1	1	1	9/10 (5+4)	Included	Limitation: Monocentric Retrospective study	

Tableau V : Exemple de pondération d'une donnée clinique

Dans notre exemple, seules les publications (les données étant uniquement tirées de la littérature) ayant obtenu un score strictement supérieur à cinq ont été incluses, puis leur importance vis-à-vis de l'évaluation globale a été gradée selon la note :

- Score de 6 → importance faible
- Score de 7 ou 9 → importance moyenne
- Score de 9 ou 10 → importance forte

3.4 Partie 3 : Analyse des données cliniques

Le but de cette troisième partie sera de démontrer à l'aide des données cliniques obtenues la conformité avec les exigences essentielles en relation avec la performance et la sécurité clinique du dispositif.

3.4.1 Exigences essentielles sous le nouveau règlement

Les exigences essentielles de la directive européenne (93/42/EEC) ont été remplacées par les « exigences générales en matière de sécurité et de performances » dans le nouveau règlement ((EU) 2017/745), dans chacun de ses deux textes ces exigences sont en annexe I.

Le nouveau règlement apporte de nouvelles exigences et fait basculer certaines au rang d'articles. Tandis que l'on pouvait dénombrer 13 exigences essentielles pour la directive (93/42/EEC) et 16 pour les dispositifs actifs implantables (90/385/EEC), la nouvelle réglementation ((EU) 2017/745) en possède 23²².

Les sujets abordés par les exigences générales en matière de sécurité et de performance par le nouveau règlement sont globalement les mêmes que ceux de la directive malgré l'ajout de précision. Nous retrouverons quelques nouveaux ajouts, comme les exigences liées aux dispositifs sans but médical (définies dans l'article XVI). Certaines exigences ont été ajoutées afin d'être plus explicites et en meilleure adéquation avec le type de dispositif concerné comme par exemple les exigences relatives aux logiciels médicaux, aux nanomatériaux.

3.4.2 Conformité avec les exigences en termes de sécurité

Les exigences en termes de sécurité correspondent aux exigences essentielles (EE) (ou Essential Requirements (ER)) 1 dans la directive (93/42/CEE(EE1) et 90/385/CEE(ER1)) et sont évoquées dans les exigences générales (EG) 1 et 2 de la nouvelle réglementation ((EU) 2017/745 (EG1,2)).

La réponse aux exigences de sécurité ne dépend que partiellement de l'évaluation clinique, d'autres parties du dossier technique seront mises en jeu, particulièrement le rapport d'évaluation des risques.

Les documents relatifs à la gestion des risques permettent d'identifier tous les risques inhérents au dispositif, de sa conception à son utilisation, de classer les risques en fonction de leur gravité puis de proposer une mesure de gestion de ce risque.

Les mesures de contrôle d'un risque sont très variées et dépendent de l'étape à laquelle le risque survient. Le fabricant peut s'appuyer par exemple sur le respect de certaines normes (EN 60601-1 pour le risque lié aux appareils électro-médicaux) ou sur la documentation qu'il va émettre (notice, étiquette ...), mais aussi sur des méthodes d'ingénierie d'aptitude à l'utilisation.

Dans ce processus de gestion des risques, l'évaluation clinique permettra de définir les « préjudices » consécutifs à une mauvaise utilisation du dispositif, donc les conséquences d'un risque lié à l'utilisation (potentiellement mauvaise) du dispositif. Mais aussi de vérifier la cohérence entre les risques observés dans l'analyse de risque, ceux de l'état de l'art, des données cliniques et des documents d'information du fabricant. Certaines mesures de réduction du risque pouvant être décrites dans la littérature clinique.

3.4.3 Conformité avec les exigences en termes d'acceptabilité des effets secondaires

Celle-ci correspond aux exigences (93/42/CEE(EE6)) (90/385/CEE(ER5)) de la directive et ((EU) 2017/745 (EG8)) du nouveau règlement.

Chaque effet indésirable doit constituer un risque acceptable lorsque comparé aux performances voulues du dispositif.

L'évaluateur devra reporter la nature, la sévérité et la fréquence de chaque effet indésirable lié à son DM (ou équivalent). Ces données peuvent provenir d'une investigation clinique, de la littérature ou d'un plan de surveillance post-commercialisation par exemple et doivent être en quantité suffisante.

Afin d'évaluer l'acceptabilité des effets secondaires du DM, l'évaluateur devra toujours les mettre en perspective de ceux des dispositifs alternatifs décrits dans l'état de l'art.

3.4.4 Conformité avec les exigences en termes de performance

Cela correspond aux exigences (93/42/CEE(EE3)) (90/385/CEE(ER2)) de la directive et ((EU) 2017/745 (EG1)) du nouveau règlement.

Ici l'évaluateur doit juger de la capacité du DM à achever son but dans des conditions normales d'utilisation à l'aide des différentes données cliniques récupérées.

Dans notre exemple des anses à polypectomie, c'est l'analyse du ratio de résection complète sur les lésions définies par le fabricant qui nous permet d'évaluer correctement la performance clinique du dispositif.

3.4.5 Conformité avec les exigences sur l'acceptation du profil bénéfice/risque

Cela correspond aux exigences (93/42/CEE(EE1)) (90/385/CEE(ER1)) de la directive et ((EU) 2017/745 (EG1,2,3,8)) du nouveau règlement.

Ici l'évaluateur devra faire un résumé de l'expérience totale acquise avec le dispositif pour pouvoir définir un profil bénéfice/risque, le MEDDEV propose une méthodologie en cinq étapes.

L'annexe 7 du MEDDEV précise que le DM évalué doit avoir un rapport bénéfice/risque au moins équivalent aux solutions médicales alternatives. On retrouve ici aussi une comparaison à l'état de l'art, élément clef de l'évaluation clinique du DM²³.

- L'évaluation de la description et des indications du DM à travers la documentation fournie par le fabricant (notice, étiquette...) afin de s'assurer qu'elles soient bien en parfaite adéquation avec les données cliniques. Et si la notice ne contient pas d'incertitude quant à l'indication ou la population ciblée par le DM.
- L'évaluation du bénéfice apporté par le DM au patient. L'impact positif du DM sur la santé du patient doit être significatif et mesurable. Pour les anses par exemple, il est largement documenté dans la littérature que le retrait précoce de polype est bénéfique au patient en réduisant la probabilité de cancer colorectal futur.
- Quantification du bénéfice apporté au patient.
- Évaluation du risque clinique du dispositif. Les différents documents de gestion du risque seront réutilisés ici et permettront d'évaluer le risque du dispositif, l'objectif étant de démontrer un risque résiduel acceptable. L'évaluateur devra aussi exposer tous les risques observés au cours de l'évaluation clinique, dans l'état de l'art, la littérature ou les investigations cliniques et même ceux recueillis dans le plan de surveillance après mise sur le marché.
- Évaluation de l'acceptabilité du profil bénéfice/risque. Avec toutes les données précédentes, l'évaluateur pourra développer son profil bénéfice/risque et juger s'il est acceptable ou non toujours en le comparant aux alternatives thérapeutiques disponibles

et présentées dans l'état de l'art.

3.5 Partie 4 : Le rapport d'évaluation clinique et conclusions

Cette étape est abordée dans le MEDDEV comme un guide détaillant le contenu du rapport d'évaluation clinique de l'étape 0 à l'étape 3. L'annexe A9 propose même un format de rapport et l'annexe 10 une checklist de vérification [Annexe 2].

Après la partie 3, l'évaluateur devra rédiger une conclusion à son rapport d'évaluation clinique en abordant plusieurs points essentiels.

- Une conclusion sur le sujet des exigences sous la forme d'un engagement concernant la conformité du dispositif aux exigences générales de sécurité et de performances (anciennement exigences essentielles).
- Une conclusion concernant l'acceptabilité du rapport bénéfice/risque selon l'état de l'art actuel et les méthodes thérapeutiques alternatives.
- Une conclusion sur la pertinence des informations fournies dans la documentation du DM fournie par le fabricant.

Suite à cela, le fabricant devra définir la date de mise à jour de son évaluation clinique en justifiant en fonction du niveau de risque de son dispositif et de son ancienneté sur le marché par exemple (dispositif bien connu et utilisé depuis longtemps ou dispositif récent avec peu de recul).

4. La phase post-commercialisation

4.1 La Surveillance Après Commercialisation (SAC)

La surveillance après commercialisation est une véritable veille qui permettra au constructeur de suivre l'évolution de son produit tout en récupérant des données de performance et de sécurité pour mettre à jour 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 du dispositif. Ce système sera intégré au système de gestion de la qualité. (Article 83 de la réglementation 2017/745)

4.1.1 Le but de la surveillance après commercialisation

L'article 83 de la réglementation 2017/745 donne quelques applications aux données collectées au titre du système de surveillance après commercialisation :

- Actualiser la détermination du rapport bénéfice/risque et améliorer la gestion des risques visée à l'annexe I, chapitre I
- 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 visées à l'article 32
- 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 surveillance après commercialisation d'autres dispositifs
- Identifier les tendances et en rendre compte conformément à l'article 88.

4.1.2 Données pertinentes dans l'élaboration du SAC

Les données utilisées dans le SAC proviennent de sources et d'activités variées, malgré cela nous pouvons catégoriser ces données en deux groupes (Tableau VI).

Les données proactives, correspondent aux données provenant d'une recherche volontaire, initiée par un fabricant et sont généralement associées au « suivi clinique après commercialisation ».

Les données réactives, correspondent aux données réceptionnées par le fabricant et sont généralement associées au processus de « vigilance ».²⁴

Données réactives	Données proactives
Réclamation client	Enquête consommateur
Retour utilisateur (hors réclamation)	Étude de suivi clinique après commercialisation
Rapport de maintenance	Veille normative et réglementaire
Données de production	Évaluation des données cliniques des DM équivalents
Analyse de DM problématiques	Consultation de groupes d'experts
Données de vente	
Vigilance / rappels produits	

Tableau VI: Types de données utilisées dans le SAC

Après avoir abordé le SAC nous allons voir plus en détail une de ses composantes : le SCAC.

4.2 Le suivi clinique après commercialisation (SCAC)

4.2.1 Définition

Définitions issues du MEDDEV 2.12/2 rev2

Suivi clinique après commercialisation (SCAC) : processus continu et proactif de collecte et d'analyse de données cliniques résultant de l'utilisation d'un dispositif marqué CE faisant partie du plan de surveillance après commercialisation et permettant la mise à jour de l'évaluation clinique.

Plan de suivi clinique après commercialisation (plan SCAC) : document proactif présentant l'ensemble des méthodes et des procédures mises en œuvre afin de collecter les données cliniques d'utilisation d'un dispositif marqué CE ou d'un groupe de dispositifs médicaux marqués CE (de même catégorie ou générique suivant la définition de la Directive 93/42/EEC). L'objectif est de confirmer les performances cliniques et la sécurité durant l'ensemble du cycle de vie du dispositif médical ainsi que l'acceptabilité des risques identifiés et de détecter les risques émergents sur la base de preuves factuelles.

Étude de suivi clinique après commercialisation (Étude SCAC) : étude clinique sur un dispositif médical possédant le marquage CE et permettant de répondre à des questions spécifiques pouvant émerger d'une mise à jour de l'analyse de risques ou qui n'auraient pas été traitées avant l'obtention du marquage CE.

4.2.2 Objectif

L'objectif du SCAC est de lever les incertitudes autour de l'évaluation clinique²⁵. Le règlement 2017/745 détaille cinq différents buts au SCAC dans son Annexe XIV :

- Confirmer la sécurité et les performances pendant toute la durée de vie prévue du dispositif.
- **Identifier les effets secondaires inconnus jusqu'alors et de surveiller ces effets et les contre-indications.**
- Assurer le caractère constamment acceptable des risques identifiés.
- Détecter les risques émergents sur la base d'éléments de preuve concrets.
- **Identifier toute mauvaise utilisation systématique ou toute utilisation hors destination éventuelle du dispositif en vue de vérifier l'adéquation de la destination.**

On notera l'ajout de deux points supplémentaires par rapport au MEDDEV 2.12/2 rev2, l'identification des effets secondaires inconnus jusqu'alors et la surveillance de ces effets ainsi que des contre-indications possibles, et l'identification de tout mésusage systématique ou hors destination éventuelle du dispositif médical en vue de vérifier l'adéquation de la destination.

On observe ici aussi un écart entre la réglementation et la dernière version du MEDDEV pouvant justifier la mise en place d'une mise à jour de ce dernier²⁶.

In fine, les conclusions du SCAC doivent aider à mettre en place des mesures préventives et/ou correctives pour améliorer la sécurité et les performances du dispositif médical.

Aussi il faut noter que le SCAC se prolonge durant toute la durée de vie du dispositif médical, les données obtenues grâce au SCAC permettront d'actualiser l'évaluation clinique.

4.2.3 Le plan SCAC

Le suivi clinique après commercialisation est effectué selon une méthodologie précise et qui doit être documentée dans le plan de SCAC, ce document présente l'ensemble des méthodes et procédures mises en œuvre afin de collecter des données cliniques sur un dispositif possédant déjà un marquage CE.

La nouvelle réglementation impose qu'un certain nombre d'éléments soit présent dans le plan de SCAC :

- 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 deux procédures visées précédemment
- Une référence aux parties pertinentes du rapport sur l'évaluation clinique et la gestion des risques
- Les objectifs spécifiques fixés pour le SCAC
- Une évaluation des données cliniques relatives à des dispositifs équivalents ou similaires
- Une référence aux spécifications communes ou normes harmonisées éventuellement utilisées par le fabricant, ainsi qu'aux documents d'orientation applicables concernant le SCAC
- Un calendrier détaillé et dûment justifié pour les activités de SCAC

4.2.4 Les études SCAC

Les études de surveillance clinique après commercialisation permettent de répondre à des questions spécifiques qui pourraient émerger d'une mise à jour de l'analyse des risques ou qui n'auraient pas été traitées avant l'obtention du marquage CE²⁷.

Les études SCAC permettent de passer en revue des problématiques de performance et/ou de sécurité à long terme, difficilement mesurable avant l'obtention du marquage CE, plus particulièrement dans le cas d'un dispositif récent ou innovant. Mais aussi d'obtenir des données sur une population spécifique définie par le fabricant et pour laquelle il manque de données ou au contraire sur une population très large et plus représentative.

Le MEDDEV 2.12/2 rev2 propose quelques exemples de situations pouvant justifier la mise en place d'une étude de surveillance clinique après commercialisation :

- DM innovant
- Changements importants du produit ou de son utilisation prévue pour lesquels l'évaluation clinique avant la commercialisation et la re-certification a été achevée
- Produits à risques importants relatifs à la conception, les matériaux, les composants, la composante invasive du dispositif, les procédures cliniques
- Localisations anatomiques à haut risque
- Populations cibles à risque (exemple : la population pédiatrique ou âgée)
- Gravité de la maladie / du traitement
- Questions relatives à la possibilité de généraliser les résultats d'investigation clinique
- Questions sans réponses relatives à la sécurité et aux performances à long terme
- Résultats de toutes investigations cliniques précédentes, y compris les événements indésirables ou les activités de surveillance après commercialisation

- Identification de sous-populations non étudiées qui peuvent présenter un rapport bénéfice / risque différent
- Validation continue en cas de discordance entre la durée de l'étude de pré commercialisation et la durée de vie prévue du produit
- Identification de risques dans la littérature ou par le biais d'autres sources de données pour des dispositifs similaires et commercialisés
- Interaction avec d'autres produits ou des traitements médicaux
- Vérification de la sécurité et la performance du dispositif lorsqu'il est exposé à une population plus large et plus variée d'utilisateurs
- Émergence de nouvelles informations sur la sécurité ou la performance
- Marquage CE basée sur l'équivalence

Une étude de suivie clinique après commercialisation ne sera pas nécessaire si les performances et la sécurité à long/moyen terme du dispositif sont déjà connu ou si d'autres activités du SAC permettent d'obtenir suffisamment de données pour statuer sur le risque du DM.

Les objectifs de l'étude doivent être clairement énoncés, adressés aux risques résiduels identifiés et formulés pour répondre aux questions spécifiques à la sécurité et aux performances du produit. Ces objectifs doivent permettre d'établir l'hypothèse de l'étude.

Le MEDDEV n'impose pas de méthodologie, mais donne quelques exemples de méthodologies possibles pour une étude SCAC²⁸ :

- La poursuite du suivi de patients enrôlés dans une investigation pré-commercialisation
- Une nouvelle étude clinique
- Une analyse des données provenant d'un registre
- Une analyse des données rétrospectives, pertinentes, de patients précédemment exposés au dispositif

Les études SCAC doivent avoir un plan décrivant la conception et la méthodologie appropriées pour atteindre les objectifs déclarés. Le plan doit comprendre au minimum (et justifier le cas échéant) :

- Les caractéristiques de la population étudiée, correspondant à la population identifiée dans le dossier de marquage CE
- Les critères d'inclusion et d'exclusion
- La justification du choix du plan de l'étude
- Le(s) site(s) d'investigation et le(s) investigateur(s)
- Le(s) objectif(s) de l'étude ainsi que les critères d'évaluation
- La justification du choix du plan d'évaluation statistique
- Le nombre de sujets inclus dans l'étude
- La durée de suivi des patients
- L'identification des données à collecter
- Le design scientifique de l'étude avec un plan d'analyse statistique et justifiée
- Le plan d'analyse des données collectées, permettant d'obtenir les conclusions appropriées
- Les procédures et critères d'arrêt précoce de l'étude
- Les considérations éthiques
- Les méthodes appropriées de contrôle de la qualité des données récoltées.

Il est toutefois précisé dans le MEDDEV que certaines de ses obligations ne s'appliquent pas aux études rétrospectives sans plus de précisions.

5. CONCLUSION ET DISCUSSION

Au cours de ce travail, nous avons pu observer un net durcissement de la réglementation applicable au dispositif médical. Celui-ci peut s'expliquer de par les différents scandales sanitaires ayant eu lieu ces dernières années notamment l'affaire des prothèses mammaires PIP ou des prothèses à couple de frottement métal-métal. Ce durcissement peut s'expliquer d'autre part par l'évolution des technologies utilisées dans le milieu du DM nécessitant une mise à jour de la réglementation. L'ancienne directive n'étant pas en adéquation, car trop floue en ce qui concerne les nouvelles technologies comme les logiciels médicaux ou les nanomatériaux.

Ce durcissement s'observe à travers plusieurs points d'importance majeure comme par exemple les exigences essentielles. Celles-ci sont revues à la hausse par le nouveau règlement et constituent un élément essentiel auquel le fabricant doit répondre en vue de l'obtention du marquage CE.

Parmi ces points importants, on remarque une modification des règles de classifications menant à des classes de DM plus élevées et donc des exigences réglementaires accrues. Cela peut entraîner le basculement de certains DM dans une classe supérieure, ce qui augmentera significativement les exigences réglementaires auxquelles le fabricant devra répondre.

Un autre point majeur affecté par ce durcissement concerne la voie de l'équivalence. Cette voie majoritairement utilisée pour les DM non innovants se retrouve fortement restreinte.

Ce durcissement apporté par le nouveau règlement a fortement impacté les différents acteurs du DM en commençant par les organismes notifiés. Ceux-ci se voient contraints de se réorganiser en interne afin d'obtenir leur accréditation « nouveau règlement », leur permettant de délivrer le marquage CE aux fabricants, d'autant plus que ces derniers veulent l'obtenir le plus rapidement possible. Cela est couplé à une volonté européenne de diminuer le nombre d'organismes notifiés, le but étant d'en avoir moins, mais avec des exigences plus

élevées et homogènes. Les organismes notifiés se retrouvent avec une charge de travail accrue due à une pression émanant d'une part des institutions européennes et d'autre part des industriels.

Les fabricants devront eux aussi s'adapter à ces nouvelles exigences aussi bien d'un point de vue financier à cause de la priorisation de la voie des investigations cliniques, coûteuses au détriment de l'équivalence. Mais aussi d'un point de vue ressource humaine, en embauchant du personnel qualifié. En effet le REC par exemple, couvrant l'ensemble du cycle de vie du DM, un fabricant a tout intérêt pour réduire ses coûts et maintenir ses dossiers à jour à embaucher et former une personne pouvant suivre en continu le dossier, plutôt qu'externaliser ce service.

Ces adaptations auront un coût non négligeable pour le fabriquant, sachant que le tissu industriel des DM est composé majoritairement de TPE et de PME nous pouvons nous demander si ces industries pourront assumer de tels coûts.

J'ai pu remarquer que certains flous persistaient malgré le durcissement du nouveau règlement, notamment avec la dernière version du MEDDEV qui n'est pas en accord avec le nouveau règlement ((EU) MDR 2017/745) sur certains points comme les objectifs des études SCAC ou le terme d'exigences essentielles non repris dans le nouveau règlement, mais encore présents dans le MEDDEV. Ces dissonances seront probablement corrigées lors d'une mise à jour future du MEDDEV plus en phase avec le nouveau règlement ou totalement remplacées par les guides MDCG. Pour l'instant ces deux guides coexistent et sont utilisés par les ON.

Pour finir, l'évaluation clinique du DM est un enjeu majeur pour le fabricant, celle-ci se veut de plus en plus exigeante. Sa réalisation doit être faite par une personne sachant traiter les données cliniques, ayant une connaissance du domaine de soin, du dispositif médical, de la méthodologie de recherche et une maîtrise de l'évaluation critique. C'est pourquoi le pharmacien est un acteur de choix pour la réalisation de cette évaluation clinique, de par sa formation scientifique et sa proximité avec le système de soin.

Le Doyen de l'UFR de Pharmacie,

Le Président du Jury,

Brigitte VENNAT

Jean-Michel CARDOT

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Dispositifs médicaux : les chiffres en France. *Qualitiso*
<https://www.qualitiso.com/dispositifs-medicaux-chiffres-france/> (2020).
2. Commerce International des dispositifs médicaux. *Qualitiso*
<https://www.qualitiso.com/commerce-dispositifs-medicaux-monde/> (2020).
3. SNITEM. SNITEM info n° 218 - Dossier Panorama. *calameo.com*.
4. Romain, A. Haute Autorité de Santé. Parcours du dispositif médical en France. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020. 55 (2020).
5. Nouveaux règlements européens pour les dispositifs médicaux - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.
[https://www.anism.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/\(offset\)/1](https://www.anism.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)/1).
6. Marquage CE selon le Règlement (UE) 2017/745. *Qualitiso*
<https://www.qualitiso.com/marquage-ce-reglement-dispositifs-medicaux/> (2017).
7. Perry, T. Understanding medical device QMS certification.
<https://www.bsigroup.com/globalassets/meddev/localfiles/en-gb/services/bsi-md-iso-13485-qms-brochure-uk-en.pdf>.
8. Bobela, J., Frisch, B., Rochat, K. & Maier, M. Technical documentation and medical device regulation. *Bsi White Pap*.
10. Smirthwaite, A. Technical Documentation Requirements under MDR.
11. Basu, S. & Hassenplug, J. C. Patient Access to Medical Devices — A Comparison of U.S.

- and European Review Processes. *N. Engl. J. Med.* **367**, 485–488 (2012).
12. LNE-GMED. Newsletter GMED n°2 - L'évaluation clinique à l'ère du nouveau règlement (UE) 2017/745. *Newsl. GMED*.
 13. European Commission. CLINICAL EVALUATION: A GUIDE FOR MANUFACTURERS AND NOTIFIED BODIES UNDER DIRECTIVES 93/42/EEC and 90/385/EEC.
 14. Parlement européen. *Règlement (UE) 2017/745 du parlement européen et du conseil relatif aux dispositifs médicaux*. 175 (2017).
 15. DM classes IIa, IIb, III et DMIA - Communication et liste - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.
[https://www.anism.sante.fr/Activites/Mise-sur-le-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMIA-DMDIV/DM-classes-IIa-IIb-III-et-DMIA-Communication-et-liste/\(offset\)/6](https://www.anism.sante.fr/Activites/Mise-sur-le-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMIA-DMDIV/DM-classes-IIa-IIb-III-et-DMIA-Communication-et-liste/(offset)/6).
 16. Nomenclature Européenne des Dispositifs médicaux : choix du système CND. *Qualitiso*
<https://www.qualitiso.com/cnd-nomenclature-dm/> (2019).
 17. Medical Device Coordination Group. Future EU medical device nomenclature - Description of requirement. (2018).
 18. ANSM. Fiche des degrés de nouveauté d'un dispositif médical.
 19. Tabutin, S. Application de la nouvelle MEDDEV 2.7/1 rev.4 sur l'évaluation clinique. 30.
 20. Medical Device Coordination Group. Regulation (EU) 2017/745: Clinical evidence needed for medical devices previously CE marked under directives 93/42/EEC or 90/385/EEC. (2020).
 21. LNE-Gmed. Rapport d'Evaluation Clinique - Guide de présentation. (2016).
 22. Macomber, L. & Schroeder, A. General Safety and Performance -Requirements (Annex I) in the New Medical Device Regulation. *Bsi White Pap.* 33.

23. Bignon, A. ÉVALUATION CLINIQUE DES DISPOSITIFS MÉDICAUX : Évolutions du MEDDEV 2.7.1 Rev.4. *Note Anal. Tech Reg 6* (2016).
24. Tariah, I. & Pine, R. Effective post-market surveillance. *Bsi White Pap.* 14.
25. SCAC : le Suivi Clinique Après Commercialisation. *Qualitiso*
<https://www.qualitiso.com/scac-suivi-clinique-apres-commercialisation/> (2020). Consulté le 23/05/2021
26. LSI vous accompagne sur La surveillance clinique d'un Dispositif Médical. *La rentrée du DM*
<https://www.larentreedudm.com/actualite/lasi-vous-accompagne-dans-la-surveillance-clinique-dun-dispositif-medical-apres-commercialisation/>. Consulté le 23/05/2021
27. ANSM - Evaluation clinique des dispositifs médicaux dans le cadre du marquage CE.
28. Vous avez dit PMCF? Introduction et mise en contexte. <http://www.neomed-services.com/fr/actualites/vous-avez-dit-pmcf-introduction-et-mise-en-contexte-1-4060>. Consulté le 23/05/2021

ANNEXE I : Description du dispositif, contenu représentatif

A3. Device description - typical contents

The description should be detailed enough to allow for a valid evaluation of the state of compliance with Essential Requirements, the retrieval of meaningful literature data and, if applicable, the assessment of equivalence to other devices described in the scientific literature:

- name, models, sizes, components of the device, including software and accessories
 - device group to which the device belongs (e.g. biological artificial aortic valve)
 - whether the device is being developed/ undergoing initial CE-marking/ is CE-marked
 - whether the device is currently on the market in Europe or in other countries, since when, number of devices placed on the market
 - intended purpose of the device
 - exact medical indications (if applicable)
 - name of disease or condition/ clinical form, stage, severity/ symptoms or aspects to be treated, managed or diagnosed
 - patient populations (adults / children / infants, other aspects)
 - intended user (use by health care professional / lay person)
 - organs / parts of the body / tissues or body fluids contacted by the device
 - duration of use or contact with the body
 - repeat applications, including any restrictions as to the number or duration of re-applications
 - contact with mucosal membranes/ invasiveness/ implantation
 - contraindications
 - precautions required by the manufacturer
 - single use / reusable
 - other aspects
 - general description of the medical device including
 - a concise physical and chemical description
 - the technical specifications, mechanical characteristics
 - sterility
 - radioactivity
-
- how the device achieves its intended purpose
 - principles of operation
 - materials used in the device with focus on materials coming in contact (directly or indirectly) with the patient/ user, description of body parts concerned
 - whether it incorporates a medicinal substance (already on the market or new), animal tissues, or blood components, the purpose of the component
 - other aspects
- whether the device is intended to cover medical needs that are otherwise unmet/ if there are medical alternatives to the device / if the device is equivalent to an existing device, with a description of the situation and any new features
 - if the device is intended to enter the market based on equivalence:
 - name, models, sizes, settings components of the device presumed to be equivalent, including software and accessories
 - whether equivalence has already been demonstrated
 - Intended performance, including the technical performance of the device intended by the manufacturer, the intended clinical benefits, claims regarding clinical performance and clinical safety that the manufacturer intends to use
 - For devices based on predecessor devices: Name, models, sizes of the predecessor device, whether the predecessor device is still on the market, description of the modifications, date of the modifications.
 - The current version number or date of the information materials supplied by the manufacturer (label, IFU, available promotional materials and accompanying documents possibly foreseen by the manufacturer).

Annexe I: Description du dispositif, contenu représentatif

ANNEXE II : Checklist avant libération du rapport d'évaluation clinique

A10. Proposed checklist for the release of the clinical evaluation report

The following aspects should be checked for the release of a clinical evaluation report:

- Can the report be read and understood by a third party, does it provide sufficient detail for understanding the data that are available, all assumptions made and all conclusions reached?
- If clinical data have been generated and are held by the manufacturer, are all data mentioned and adequately summarised in the report?
- If equivalence is claimed,
 - is demonstration of equivalence included in the report?
 - does the report disclose all the differences between the device under evaluation and the equivalent device?
 - does it explain why the differences are not expected to affect the clinical performance and clinical safety of the device?
- If the product is already in the market in Europe or elsewhere, has the latest PMS/ PMCF data been taken into consideration and has it been summarised and referenced in the report?
- In respect to current knowledge/ the state of the art,
 - has the report been updated?
 - is current knowledge/ the state of the art summarised in the report and is it adequately substantiated by literature?
 - does the content of the report fully correspond to current knowledge/ the state of the art?
 - does the report explain why the benefit/risk profile and the undesirable side-effects are acceptable in relation to current knowledge/ the state of the art?
- If the report covers several models/ sizes/ settings and/or different clinical situations, is there sufficient clinical evidence and are the report's conclusions correct for
 - all the devices?
 - all its sizes, models and settings?
(including the smallest/ largest size, highest/ lowest dose, etc.)
 - every medical indication?
(as described in the IFU/ not excluded with contraindications in the IFU)
 - the entire target population?
(from pre term infants to old age, for males and females, etc., if not restricted in the IFU)
 - every form, stage and severity of the medical condition, as applicable?

- (including the most severe/ most benign forms, acute/ chronic stage, if not excluded in the IFU)
- all intended users?
(including lay persons, if not excluded in the IFU, and any unusual user group)
 - the whole duration of product use, including the maximal number of repeated exposure?
(as allowed by the IFU)
 - if there are any discrepancies as to the above, are they identified in the report's conclusions?
- Is conformity to each of the relevant Essential Requirements (AIMDD ER1,2,5 / MDD ER1,3,6) clearly stated and are all discrepancies identified in the report's conclusions?
 - Do the information materials supplied by the manufacturer correspond with the contents of the report and are all discrepancies identified in the report's conclusions?
 - Do the report's conclusions identify all residual risks and uncertainties or unanswered questions that should be addressed with PMS/ PMCF studies?
 - Is the report dated?
 - Is the qualification of the evaluators included in the report and correct?
 - Does the manufacturer hold a CV and declaration of interests of each of the evaluators and are these up-to-date?

Annexe II: Checklist avant libération du rapport d'évaluation clinique

Résumé :

La réglementation relative à l'obtention du marquage CE nécessaire à la mise sur le marché des dispositifs médicaux en Europe est en plein changement.

Parmi ses changements les exigences relatives à l'évaluation clinique ont été revues à la hausse, ce travail décrit les différentes étapes de constitution d'un dossier en vue de l'obtention d'un marquage CE en s'attardant sur les parties relatives à l'évaluation clinique des dispositifs médicaux.

Mots-clés :

- | | |
|--------------------------|--------------------------|
| -Dispositifs médicaux | -Documentation technique |
| -Evaluation clinique | -Marquage CE |
| -Réglementation 2017/745 | -Affaires réglementaires |