



HAL
open science

La réglementation internationale des dispositifs médicaux

Audrey Lyx

► **To cite this version:**

Audrey Lyx. La réglementation internationale des dispositifs médicaux. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-04131370

HAL Id: dumas-04131370

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04131370v1>

Submitted on 16 Jun 2023

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

La réglementation internationale des dispositifs médicaux

Thèse

présentée à la Faculté de Pharmacie de Montpellier
en vue d'obtenir
le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par

Audrey LYX

soutenue le 07 Décembre 2022

Président : Mr GARRIC Xavier, Professeur des Universités

Assesseurs : Mr LEGRAND Philippe, Professeur des Universités
Mr POMPEE Christian, Professeur associé
Mme COQUEN Thymèle, Docteur en Pharmacie

REMERCIEMENTS

A mon jury de thèse

Professeur Xavier GARRIC, je tiens à vous remercier d'avoir accepté d'encadrer ce travail et également pour votre soutien dans ma demande de dérogation. Je vous remercie plus largement pour nos différents échanges tout au long de mon cursus universitaire.

Professeur Philippe LEGRAND, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse ainsi que pour votre accompagnement notamment durant mes années d'études en filière industrie.

Mr Christian POMPEE, je vous remercie infiniment pour votre disponibilité, votre patience et surtout pour la bienveillance dont vous avez fait preuve à mon égard au cours de ces derniers mois. Merci de m'avoir suivi dès le début de mon arrivée chez OSD et jusqu'à aujourd'hui. Vos partages d'expériences professionnelles et vos conseils, m'ont été précieux tout au long de ce travail mais aussi et surtout, le sont au quotidien dans ma vie professionnelle et personnelle.

Thymèle COQUEN, je te remercie infiniment pour ton soutien du début jusqu'au dernier jour. Merci d'avoir répondu présente en dernière minute pour faire partie de mon jury. Je me réjouis de te voir à mes côtés pour clôturer ce chapitre. Merci pour ces belles années passées ensemble et pour les prochaines à venir.

A ma famille

Merci à ma maman, mon papa & mon frère pour votre soutien au quotidien. Depuis cette première année de PACES vous m'avez encouragé à ne rien lâcher, jusqu'à aujourd'hui, cette soutenance de thèse qui clôture mon cursus. Une page se tourne et j'espère vous rendre fier du chemin parcouru.

Merci à mon compagnon Anthony de m'avoir soutenu pendant les dernières années du cursus et notamment en période d'examen. Je te remercie aussi pour ta patience et ton soutien sur ces derniers mois de travail.

Merci à ma fille, Alba de m'avoir donné la force de terminer ce travail. J'espère, plus tard te rendre fière.

Un grand merci plus largement à toute ma famille, tontons, taties, cousins et cousines qui ont toujours été présents tout au long de mon cursus universitaire, de près ou de loin, de Montpellier, à Lyon en passant par Aramon.

A mes amis

Merci à mes amis de la « bande pharma ». Nous avons tellement partagé ensemble, des moments de travail bien évidemment, de stress d'examen mais aussi, et heureusement des souvenirs de soirées et de vacances. Je vous remercie pour tous les bons moments partagés pendant toutes ces années. Je clôture la page de ces belles années mais je vous emporte avec moi dans les prochains chapitres.

Merci à tous mes amis de l'extérieur, qui ont toujours été là pour moi et qui m'ont encouragé à finaliser cette thèse.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABBREVIATIONS	7
INTRODUCTION.....	9
CHAPITRE I : LE DISPOSITIF MEDICAL : D'UNE IDEE A SA MISE SUR LE MARCHE	12
1 Les généralités sur les marchés cibles.....	14
1.1 L'Europe	14
1.2 Les Etats-Unis.....	15
1.3 La Chine	16
2 La définition du statut du produit	18
2.1 En Europe.....	19
2.2 Aux Etats-Unis.....	19
2.3 En Chine.....	20
2.4 Pour conclure.....	20
3 La classification du dispositif.....	21
3.1 En Europe.....	21
3.2 Aux Etats-Unis.....	21
3.3 En Chine.....	22
4 Les exigences réglementaires et normatives.....	24
4.1 La réglementation européenne	24
4.2 La réglementation aux Etats Unis.....	25
4.3 La réglementation en Chine.....	25
5 La conception du dispositif médical	27
6 Le système de management de la qualité.....	29
6.1 En Europe.....	29
6.2 Aux Etats-Unis.....	30
6.3 En Chine.....	31
7 Les procédures d'évaluation de la conformité	32
7.1 En Europe.....	32
7.1.1 La documentation technique.....	32
7.1.2 Le système de Management de la Qualité	33
7.1.3 Les différentes procédures d'évaluation de la conformité.....	33
7.2 Aux Etats-Unis.....	34
7.2.1 Le système de management de la qualité	34
7.2.2 Les procédures d'évaluation de la conformité.....	34
7.3 En Chine.....	36
7.3.1 Les procédures d'évaluation de la conformité.....	37
7.3.2 La documentation technique.....	38

7.3.3	Le certificat d'enregistrement.....	38
CHAPITRE II : LA BIOCOMPATIBILITE.....		39
1	Le processus de gestion des risques	40
2	Les principes généraux de l'évaluation biologique	41
2.1	<i>Les définitions.....</i>	41
2.1.1	La biocompatibilité.....	41
2.1.2	Un biomatériau.....	41
2.2	<i>Le contexte réglementaire</i>	41
2.2.1	A l'international	41
2.2.2	En Europe.....	43
2.2.3	Aux Etats-Unis	43
2.2.4	En Chine	44
3	L'évaluation biologique d'un dispositif médical.....	46
3.1	<i>Le plan d'évaluation biologique.....</i>	46
3.2	<i>La caractérisation chimique.....</i>	48
3.3	<i>La réalisation des essais in vitro et in vivo</i>	49
3.3.1	Les essais primaires	50
a)	Les essais de toxicité systémique	50
b)	Les essais de cytotoxicité	50
c)	Les essais de génotoxicité, de cancérogénicité et de toxicité sur la reproduction	51
d)	Les essais d'hémocompatibilité	51
3.3.2	Les essais secondaires	52
a)	Les essais d'irritation	52
b)	Les essais de sensibilisation	52
c)	Les essais d'implantation	52
3.4	<i>Le rapport d'évaluation biologique.....</i>	53
4	Les différences des territoires en pratique	55
5	Conclusion	56
CHAPITRE III : LE DEVELOPPEMENT CLINIQUE D'UN DISPOSITIF MEDICAL		58
PARTIE I : L'évaluation préclinique		59
PARTIE II : L'évaluation clinique avant la commercialisation		60
1	Quelques définitions.....	61
1.1	<i>L'évaluation clinique.....</i>	61
1.2	<i>L'investigation clinique.....</i>	61
1.3	<i>Les données cliniques.....</i>	61
1.3.1	Les données issues de la littérature.....	62
1.3.2	Les données issues des investigations cliniques	62
1.3.3	Les données cliniques issues du suivi après commercialisation.....	63
2	Les essais cliniques ou investigations cliniques	64
2.1	<i>Les difficultés rencontrées dans le domaine des dispositifs médicaux.....</i>	64
2.2	<i>La mise en place d'un essai clinique.....</i>	65
2.3	<i>Les différents types d'essais cliniques.....</i>	67

2.4	<i>La rédaction du rapport</i>	68
3	Les différentes réglementations	69
3.1	<i>En Europe</i>	69
3.2	<i>Aux Etats-Unis</i>	71
3.3	<i>En Chine</i>	72
3.3.1	La réglementation en vigueur	72
3.3.2	La reconnaissance des investigations réalisées à l'étranger.....	73
3.3.3	Les investigations cliniques à réaliser sur le territoire chinois	73
4	Conclusion	75
PARTIE III : Le suivi post-commercialisation		76
1	Collecte et réception des données	78
1.1	<i>Les données générales</i>	78
1.1.1	La vigilance concurrentielle.....	78
1.1.2	La veille réglementaire et normative.....	78
1.1.3	Les différentes veilles	78
1.2	<i>Les données propres</i>	79
2	Analyse et évaluation	79
3	Mise en place des actions	80
4	Rédaction des rapports	80
4.1	<i>En Europe</i>	80
4.2	<i>Aux Etats-Unis</i>	81
4.3	<i>En Chine</i>	81
CONCLUSION		82
BIBLIOGRAPHIE		85

LISTE DES ABBREVIATIONS

ANSM	Agence National de Sécurité des Médicaments et autres produits de santé
ARS	Agence Régionale de Santé (en France)
ASCA	Accreditation Scheme for Conformity Assessment = Système d'accréditation pour l'évaluation de la conformité
BEP	Biological Evaluation Plan = Plan d'évaluation biologique
BER	Biological Evaluation Report = Rapport d'évaluation biologique
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
BPL	Bonnes Pratiques de Laboratoire
CAPA	Corrective Action and Preventive Action
CDRH	Center for Devices and Radiological Health
CEE	Communauté Economique Européenne
CER	Clinical Evaluation Report = Rapport d'évaluation clinique
CFDA	China Food and Drug Administration
CFR	Code of Federal Regulations = Code des règlements fédéraux
CMDE	Center of Medical Device Evolution = Centre chinois d'évolution des dispositifs médicaux
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (en France)
CNOM	Conseil National de l'Ordre des Médecins (en France)
DM ou MD	Dispositif Médical ou Medical Device
DT	Documentation Technique
EGSP	Exigences générales en matière de sécurité et de performances
FDA	Food and Drug Administration = Agence fédérale américaine des produits de santé
GHTF	Global Harmonisation Task Force = Groupe de travail sur l'harmonisation mondiale
GMED	Organisme notifié et de certification français
GMP	Good Manufacturing Practices = Bonnes Pratiques de Fabrication
HGRAC	Human Genetic Resource Administration of China = Administration chinoise des ressources génétiques humaines
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IDE	Investigational Device Exemption = procédure d'exemption pour les dispositifs expérimentaux
IRB	Institutional Review Boards = Comités d'examen institutionnel
ISO	International Organization for Standardization = Organisation internationale de normalization
MDSAP	Medical Device Single Audit Program = Programme d'audit unique pour les dispositifs médicaux
MEDDEV	MEDical DEVices Documents
NHFPC	National Health and Family Planning Commission = Commission nationale chinois de la santé et du planning familial
NMPA	National Medical Products Administration
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ON	Organisme Notifié
PMA	Premarket approval = demande d'autorisation de mise sur le marché américain

PMCF	Post-Marketing Clinical Follow-up = Suivi clinique après commercialisation
PMSR	Post Market Surveillance Report = Rapport de surveillance après commercialisation
PRER	Periodic Risk Evaluation Report = Rapport périodique d'évaluation du risque en Chine
PSUR	Periodic Safety Update Report = Rapport périodique actualisé de sécurité
SAC	Surveillance après commercialisation
SMQ <i>ou</i>	Système de Management de la Qualité <i>ou</i>
QSR	Quality System Regulations
UE	Union Européenne
USP	United States Pharmacopoeia = Pharmacopée des Etats-Unis

INTRODUCTION

Les dispositifs médicaux existent depuis plus d'un siècle et ce domaine est en pleine croissance exponentielle depuis une cinquantaine d'année. Lorsqu'on parle de dispositif médical, on englobe une multitude de produits de santé divers et variés. Comment les autorités de santé ont réglementé ce domaine au fil des années, tout en assurant la sécurité des utilisateurs de ces produits de santé ? Ce travail a pour but de répondre à cette question en reprenant l'histoire des premiers dispositifs médicaux et l'évolution des exigences réglementaires à travers le monde.

Le premier dispositif médical commercialisé à grande échelle était la seringue en verre qui date de 1894. Puis quelques années plus tard, en Allemagne, le premier inhalateur d'anesthésie est apparu. A partir de ce moment-là, le secteur du dispositif médical se développe autant dans le domaine de l'anesthésie que dans les autres domaines. Dans les années 1920, ce sont les dispositifs médicaux implantables qui connaissent un développement important et les découvertes scientifiques se succèdent tant au niveau des matériaux qu'au niveau des techniques chirurgicales (1). Le dispositif médical s'inscrit dans tous les secteurs de la santé et est destiné à soigner et diagnostiquer différents types de pathologies (cardiaque, diabète, douleur).

En revanche, ce secteur a longtemps été peu contrôlé entraînant des scandales sanitaires dont les enquêtes ont révélé des défaillances en ce qui concerne la fabrication, le contrôle qualité des dispositifs et le contrôle des autorités de santé. Les exigences qualité et réglementaire telles que définies par exemple en Europe dans les directives, étaient peu considérées par les fabricants. Ces exigences n'étaient pas prises en compte et les fabricants ne se souciaient pas toujours de la sécurité des produits qu'ils commercialisaient. Dans ce cadre et dans le but de garantir la sécurité des patients, les différentes autorités compétentes ont travaillé sur un encadrement réglementaire plus strict de ces produits de santé. Étant donné l'hétérogénéité des dispositifs médicaux, les réglementations déjà existantes sur les autres produits de santé comme les médicaments par exemple ne pouvaient pas s'appliquer. Il est apparu donc essentiel d'éditer de nouvelles réglementations et de déterminer des exigences en matière de sécurité et de performances de ces produits. L'encadrement réglementaire et normatif de ce secteur en innovation

constante permettra aux patients et utilisateurs de bénéficier de dispositifs médicaux innovants, efficaces et sûrs.

Aujourd'hui, ce marché est très vaste et hétérogène. L'OMS estime qu'il existe environ 10 000 catégories de dispositifs médicaux, soit 1.5 millions de produits différents sur le marché (2). Les dispositifs médicaux deviennent des produits de santé aussi importants que les médicaments dans la prise en charge de nombreuses pathologies. Depuis plusieurs dizaines d'années, le dispositif médical est régi par des réglementations nationales et/ou communes entre plusieurs pays permettant d'encadrer la commercialisation de ces produits de santé et de maîtriser les risques liés à leur utilisation. Les pays Nord-Américains semblaient être plus à même de garantir la sécurité de ces produits mais le règlement européen entré en vigueur en 2021 paraît être mieux conçu pour encadrer l'essor que connaît le marché des dispositifs médicaux. Aujourd'hui, on ressent une tendance à l'harmonisation internationale avec entre autres la création du programme MDSAP proposant un audit unique du système qualité dont les exigences contrôlées sont reconnues par cinq puissances mondiales (Australie, Brésil, Canada, Japon et Etats-Unis) (3). Pour les fabricants du secteur, il serait idéal d'avoir un seul et même règlement pour tout le commerce international et un organisme unique centralisant les demandes d'enregistrement et le suivi des dispositifs médicaux sur le marché mondial.

Nous verrons qu'en Europe et aux Etats-Unis, les autorités de santé ont réglementé ce secteur depuis plusieurs décennies et que les exigences en matière de sécurité et de qualité s'intensifient toujours dans le but de garantir la sécurité du patient et de l'utilisateur. Quant à la Chine, le gouvernement essaie depuis quelques années de rattraper son retard dans le domaine des produits de santé et entre autres celui des dispositifs médicaux pour tendre vers des systèmes de surveillance des dispositifs aussi stricts que ceux de l'Europe ou des Etats-Unis.

Les réglementations mises en place dans ces territoires sont de plus en plus exigeantes et sont indispensables pour garantir la sécurité des populations. Les autorités jouent donc un rôle prépondérant dans l'encadrement de ces produits de santé. Il est indispensable pour les fabricants de se conformer à ces réglementations et aux autorités de santé de s'assurer de la conformité des dispositifs qui circulent sur leur territoire.

L'objectif principal de ce travail est d'établir un état des lieux des exigences réglementaires du secteur des dispositifs médicaux à travers trois marchés essentiels. A travers les différents items détaillés, les fabricants de dispositif médical pourraient s'aider de ce travail comme un guide utile dans leur développement et plus particulièrement sur les études de biocompatibilité et sur les aspects cliniques de leur dispositif.

Ce guide reprend les aspects généraux des dispositifs médicaux de leur conception à leur mise sur le marché et permet de souligner les différences qui peuvent exister entre les différents marchés afin de les identifier en amont pour pouvoir adapter sa stratégie de développement à l'international.

Pour cela, les principes généraux pour mettre sur le marché un dispositif médical seront présentés ainsi que les différentes étapes à respecter dans le développement du produit en mettant en avant certaines différences sur les trois marchés ciblés.

Puis, le principe de la biocompatibilité sera détaillé en s'appuyant essentiellement sur la norme ISO 10993-1:2018, en la développant et en apportant des précisions sur des exigences particulières des différentes autorités.

Et enfin, le développement clinique des dispositifs médicaux sera abordé afin d'établir les différentes étapes à suivre en fonction du produit en lui-même et des différentes réglementations des trois marchés étudiés.

CHAPITRE I

LE DISPOSITIF MEDICAL : D'UNE IDEE A SA MISE SUR LE MARCHE

Avant tout projet de développement d'un produit de santé, on identifie un besoin soit pour les patients soit pour les utilisateurs. Par définition, un utilisateur est «tout professionnel de la santé ou tout profane qui utilise un dispositif » (4) ce qui signifie qu'il peut s'agir de médecin, chirurgien, pharmacien, infirmier mais également du patient lui-même. Le projet peut venir d'une envie de développer un dispositif innovant et/ou d'améliorer un dispositif déjà existant sur le marché. En effet, le fabricant peut vouloir améliorer un produit déjà existant en utilisant un autre matériau pour améliorer sa sécurité et/ou sa performance et/ou sa tolérance. Ou bien, le fabricant veut proposer un tout nouveau dispositif dans une pathologie pour laquelle aucune solution thérapeutique n'existe. A partir de cette idée, le processus de développement du produit pour envisager sa commercialisation est long et comporte différentes étapes clés. Ce processus nécessitera des ressources financières et humaines importantes pour franchir chaque étape et obtenir les autorisations de commercialisation du produit si celui-ci satisfait aux exigences réglementaires définies.

Une des premières étapes est de définir un besoin patient ou utilisateur. Puis il sera indispensable de réaliser une analyse de marché, qui ne sera pas détaillée ici. Mais cette étape est primordiale puisqu'elle permettra de connaître son environnement concurrentiel et réglementaire et permettra au fabricant de définir les marchés ciblés. Pour optimiser au mieux son développement, il convient dès le départ de sélectionner les zones géographiques dans lesquelles le fabricant veut s'implanter dans un premier temps. L'intérêt de cibler en amont les marchés est d'appréhender les exigences réglementaires et de mutualiser les études et les coûts pour satisfaire aux exigences des autorités de santé.

Pour ce travail, trois marchés, leurs similitudes et différences en matière d'exigences réglementaires et normatives seront présentées pour constituer une aide aux fabricants qui souhaiteraient s'implanter sur ces marchés. Les trois zones n'ont pas été choisies au hasard.

Premièrement, l'Europe est un des marchés les plus importants du dispositif médical dans lequel une réglementation harmonisée existe et permet donc aux fabricants de commercialiser leur produit dans plusieurs pays en respectant une seule et même réglementation. De plus, l'Europe fait figure d'exemple pour beaucoup de pays notamment en Afrique et en Amérique latine, ce qui peut faciliter ensuite l'implantation du fabricant dans ces territoires si son dispositif est certifié conforme aux exigences européennes.

Deuxièmement, les Etats-Unis qui représentent le plus grand marché mondial du dispositif médical et constituent donc un marché très intéressant pour les fabricants. Ce marché est très réglementé et permet également aux fabricants dont les dispositifs répondent aux exigences de la FDA de pouvoir valoriser cette conformité aux exigences américaines auprès d'autres autorités. De plus, les Etats-Unis sont entrés dans le programme d'harmonisation MDSAP qui regroupe plusieurs grandes autorités et vont permettre de mutualiser les audits et d'harmoniser les exigences réglementaires avec plusieurs grands territoires. Il s'agit donc d'un marché très intéressant à cibler pour les fabricants.

Et enfin, la Chine qui est un marché émergent et qui regroupe aujourd'hui plus d'1 400 000 d'habitants (5), qui sont autant de patients/utilisateurs potentiels. Depuis quelques années, la Chine légifère sur le marché des dispositifs médicaux et devient de plus en plus exigeante en matière de sécurité et de performances de ces produits. Il est aujourd'hui plus difficile d'entrer sur le marché chinois qui aspire à devenir le premier marché mondial des produits de santé. Il semble donc important pour le fabricant de l'inclure dans les marchés ciblés afin d'étudier en amont les exigences réglementaires et d'anticiper les requis dans le but de commercialiser son produit sur ce marché prometteur.

1 Les généralités sur les marchés cibles

1.1 L'Europe

En Europe, la Communauté Economique Européenne a pour ambition de constituer un marché unique permettant la libre circulation des personnes, des biens, des capitaux et des services. Pour répondre à cet objectif, la CEE décide dans les années 90 de légiférer les dispositifs médicaux sur le marché européen et rédige la directive 93/42/CEE (6). Cette directive se veut générale et précise les exigences minimales à satisfaire pour la mise sur le marché d'un dispositif médical sur le territoire européen. Ces exigences sont explicitées par des normes. Cette directive est complétée par deux autres directives, celle relative aux dispositifs médicaux implantables actifs (90/385/CEE) et celle spécifique aux dispositifs de diagnostic *in vitro* plus tardive (98/79/CE). Ce n'est qu'en 1998 que le marquage CE est devenu obligatoire pour la majorité des dispositifs médicaux permettant leur libre circulation au sein de l'Union Européenne et assurant aux utilisateurs une conformité de ces produits aux directives européennes. En 2007, dans le but de renforcer les exigences de sécurité et les dispositions applicables à la mise sur le marché des dispositifs médicaux, les directives 93/42/CE, 90/385/CEE et 98/79/CEE ont été modifiées par la Commission Européenne. Ces directives doivent être transposées en droit national dans chaque pays membre. En pratique, la transposition engendre des spécificités nationales qui peuvent être un frein à l'harmonisation européenne telle que souhaitée par la Commission. Toutefois, ce cadre législatif a le mérite d'exister et de pouvoir réglementer depuis les années 90 le secteur très vaste du dispositif médical qui n'avait jusqu'alors été que très peu réglementé (7).

Cependant, ce cadre juridique présentait quelques lacunes qui comme souvent ont été relevées par un scandale sanitaire. Dans une volonté de refonte globale de la législation des dispositifs médicaux, en 2012 la Commission européenne a proposé deux règlements pour régir ces produits de santé. L'affaire des prothèses PIP, puis des prothèses de hanche ont accéléré ce besoin de mettre en application rapidement ces nouveaux textes. Après des années de réflexion, la Commission européenne publie le règlement européen (UE) 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux (4) qui est officiellement entré en vigueur le 26 mai 2021 (date d'entrée en vigueur amendée par le règlement (UE) 2020/561) (8). Il s'agit d'un

règlement contrairement aux directives qu'il remplace, ce qui signifie qu'il est d'application obligatoire pour tous les pays membres de l'Union Européenne. Ce nouveau texte marque un tournant pour les fabricants du secteur avec entre autres le renfort des exigences pour l'évaluation clinique qui est désormais incontournable et nécessite un investissement humain et financier conséquent pour maintenir/commercialiser son produit sur le marché européen. Du fait de son entrée en vigueur récente, les exigences cliniques seront largement détaillées dans la troisième partie de ce travail.

Il est important de noter qu'en Europe, la Commission européenne s'efforce de publier des aides destinées à tous les acteurs du secteur afin d'explicitier au mieux les différentes réglementations. Ces guides MEDDEVs sont des lignes directrices permettant d'appliquer de manière uniforme les directives et les règlements européens. En revanche, ces guides n'ont en aucun cas de valeur légale, ils constituent uniquement une aide pour chaque acteur du secteur du dispositif médical pour interpréter la réglementation (9).

1.2 Les Etats-Unis

Aux Etats-Unis, la Food and Drug Administration est la plus ancienne agence de protection des consommateurs. Lorsque Theodore Roosevelt en 1906 a signé l'acte « Pure Food and Drugs », la surveillance des aliments et des médicaments a débuté (10). La FDA est responsable de la protection et de la promotion du développement des produits de santé c'est-à-dire des médicaments humains et vétérinaires, des produits biologiques, des dispositifs médicaux ainsi que de l'alimentation humaine et animale et des cosmétiques. Dans les années 1970, suite au scandale sanitaire du stérilet Dalkon Shield entre autres, la population a demandé le renfort de la surveillance des dispositifs médicaux sur le marché américain. La FDA a donc adopté en 1976 le « Medical device amendments » dans le « Food, Drug and Cosmetic Act ». Et c'est en 1982 que certaines unités organisationnelles de la FDA ont fusionné pour former le Center for Devices and Radiological Health (CDRH) pour réglementer plus particulièrement les dispositifs médicaux. Ce nouvel organisme est responsable de la réglementation des entreprises qui fabriquent, reconditionnent, réétiquettent et/ou importent des dispositifs médicaux vendus aux Etats-Unis (11).

1.3 La Chine

La Chine, par sa forte croissance constitue un des marchés cibles principal pour les entreprises du dispositif médical. En effet, le pays est en pleine émergence et a pour ambition de devenir le 1^{er} marché mondial dans de nombreux domaines dont la santé. Cependant, elle reste « en retard » en matière de réglementation et essaie donc depuis plusieurs années de réformer son système pour proposer à la population un accès à des produits satisfaisants à des exigences élevées en matière de sécurité et de qualité. La gestion règlementaire des dispositifs médicaux est confiée comme sur les autres marchés par des agences rattachées à l'Etat. La CFDA (China Food and Drug Administration), première agence responsable de la réglementation des produits pharmaceutiques, des dispositifs médicaux puis plus tardivement des aliments, a été créée en 1998. La CFDA est l'autorité en charge de la sécurité et de la surveillance de ces produits. Quant à la NMPA (National Medical Products Administration), elle se consacre depuis 2017 uniquement aux contrôles et à la régulation des médicaments, des cosmétiques et des dispositifs médicaux (12).

Depuis seulement une vingtaine d'année, la Chine a réglementé la circulation des dispositifs médicaux par l'ordonnance n°276 (State Council Order 276). Mais jusqu'en 2014, il n'y avait pas beaucoup de tests à effectuer et de documentation à présenter pour obtenir l'homologation d'un dispositif médical sur le territoire chinois. En 2014, le conseil d'Etat a voté le State Council Order 650 puis trois ans plus tard, le State Council Order 680 qui ont pour but de réglementer les processus d'enregistrement et d'approbation des dispositifs médicaux. Ces lois ont définitivement encadré la commercialisation des dispositifs médicaux sur les plans technique et clinique (13). Des décrets ont également été publiés (n°42 et n°44) permettant d'interpréter la loi. En renforçant sans cesse les exigences requises en matière de qualité, de sécurité et d'efficacité des dispositifs médicaux, le gouvernement en Chine ne facilite pas l'accès au marché chinois pour les fabricants du secteur. C'est pour cela qu'une refonte totale de la réglementation a été lancée depuis 2020. Le but étant d'assouplir certaines exigences pour éviter que les fabricants étrangers se détournent de ce marché et permettre aux utilisateurs chinois d'avoir accès à des dispositifs innovants. Cette refonte comprend entre autres l'acceptabilité par la NMPA des données cliniques de vie réelles. La réglementation générale a été également revue et la version en vigueur du règlement « Regulation

for the Supervision and Administration of Medical Devices » (State Council Order n°739) est celle datant du 1^{er} juin 2021 (14). Ce nouveau texte permet d'améliorer la surveillance post-commercialisation et de renforcer les sanctions en cas de non-conformité et par conséquent améliore la sécurité des patients/utilisateurs (15). Ces changements s'alignent plus étroitement avec les exigences américaines et européennes.

Toute cette nouvelle réglementation et les projets d'amendements sont autant d'éléments qui nécessitent une connaissance approfondie des exigences locales et demandent donc aux fabricants de s'entourer de personnes compétentes et spécialisées sur ce marché. Il est primordial d'envisager de travailler avec des agents locaux pour s'implanter sur le marché chinois.

2 La définition du statut du produit

Avant de s'engager dans le processus de développement d'un produit, le fabricant doit s'assurer de son statut réglementaire et plus particulièrement de s'assurer que le produit est bien un dispositif médical. Ce statut dépend de la finalité revendiquée par le fabricant. Pour statuer, il faut se référer aux définitions réglementaires (médicament, dispositif médical, produit cosmétique, complément alimentaire) éditées par les autorités réglementaires des marchés ciblés. Cette étape est indispensable pour identifier ensuite les exigences réglementaires et normatives auxquelles le fabricant devra se conformer.

Le Global Harmonisation Task Force (GHTF) composé de représentants volontaires issus des cinq membres fondateurs (Union Européenne, Etats-Unis, Japon, Canada et Australie) a proposé une définition du dispositif médical globale dans le but d'harmoniser son statut et sa réglementation à travers le monde. Il faut noter qu'aujourd'hui, la plupart des pays (ou groupe de pays) a sa propre réglementation en matière de dispositif médical. Ce groupe de travail a pour objectif de faire converger petit à petit les pratiques réglementaires afin de faciliter le commerce international. En revanche, dans certains pays peu développés où la réglementation de ces produits est quasiment inexistante, le GHTF permet d'encadrer la commercialisation des dispositifs médicaux sur ces marchés.

Selon le GHTF (16), un dispositif médical est :

« Tout instrument, appareil, outil, machine, dispositif, implant, réactif à usage in vitro, logiciel, matériel ou autre article similaire, destiné à être utilisé, seul ou en association chez l'Homme à une ou des fins médicales spécifiques suivantes :

- Diagnostic, prévention, surveillance, traitement ou atténuation d'une maladie
- Diagnostic, surveillance, traitement ou atténuation ou compensation d'une blessure
- Investigation, remplacement, modification, ou support à un processus physiologique
- Soutien ou maintien de la vie
- Contrôle de la conception
- Désinfection de dispositif médical
- Fourniture d'informations par l'examen in vitro de d'échantillons provenant du corps humain

Et qui n'atteint pas l'action primaire à laquelle il est destiné par des moyens pharmacologiques, immunologiques ou métaboliques, dans ou sur le corps humain mais qui peut être assisté par de tels moyens. ».

2.1 En Europe

En Europe, et selon le règlement européen (UE) 2017/745 (4), un dispositif médical est défini comme :

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

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

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

2.2 Aux Etats-Unis

Aux Etats-Unis, la FDA (Food and Drug Administration) a établi sa propre définition sur la base de la définition générale de l'OMS et en y introduisant quelques précisions (17).

Un dispositif médical est défini comme :

« Un instrument, appareil, implant, machine, invention, agent in vitro ou autre article semblable ou apparenté, y compris une partie d'un composant, ou accessoire qui :

- est reconnu dans le Formulaire National ou la Pharmacopée des Etats-Unis, ou tout document se rattachant à ces derniers ; ou
- a été créé afin de diagnostiquer des maladies ou autres ; ou

- est utilisé dans l'atténuation, le traitement ou la prévention de maladies, chez l'Homme ou chez l'animal ; ou
- est destiné à affecter la structure ou toute fonction du corps humain ou animal, mais aucune transformation chimique au sein du corps humain ou animal ainsi qu'aucune transformation du métabolisme."

2.3 En Chine

D'après la réglementation chinoise (18), le dispositif médical est défini comme :

« Tout instrument, appareil, équipement, matériel, réactif de diagnostic in vitro ou tout autre article similaire ou connexe, incluant le logiciel nécessaire à sa bonne application, utilisé directement ou indirectement sur le corps humain. Son utilisation a pour objectif :

- le diagnostic, la prévention, le contrôle, le traitement ou l'atténuation d'une maladie ;
- le diagnostic, le contrôle, le traitement, l'atténuation ou la compensation d'une blessure ou d'un handicap ;
- la recherche, le remplacement ou la modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique ;
- le maintien de la vie ;
- le contrôle de la conception ;
- la fourniture d'informations utilisées dans le cadre d'un traitement médical ou à des fins de diagnostic ».

2.4 Pour conclure

Ces trois définitions sont très proches. En effet, on y retrouve les fondamentaux et dans la plupart des cas, le statut du produit sera le même sur ces trois marchés. On note tout de même quelques différences comme pour les produits destinés aux animaux qui sont inclus dans la définition du dispositif médical uniquement aux Etats-Unis. Il faut savoir qu'en pratique, les agences peuvent avoir leur propre interprétation sur les définitions ou les classifications des dispositifs médicaux. Il faudra donc s'entourer d'agents locaux qui connaissent très bien leur marché afin de s'assurer que le dossier sera accepté tel quel par les autorités.

3 La classification du dispositif

Dès la détermination du statut de son produit, le fabricant devra déterminer sa classe de risque par rapport aux caractéristiques de son dispositif médical et selon les classifications en vigueur sur les marchés cibles.

Globalement et sur les trois marchés ciblés, les dispositifs médicaux sont classés en trois ou quatre classes selon leur niveau de risque. Les règles de classification prennent en compte la durée d'utilisation, la destination du produit mais aussi son caractère invasif et son caractère actif ou non. Cette classification est très importante puisqu'elle conditionne le choix de la procédure d'évaluation du dispositif médical. Le fabricant a un grand intérêt à s'entourer d'un agent local dans ses démarches afin de connaître les pratiques et interprétations des agences locales pour obtenir son autorisation de mise sur le marché.

3.1 En Europe

En Europe, on différencie dans la classe I, les dispositifs réutilisables (classe Ir), les dispositifs qui intègrent une fonction de mesurage (classe Im) ainsi que les dispositifs stériles (classe Is). Les dispositifs médicaux de classe II, quant à eux sont à risque modéré mais nécessitent des contrôles plus importants que les dispositifs de classe I. On distingue en Europe, les dispositifs de classe IIa et de classe IIb. Ces derniers sont des dispositifs implantables à risque modéré. Et enfin, les dispositifs médicaux de classe III sont ceux qui présentent le plus de risque et pour lesquels les études et exigences demandées sont plus importantes (19).

Toutes les règles de classification sont reprises dans le règlement européen (UE) 2017/745 en Annexe VIII où plusieurs spécificités y sont citées pour orienter le fabricant dans cette étape de classification.

3.2 Aux Etats-Unis

Aux Etats-Unis, le fabricant peut s'aider du Federal Food, Drug and Cosmetic Act de 1976 modifié par le Medical Device Amendments, et plus particulièrement de l'article 860 qui classe les dispositifs médicaux selon trois catégories (20). Cette classification dépend de l'utilisation et du mode d'utilisation du dispositif mais aussi du risque que représente le dispositif :

- Classe I : dispositifs à faible risque qui ne nécessitent pas de prise de précautions particulières. De simples contrôles généraux seront nécessaires.
- Classe II : dispositifs pour lesquels les seuls contrôles généraux ne suffisent pas pour assurer une réelle sécurité et efficacité. Ils requièrent des contrôles spéciaux.
- Classe III : dispositifs qui présentent un risque potentiellement élevé de causer des blessures ou de provoquer des maladies.

Il revient au fabricant de classer son dispositif mais la FDA se réserve le droit de lui attribuer une autre classe. C'est ensuite que la FDA pourra déterminer la procédure appropriée pour la mise sur le marché. Il convient qu'un dispositif médical qui ne nécessite pas de soumission avant sa mise sur le marché, soit bien classé afin que celui-ci se conforme aux contrôles réglementaires qui lui incombent.

3.3 En Chine

En Chine, la NMPA classe les dispositifs médicaux en fonction de leur risque potentiel en trois classes (I, II et III). Comme pour l'Europe, les dispositifs de classe I sont ceux associés au risque le plus faible et les dispositifs de classe III sont ceux associés au risque le plus élevé (21).

- La classe I comprend tous les dispositifs médicaux dont l'efficacité et la sécurité peuvent être assurées par la mise en place d'une gestion continue.
- La classe II comprend tous les dispositifs qui nécessitent un contrôle supplémentaire afin d'assurer leur efficacité et leur sécurité.
- La classe III comprend les dispositifs qui présentent les risques les plus élevés et qui nécessitent des mesures spécifiques pour le contrôle et la gestion de ces derniers.

La NMPA a publié un catalogue de classification des dispositifs médicaux dans la Circulaire n°127, entrée en vigueur en 2017. Il se peut que certains dispositifs médicaux ne soient pas classés dans ce catalogue. Dans ce cas, une procédure de consultation par le biais de la NMPA est possible mais le processus peut être très long (environ 6 mois). Une fois encore, le fabricant doit s'entourer d'agents locaux pour bien définir et classer son dispositif pour éviter tout risque de refus de la demande par les autorités.

Il faut toutefois noter que la Chine est plus exigeante dans l'attribution de la classe de risque. En effet, un produit de classe I en Europe n'est pas forcément de classe I en Chine et sera plutôt « surclassé » en classe II ou III.

4 Les exigences réglementaires et normatives

4.1 La réglementation européenne

Actuellement en Europe, il existe deux réglementations : le règlement (UE) 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux, et le règlement (UE) 2017/746 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*. Dans ce travail, seul le règlement régissant les dispositifs médicaux dans l'Union Européenne sera traité (règlement (UE) 2017/745 du parlement européen et du conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) n° 178/2002 et le règlement (CE) n° 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE).

Dans le but de commercialiser son dispositif médical, le fabricant doit prouver la conformité de son dispositif aux exigences des réglementations en vigueur (règlement (UE) 2017/745). Dans ce cadre, il existe un système de normalisation qui permet de proposer des solutions aux fabricants pour répondre aux exigences générales en matière de sécurité et de performances (EGSP) énoncées dans la réglementation. Ces normes s'appliquent au système de gestion de la qualité, à la gestion des risques, au système de surveillance après commercialisation, aux investigations cliniques, aux différentes étapes de conception et de développement d'un dispositif médical. Si le fabricant revendique une ou plusieurs de ces normes, et si elles sont reconnues par les autorités, alors il bénéficie de la présomption de conformité.

Afin de certifier son système qualité, le fabricant peut suivre la norme ISO 13485:2016 « Dispositifs médicaux – Systèmes de management de la qualité – Exigences à des fins réglementaires ». Elle énonce les exigences relatives au système de management de la qualité lorsqu'un fabricant veut démontrer sa capacité à fournir des dispositifs médicaux. Quant aux investigations cliniques, elles peuvent être conduites selon les dispositions établies dans la norme internationale ISO 14155:2020 régissant les bonnes pratiques d'investigations cliniques menées sur des dispositifs médicaux. Par contre, dans ce domaine des études cliniques, les autorités de santé de chaque pays peuvent exiger des dispositions supplémentaires concernant la réalisation des études cliniques sur leur territoire. En France c'est le cas de l'ANSM qui a, par exemple publié en octobre 2022 des recommandations et

un guide de rédaction pour les demandes d'investigations cliniques sur le territoire français.

Ces normes ont un caractère volontaire pour les fabricants. Cependant, le règlement (UE) 2017/745 et plus particulièrement l'article 8 consacré à l'application des normes harmonisées énonce que les dispositifs conformes à ces normes sont présumés conformes aux exigences du règlement. Ceci signifie que les fabricants ont grand intérêt à suivre ces normes lorsqu'elles existent afin d'être exemptés de prouver le respect des exigences réglementaires dans le domaine de la norme revendiquée. En revanche, dans les domaines où il n'existe pas de normes harmonisées, les spécifications communes à respecter pour garantir la conformité du dispositif sont définies par la Commission Européenne.

4.2 La réglementation aux Etats Unis

Aux Etats-Unis, la FDA émet des dispositions réglementaires pour régir les dispositifs médicaux dans la Federal Food Drug & Cosmetic Act. Les règles sont proposées pour commentaires publics et ensuite publiées dans le Code of Federal Regulations (CFR). Ce code est divisé en 50 titres. La plupart des réglementations de la FDA au sujet des dispositifs médicaux se trouvent dans le titre 21 CFR, parties 800 à 1299. Ce code couvre les aspects de conception, fabrication, évaluation clinique, étiquetage et surveillance post-commercialisation entre autres.

L'article 514 du FD&C Act permet à la FDA de reconnaître les normes élaborées par des organisations internationales et à les utiliser pour satisfaire les exigences nécessaires à la commercialisation des dispositifs médicaux sur le territoire américain. La FDA encourage les fabricants à utiliser les normes reconnues par la FDA dans leur demande 510 (k). Ceci permet une approche moins contraignante à l'examen des dispositifs médicaux. Un guide explique comment utiliser les normes et décrit la documentation nécessaire à soumettre aux autorités pour appuyer leur preuve de conformité à ces normes (The appropriate Use of Voluntary Consensus Standards in Premarket Submissions for Medical Devices).

4.3 La réglementation en Chine

En 2021, le Conseil d'Etat chinois a publié une mise à jour du Règlement sur la surveillance et l'administration des dispositifs médicaux, il s'agit de l'ordonnance

n°739 « Regulation for Medical Device Administration and Supervision » (22). Cette mise à jour porte principalement sur quatre aspects. Premièrement, l'innovation est encouragée par cette nouvelle ordonnance. Les produits innovants n'auront plus besoin de fournir l'approbation du pays d'origine pour prétendre à l'obtention de la licence en Chine. Deuxièmement, le gouvernement accentue le contrôle tout au long du cycle de vie du dispositif en mettant en place le rapport périodique annuel d'évaluation des risques (PRER) et un système de surveillance des événements indésirables. Troisièmement, les exigences cliniques ont été revues sur la justification de la balance bénéfice/risque. L'évaluation de la sécurité et de l'efficacité du produit peut être basée sur des données expérimentales ou sur la littérature et des données cliniques sur un dispositif équivalent. Cette évaluation clinique devra être continue, tout au long du cycle de vie du dispositif. Quatrièmement, le gouvernement chinois a augmenté les sanctions vis-à-vis des dispositifs médicaux non approuvés.

En Chine, il existe un organisme spécialisé dans l'élaboration et la promulgation de normes nationales, il s'agit de l'Administration de normalisation de Chine. Cette administration représente la Chine au sein de l'Organisation Internationale de normalisation (ISO) entre autres. Selon l'ordonnance n°739, un dispositif médical doit répondre aux normes nationales obligatoires spécifiques aux dispositifs médicaux si elles existent, ou de respecter les normes industrielles obligatoires. Les normes de l'industrie ne sont juridiquement pas contraignantes mais recommandées par les autorités réglementaires. En revanche, il est important de noter que certains textes de lois font référence à des normes dites « volontaires » qui les rendent par conséquent obligatoires.

5 La conception du dispositif médical

Un dispositif médical doit être conçu de manière à répondre aux exigences du domaine dans lequel le dispositif doit être utilisé, mais certaines étapes générales du cycle de vie de la conception du dispositif médical sont suivies dans tous les domaines. Le processus de développement d'un dispositif médical est décrit dans la norme ISO 13485:2016 et la 21 CFR Part 820 relatives au système de management de la qualité.

Le développement d'un dispositif médical se réalise en plusieurs étapes qui comprennent le concept initial, la conception, les tests, la vérification et la validation de la conception puis la fabrication.

Cinq grandes étapes sont généralement identifiées pour décrire le procédé de conception/développement d'un dispositif médical jusqu'à sa commercialisation (23).

1. L'initiation : il s'agit de la phase 1 de mise au point du dispositif, d'une analyse des possibilités et des risques. On identifie l'environnement concurrentiel et réglementaire. On interroge les besoins utilisateurs. Et on identifie les différentes normes applicables et spécifiques au dispositif.
2. La phase 2 correspond à l'étape de faisabilité du projet et la formulation des prototypes et concepts.
3. La phase 3 est la phase de la conception comprenant la validation et la vérification pour répondre aux exigences fixées en matière de sécurité, de performances et de réglementation. A cette étape, on réalise des essais sur les prototypes. C'est à ce moment-là qu'on alimente la gestion des risques, par des échecs potentiels ou des défaillances liées aux utilisateurs. Ce plan de gestion des risques doit être mené selon la norme ISO 14971:2019 (+Amendement A11/2021).

La vérification de la conception consiste à se demander pour chaque exigence listée si toutes les analyses, tests et essais ont été réalisés pour satisfaire un niveau suffisant de garantie de la sécurité et des performances du dispositif.

Puis la validation de la conception permet de s'assurer que le dispositif répond correctement aux besoins des utilisateurs et aux utilisations prévues.

4. La phase 4 correspond à la validation finale avant le lancement de la procédure d'évaluation de la conformité du dispositif auprès de l'autorité compétente. Généralement, il est conseillé de réaliser trois essais pilotes afin de collecter les données critiques, réaliser les « worst case » pour alimenter

les rapports de qualification dans les pires conditions. Sur la base de toutes les données recueillies, le fabricant va pouvoir identifier les attributs essentiels de son produit et déterminer les contrôles à mettre en place lors de la production à échelle industrielle. A ce moment-là, le fabricant peut rassembler toute la documentation technique, pour préparer l'examen de l'autorité compétente.

5. La phase 5, dernière étape comprend le lancement du dispositif et son suivi post-commercialisation.

Le dossier de conception est alimenté tout au long du cycle de conception et développement du dispositif médical c'est-à-dire de l'idée jusqu'à sa destruction. Ce dossier est construit sur les exigences relatives auxquelles le dispositif doit se conformer. Il répertorie les échecs et défaillances du dispositif et les solutions apportées pour y remédier et améliorer la sécurité et les performances de ce même dispositif. Il fait partie intégrante de la documentation technique qui sera évaluée par les autorités compétentes lors du processus d'évaluation de la conformité du dispositif.

Apporter la preuve de la conformité d'un dispositif médical est un processus long et coûteux. La conception et le développement d'un dispositif médical requière des exigences en matière de documentation. La mise en œuvre d'un système de gestion de la qualité dès l'étape d'initiation permet de maîtriser chaque étape du développement. Ce système permet de mettre en place les contrôles nécessaires à chaque étape et de prouver la maîtrise de processus de développement du dispositif notamment par la validation des procédés spéciaux.

6 Le système de management de la qualité

La qualité, la sécurité et les performances du dispositif médical doivent être contrôlées lors de toutes les phases de conception et développement du dispositif mais également lors de sa distribution et ce, tout au long de son cycle de vie. Ces contrôles systématiques sont intégrés dans ce qu'on appelle un Système de Gestion de la Qualité (ou Système de Management de la Qualité) qui, comme vu précédemment est évalué par les autorités compétentes en parallèle de la documentation technique spécifique au dispositif. Il s'agit de mettre en place un système de gestion des activités liées à une entreprise pour atteindre un objectif défini. Pour les fabricants de DM, il s'agit de prouver que l'entreprise assure la sécurité des dispositifs médicaux qu'elle commercialise.

Pour mettre en place un système de management de la qualité tel que décrit dans la norme ISO 13485:2016 « Dispositifs médicaux – Systèmes de management de la qualité – Exigences à des fins réglementaires », d'autres normes et documents officiels vont s'avérer nécessaires pour la mise en œuvre complète de ce système. On retrouve dans cette norme ISO 13485:2016, cinq principaux chapitres qui sont :

- Système de gestion de la qualité (approche processus, exigences générales, documentation ...)
- Responsabilité de la direction (politique qualité ...)
- Gestion des ressources (humaines, environnement de travail ...)
- Réalisation du produit (processus client ...)
- Mesure, analyse et amélioration (contrôle, non-conformités, audits, CAPA ...)

Chaque pays a ses exigences propres en matière de SMQ mais ils se basent en majorité sur la norme ISO 13485:2016 ou la réglementation FDA. Le fabricant peut donc mettre en place un système de gestion de la qualité unique et conforme à la norme ISO, ce qui lui assurera d'être à priori reconnu partout dans le monde. Le véritable défi pour les fabricants est de savoir quand mettre en place de SMQ, car ceci diffère en fonction des pays et des dispositifs.

6.1 En Europe

Le système de management de la qualité doit être mis en place par le fabricant, maîtrisé et mis à jour tout au long du cycle de vie des dispositifs médicaux

commercialisés. Ce système peut faire l'objet d'inspection par les autorités de santé comme par exemple pour les dispositifs médicaux de classe I en France, l'ANSM peut inspecter le système qualité d'un fabricant français de dispositifs médicaux. Pour les autres classes en Europe, les organismes notifiés peuvent auditer le fabricant et certifier son système de management de la qualité. Ce SMQ comprend également l'évaluation clinique ainsi que le suivi clinique après commercialisation. Ces deux points sont évalués lors de la procédure d'évaluation du dispositif médical et font partie intégrante de la preuve de la conformité aux EGSP. Ils seront développés dans la troisième partie de ce travail.

La certification ISO 13485:2016 peut être délivrée par les organismes notifiés en Europe dès lors que le système de gestion de la qualité mis en place par le fabricant répond à toutes les exigences de la norme. Cette certification apporte un avantage considérable au fabricant car elle est gage de qualité au sein de toute l'Union Européenne et est également reconnue à l'international. Elle permet de donner confiance aux utilisateurs, à ses clients et à ses partenaires. Elle permet également de garantir aux autorités compétentes un cadre opérationnel solide. Cette certification peut également être reconnue dans d'autres pays et peut permettre d'obtenir des homologations d'export dans d'autres zones géographiques sans passer par des processus d'inspections, pouvant être très longs.

6.2 Aux Etats-Unis

Aux Etats-Unis, le système de suivi qualité (QSR) doit être mis à place par les fabricants quel que soit la classe du dispositif médical (24). Ce système doit être mis en œuvre de la conception à la livraison des dispositifs médicaux comprenant donc la fabrication, l'emballage, l'étiquetage, le stockage et le transport. La FDA réalise des inspections des installations afin de s'assurer de la conformité avec la réglementation des bonnes pratiques de fabrication. Le QSR identifie les éléments essentiels que doit incarner un système qualité sans décrire les moyens qui sont laissés libre de choix aux fabricants. Une preuve de conformité QSR est demandée pour toute procédure 510 (k) pour un dispositif médical de classe III.

Les Etats-Unis, ont intégré le programme appelé MDSAP (Medical Device Single Audit Program) incluant l'Australie, le Brésil, le Canada et le Japon et dont la finalité est de mutualiser l'évaluation des systèmes de management de la qualité des fabricants de dispositifs médicaux à l'échelle internationale. Dans le cadre de ce

programme, les fabricants seront audités sur la conformité du système de management de la qualité aux exigences des cinq réglementations des pays membres. Cela signifie que lors d'un audit MDSAP, le rapport d'audit sera transmis aux cinq autorités réglementaires et sera reconnu par ces dernières. Soit cet audit se substituera à l'audit de l'autorité compétente (FDA par exemple) soit dans certains cas précis, il sera pris en compte en tant que substitut mais devra être complété par un audit spécifique conduit par l'autorité locale.

6.3 En Chine

Dès l'entrée en vigueur de la nouvelle réglementation en 2021, la NMPA a annoncé de nouveaux principes d'inspections aléatoires sur les dispositifs médicaux commercialisés en Chine. Ces nouveaux principes sont énoncés dans le Guide d'inspection pour le SMQ publié en 2020.

Deux types d'audits sont requis pour commercialiser son dispositif médical en Chine. Premièrement, l'audit unique du système de gestion de la qualité (QMS) que les fabricants locaux et étrangers doivent effectuer. Les fabricants étrangers sont tenus de désigner un représentant local en Chine pour coopérer avec l'agence dans ces inspections. Deuxièmement, un audit GMP pour une licence de fabrication pour les fabricants locaux.

Le guide d'inspection pour le SMQ spécifie les exigences de ce système impliquées dans l'ensemble du cycle de vie du dispositif médical. On y retrouve les éléments suivants :

- Ressources humaines
- Environnement de travail
- Gestion documentaire et des enregistrements
- Conception et développement
- Approvisionnement
- Production
- Contrôle de la qualité

Tous les ans, le représentant local désigné par le fabricant étranger doit soumettre un rapport d'auto-inspection à l'autorité de santé locale. Ce rapport reprend entre autres, le nombre de dispositifs médicaux importés, les changements majeurs dans la fabrication survenus au cours de l'année, la balance bénéfice/risque, le suivi post-commercialisation, les cas de matériovigilance et les revues de direction.

7 Les procédures d'évaluation de la conformité

Les procédures d'évaluation de la conformité sont bien différentes d'une zone géographique à l'autre et dépendent entre autres de la classe de risque du dispositif médical. Il faut souligner que quel que soit le marché, plus le dispositif médical appartient à une classe de risque élevé, plus les procédures sont contraignantes. Etant donné les différences notables sur les procédures existantes sur ces trois marchés, nous allons les détailler par zones en commençant par l'Europe puis les Etats-Unis et enfin la Chine.

7.1 En Europe

Avant toute commercialisation du dispositif médical, le fabricant doit évaluer la conformité de son produit conformément aux procédures définies dans les Annexes IX et XI du règlement (UE) 2017/745. Les procédures d'évaluation de la conformité en vue d'obtenir le marquage CE varient en fonction de la classification du dispositif médical. Ces procédures intègrent tout d'abord un contrôle de la documentation technique ainsi que la revue du système de management de la qualité (SMQ) du fabricant.

7.1.1 La documentation technique

Dans le règlement européen (UE) 2017/745, l'Annexe II est dédiée à la documentation technique que doit établir le fabricant (25). Les éléments clés à fournir sont les suivants :

- Description et spécifications du dispositif
- Informations devant être fournies par le fabricant : étiquettes, notice ...
- Informations sur la conception et la fabrication
- Exigences générales en matière de sécurité et de performances (démontrant la conformité aux exigences décrites en Annexe I du règlement (UE) 2017/745)
- Analyse bénéfice/risque et gestion des risques
- Vérification et validation du produit : données précliniques et cliniques

7.1.2 Le système de Management de la Qualité

La réglementation européenne prévoit des procédures d'évaluation différentes en fonction du niveau d'exigence relatif au Système de Management de la Qualité. Le fabricant doit établir et mettre en œuvre un SMQ le plus pertinent par rapport à la classe de risque du (ou des) dispositif(s) médical(aux) qu'il commercialise. La stratégie de mise en place de ce SMQ va conditionner le choix de la procédure d'évaluation choisie par le fabricant pour l'évaluation de la conformité de son (ou ses) produit(s). Ce système de management de la qualité repose sur un ensemble de procédures qui incombent à tout ou partie du personnel de l'entreprise, selon les thèmes des procédures décrites.

7.1.3 Les différentes procédures d'évaluation de la conformité

La procédure d'évaluation de la conformité d'un dispositif médical de classe I relève de la seule responsabilité du fabricant, étant donné le faible degré de vulnérabilité associé à cette classe de dispositif. Ce processus d'auto-certification s'applique aux dispositifs médicaux de classe I non stériles et n'ayant pas de fonction de mesurage.

Quant aux dispositifs médicaux de classe IIa, IIb et III, le degré d'intervention d'un organisme notifié est proportionnel à la classe de risque du dispositif. Dans le processus de commercialisation de son dispositif médical, le fabricant choisit un Organisme Notifié pour réaliser l'évaluation de la conformité de son produit aux exigences applicables. L'Organisme Notifié vérifie premièrement la recevabilité du dossier puis il évalue la documentation technique (DT) nécessaire prouvant la sécurité et les performances du produit et réalise l'audit du système de management de la qualité. Des réponses peuvent être attendues du fabricant si des non-conformités ont été révélées lors de l'audit. Un rapport d'audit final est ensuite édité ainsi qu'un rapport d'évaluation de la documentation technique. Et enfin, l'ON certifie conforme le dispositif médical pour une durée maximale de 5 ans. A ce titre, le fabricant peut établir la déclaration de conformité de son produit et y apposer le marquage de conformité CE. L'évaluation de la conformité des dispositifs médicaux est réalisée par les Organismes Notifiés qui sont présents sur le territoire européen et pour lequel le fabricant a la possibilité de choisir son ON à condition que le dispositif médical entre dans le champ de compétence de cet organisme.

En revanche, les autorités de santé de chaque pays européen sont responsables de la surveillance de ces dispositifs médicaux sur son territoire. En France, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des autres produits de santé (ANSM) a en charge la surveillance des dispositifs médicaux commercialisés ainsi que le contrôle des Organismes Notifiés français (exemple : le GMED).

7.2 Aux Etats-Unis

Aux Etats-Unis, toute entreprise étrangère qui souhaite commercialiser un dispositif médical doit faire appel à un agent local implanté sur le territoire américain. Cet agent fera l'intermédiaire officiel entre le fabricant et les autorités. Il répondra aux questions des autorités et aidera la FDA à planifier les inspections.

7.2.1 Le système de management de la qualité

La FDA exige des fabricants de dispositif médical quel que soit sa classe, de mettre en œuvre un système qualité. Ce système doit s'étendre de la conception à la livraison des dispositifs en comprenant la fabrication, l'emballage, l'étiquetage et le stockage. La FDA s'assure que toute la chaîne est en conformité avec la réglementation des bonnes pratiques de fabrication et réalise des inspections des installations. Pour préparer au mieux ces inspections, des guides sont disponibles auprès de la FDA et accessibles à tous les fabricants. La FDA a identifié les éléments essentiels que l'on doit retrouver dans un système qualité mais ne décrit pas les moyens pour les mettre en œuvre. Globalement, le 21 CFR est déjà aligné à la norme ISO 13485:2016 sauf pour les exigences de gestion des risques qui ne concernent actuellement que l'analyse de risques dans le cadre de la validation de la conception dans le Code Federal contrairement à la norme qui l'applique sur tous les aspects du système qualité. En 2022, la FDA a proposé de modifier les exigences actuelles afin de s'aligner totalement à la norme ISO 13485:2016.

7.2.2 Les procédures d'évaluation de la conformité

Selon la classe du dispositif médical, les contrôles et approbations requis sont différents. En effet, pour les dispositifs de classe I, seuls les contrôles généraux sont obligatoires (sauf si exemption). Ces contrôles sont des exigences réglementaires en vertu des articles 501,502,510,516,518,519 et 520 de la FD&C Act. Pour les

dispositifs de classe II, en plus de ces contrôles généraux, des contrôles spéciaux sont à respecter. Il s'agit dans ce cas de mettre en place une surveillance post-commercialisation, d'avoir un registre de patients et de répondre à des exigences particulières sur l'étiquetage. Quant aux dispositifs médicaux de classe III, une approbation préalable à la mise sur le marché est obligatoire.

En fonction du statut du dispositif médical et de sa classe, les procédures de soumission à l'enregistrement sont différentes. Il en existe deux principales qui sont :

➔ La Premarket notification – 510 (k) (26)

Cette procédure est obligatoire pour tout dispositif entrant sur le territoire américain pour la première fois sauf exceptions de certains dispositifs de classe I et II. Cette procédure se base sur la notion d'équivalence avec un « predicate ». On parle alors d'équivalence substantielle. Le terme d'équivalence s'entend pour un dispositif qui a la même utilisation que le dispositif existant et avec les mêmes caractéristiques technologiques ou des caractéristiques différentes qui ne relèvent pas de la sécurité et de l'efficacité du dispositif.

Le fabricant doit prouver que son produit est sûr et efficace en prouvant son équivalence avec un autre dispositif appelé « predicate device » qui est déjà autorisé aux Etats-Unis.

Cette procédure se décline en trois autres procédures dites 510 (k) :

- ❖ la procédure traditionnelle qui est applicable pour un dispositif similaire à un dispositif déjà sur le marché ;
- ❖ la procédure spéciale utilisée pour un dispositif ayant subi une modification sur un dispositif ayant déjà obtenu un 510 (k) ;
- ❖ la procédure abrégée applicable uniquement pour les dispositifs standards reconnus par la FDA.

Les exigences relatives à cette procédure sont listées dans la partie E du 21 CFR – Partie 807.

➔ La Premarket approval – PMA

A la différence de la procédure précédente, celle-ci se base sur des données scientifiques et rationnelles sur le dispositif évalué et non uniquement sur une comparaison avec d'autres dispositifs. Elle s'applique uniquement pour les dispositifs de classe III et aux dispositifs complexes et novateurs. Il s'agit d'un processus

d'examen scientifique et réglementaire de la FDA qui vise à évaluer l'innocuité et l'efficacité des dispositifs éligibles à cette procédure. Cette procédure est décrite dans le 21 CFR – Partie 814.

Lors de cette procédure, il est important de fournir un maximum de preuve par des données scientifiques et cliniques de la sécurité et de l'efficacité du dispositif au risque de se voir refuser l'approbation de la FDA. Il sera essentiel de fournir des données issues d'études de laboratoire comme la microbiologie, la toxicologie, la biocompatibilité et autres. Les études pour l'évaluation de l'innocuité du dispositif devront être conduites conformément au 21 CFR – Partie 58 relative aux Bonnes Pratiques de Laboratoire pour les études non cliniques. Le fabricant devra également fournir des données issues d'investigations cliniques telles que les protocoles des études menées, les effets indésirables identifiés et les résultats des analyses statistiques de ces investigations.

Il existe également d'autres procédures plus spécifiques à certains dispositifs qui ne seront pas détaillées ici :

- ➔ De novo classification, pour les dispositifs de classe I et II pour lesquels aucun predicate n'existe ;
- ➔ Humanitarian Device Exemption, pour les dispositifs de classe II qui sont destinés à traiter des patients atteints de pathologies ou infections rares ;
- ➔ Investigational Device Exemption. Cette dernière sera détaillée dans la dernière partie de ce travail car elle concerne des dispositifs médicaux pour des études cliniques.

Pour savoir dans quel cas se situer, une base de données de classification des produits est tenue par la FDA et à disposition des fabricants.

7.3 En Chine

En Chine, tous les dispositifs médicaux quel que soit leur classe sont soumis à une procédure d'enregistrement auprès de la NMPA. Les exigences concernant la procédure d'enregistrement des produits de classe I sont assez sommaires. Un enregistrement suffit, sans attendre l'obtention d'une licence. En revanche, pour les dispositifs médicaux de classe II et III, le processus d'évaluation est long (environ 6 mois) et plus coûteux d'autant plus que des tests de la sécurité et de l'efficacité du

dispositif doivent être réalisés dans des centres autorisés par la NMPA sur le sol chinois (sauf exemption).

Pour tout dispositif médical fabriqué en dehors de la Chine, le fabricant devra fournir des échantillons du dispositif ainsi que les documents appropriés prouvant que le produit est approuvé dans le pays d'origine. Seule exception pour certains dispositifs médicaux innovants depuis l'entrée en vigueur de la révision 2021 du Règlement de la supervision et de l'administration des dispositifs médicaux.

La documentation et les données cliniques demandées varient en fonction de la classe de risque.

7.3.1 Les procédures d'évaluation de la conformité

En Chine, tous les dispositifs médicaux sont soumis à une procédure d'enregistrement dont les requis dépendent de la classification du dispositif. En effet, plus le dispositif médical est catégorisé comme à risque, plus les contrôles seront importants. La procédure d'enregistrement est décrite dans le texte « Administrative Measures for the Registration of Medical Devices ».

Les dispositifs médicaux de classe I, qui présentent le moins de risque pour l'être humain, qu'ils soient fabriqués sur le sol chinois ou qu'ils soient importés, doivent faire l'objet d'une procédure de déclaration (record filing) auprès de la NMPA. Il s'agit d'une procédure de déclaration correspondant à la transmission d'une documentation complète comme des rapports d'analyses, des données cliniques et des échantillons d'étiquettes, mais sans évaluation par l'autorité compétente.

Quant aux dispositifs médicaux de classe II et III, la procédure d'enregistrement (product registration) nécessite une évaluation de toute la documentation ainsi que des données cliniques. Certains dispositifs médicaux peuvent être exemptés de fournir certaines données :

- ➔ les dispositifs de classe II qui présentent un risque plus élevé seront soumis à des contrôles plus stricts que ceux requis pour les dispositifs de classe I. Si ce sont des dispositifs importés, ils feront l'objet d'une procédure d'enregistrement auprès de la NMPA ;
- ➔ les dispositifs de classe III dont les dispositifs médicaux implantables font partis seront très contrôlés et nécessiteront une documentation très détaillée.

Pour les dispositifs importés, les fabricants devront fournir des données d'essais cliniques détaillées lors de la procédure d'enregistrement.

En parallèle, depuis quelques années, le Conseil d'Etat a mis en place deux procédures accélérées pour l'approbation des dispositifs médicaux. La première est destinée aux dispositifs qui répondent à des urgences de santé publique et la deuxième est destinée aux dispositifs innovants dont un brevet d'innovation a été déposé en Chine.

7.3.2 La documentation technique

Quel que soit la classe du dispositif médical, une documentation complète doit être présentée à l'autorité compétente. Cette documentation comporte entre autres, les éléments suivants (*liste non exhaustive*) :

- Spécificités techniques du dispositif
- Rapport du développement du dispositif
- Rapport d'analyse de risques
- Analyses et résultats de tests
- Données de l'évaluation clinique
- Rapport sur le système de gestion de la qualité
- Echantillon du manuel d'utilisation et des étiquettes

Certains documents nécessiteront une procédure de légalisation et/ou notariation avant présentation aux autorités chinoises. Tous les documents devront être fournis en langue originale et en langue chinoise.

7.3.3 Le certificat d'enregistrement

Le certificat d'enregistrement est délivré pour cinq ans (au lieu de quatre ans auparavant). Lors du renouvellement de ce certificat, le fabricant devra déposer sa demande au moins six mois avant l'expiration du précédent certificat. Toutefois, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit garantir en permanence la qualité de ces produits et leur conformité aux exigences applicables. Pour ce faire, des rapports d'auto-inspections doivent être soumis chaque année aux autorités compétentes et le suivi post-commercialisation doit être continu tout au long du cycle de vie du produit.

CHAPITRE II

LA BIOCOMPATIBILITE

L'Organisation Internationale de Normalisation définit la biocompatibilité comme « la capacité d'un dispositif médical ou d'un matériau à produire une réponse hôte appropriée dans une application spécifique » (27). La biocompatibilité est un sujet majeur dans la conception d'un dispositif médical. L'évaluation de la biocompatibilité d'un dispositif médical permet de garantir la sécurité des produits pour les patients et pour les utilisateurs. Cette évaluation est régie par la série de normes internationales ISO 10993 « Evaluation biologique des dispositifs médicaux ». Ces normes sont des lignes directrices pour soutenir les fabricants dans leur approche d'évaluation biologique de leur dispositif médical. Ce sont des référentiels qui évoluent en tenant compte des avancées scientifiques et techniques sur ce sujet, d'où l'importance de réaliser une veille réglementaire active. Les trois réglementations étudiées dans ce travail font référence à cette série de normes ISO 10993.

1 Le processus de gestion des risques

La conception, la fabrication et la mise sur le marché d'un dispositif médical doivent répondre à des exigences strictes de gestion des risques. Dans ce cadre de réduction des risques, il est essentiel pour le fabricant d'évaluer biologiquement son dispositif médical afin d'identifier les dangers, d'estimer les risques et d'en déterminer leur acceptabilité vis-à-vis des bénéfices apportés. Le fabricant de dispositif médical doit donc établir sa stratégie selon une série de tests donnés par la norme ISO 10993-1:2018. L'évaluation biologique d'un dispositif médical doit s'inscrire dans un processus de gestion des risques conformément à la norme ISO 14971:2019 (+Amendement A11/2021). L'objectif de ce processus est d'estimer et évaluer les risques, de surveiller l'efficacité du contrôle mis en place et de démontrer que tous les dangers biologiques ont été pris en compte et que les risques afférents ont été évalués et sont contrôlés. Au travers de cette évaluation, le fabricant devra justifier ses choix sur la configuration du dispositif médical (forme ...) ainsi que les matériaux de construction utilisés qualitativement et éventuellement quantitativement, mais aussi sur les caractéristiques physiques et chimiques des différents matériaux, sur l'historique d'usage clinique et de toute donnée toxicologique ou de sécurité biologique concernant le matériau, les produits de dégradation et les métabolites.

Dans l'analyse de risques, il faudra suivre les étapes suivantes :

- Identifier les dangers biologiques : additifs, auxiliaires de fabrication, relargables potentiels ...
- Evaluer l'exposition
- Estimer le risque
- Contrôler le risque
- Estimer le risque résiduel
- Evaluer la balance bénéfique/risque résiduel puis le risque global du dispositif vis-à-vis du bénéfice
- Editer le rapport d'évaluation biologique
- Soumettre ce rapport dans la documentation technique du dispositif pour l'évaluation auprès des autorités

2 Les principes généraux de l'évaluation biologique

2.1 Les définitions

2.1.1 La biocompatibilité

La biocompatibilité est définie comme étant l'aptitude d'un dispositif à remplir une fonction donnée sans avoir d'effets indésirables dans l'environnement biologique dans lequel il est utilisé (28). Cette biocompatibilité dépend de la finalité de la fonction du dispositif médical c'est-à-dire s'il est destiné à entrer en contact avec un environnement biologique ou non. Un dispositif médical doit être biocompatible qu'il soit en contact avec le corps du patient ou même avec le corps de l'utilisateur (chirurgien par exemple).

2.1.2 Un biomatériau

Un biomatériau est un matériau conçu pour interagir avec les systèmes biologiques, qu'il participe à la constitution d'un dispositif à visée diagnostique ou à celle d'un substitut de tissu ou d'organe ou encore à celle d'un dispositif d'assistance fonctionnelle.

2.2 Le contexte réglementaire

Avant toute mise sur le marché d'un dispositif médical, les fabricants doivent fournir aux autorités la vérification et la validation des données de biocompatibilité de leurs produits. Pour cela, il est conseillé tout d'abord de suivre les normes et références concernant l'évaluation biologique.

2.2.1 A l'international

La série de normes ISO 10993 relative à l'évaluation biologique des dispositifs médicaux constitue le référentiel en vigueur pour l'évaluation biologique des dispositifs médicaux et la biocompatibilité des matériaux. Cette série de norme se décline en plusieurs chapitres présentés dans le tableau 1.

Tableau 1 :Chapitres de la norme ISO 10993

Références	Titres
ISO 10993-1:2018	Evaluations et essais au sein d'un processus de gestion des risques
ISO 10993-2:2006	Exigences relatives à la protection des animaux
ISO 10993-3:2014	Essais concernant la génotoxicité, la cancérogénicité et la toxicité sur la reproduction
ISO 10993-4:2017	Choix des essais pour les interactions avec le sang
ISO 10993-5:2009	Essais concernant la cytotoxicité <i>in vitro</i>
ISO 10993-6:2016	Essais concernant les effets locaux après implantation
ISO 10993-7:2008	Résidus de stérilisation à l'oxyde d'éthylène
ISO 10993-8:2000	Sélection et qualification des matériaux de référence utilisés pour les essais biologiques
ISO 10993-9:2019	Cadre pour l'identification et la quantification des produits potentiels de dégradation
ISO 10993-10:2021	Essais de sensibilisation cutanée
ISO 10993-11:2017	Essais de toxicité systémique
ISO 10993-12:2021	Préparation des échantillons et matériaux de référence
ISO 10993-13:2010	Identification et quantification de produits de dégradation de dispositifs médicaux à base de polymères
ISO 10993-14:2001	Identification et quantification des produits de dégradation des céramiques
ISO 10993-15:2019	Identification et quantification des produits de dégradation issus des métaux et alliages
ISO 10993-16:2017	Conception des études toxicocinétiques des produits de dégradation et des substances relargables
ISO 10993-17:2002	Etablissement des limites admissibles des substances relargables
ISO 10993-18:2020	Caractérisation chimique des matériaux des dispositifs médicaux au sein d'un processus de gestion du risque
ISO/TS 10993-19:2020	Caractérisations physicochimique, morphologie et topographique des matériaux
ISO/TS 10993-20:2006	Principes et méthodes relatifs aux essais d'immunotoxicologie des dispositifs médicaux
ISO 10993-21:2021	Essais de sensibilisation cutanée
ISO/TR 10993-22:2017	Lignes directrices sur les nanomatériaux
ISO 10993-23:2021	Essais d'irritation

Lorsque des normes spécifiques existent pour le type de dispositif médical étudié, il est recommandé de les suivre et de choisir celles qui ont le niveau

d'exigence le plus élevé. Par exemple, la norme ISO 11979-5 :2020 « Implants ophtalmiques – Lentilles intraoculaires – Partie 5 : Biocompatibilité » est spécifique aux implants ophtalmiques et sa partie 5 traite uniquement de la biocompatibilité de ces dispositifs médicaux. Il sera donc plus intéressant pour un fabricant d'implant ophtalmique de s'appuyer sur cette norme plus spécifique à son domaine. Si aucune norme n'existe ou que le fabricant n'a pas décidé de la revendiquer, alors il devra justifier l'équivalence de la méthode utilisée avec celle décrite dans la/les normes existantes. La biocompatibilité est une discipline en pleine évolution et les exigences associées ne cessent de s'affiner. Il est donc primordial de veiller aux évolutions réglementaires et normatives dans ce domaine.

2.2.2 En Europe

Sur le marché européen, la norme ISO 10993-1:2018 a été harmonisée (EN ISO 10993-1:2020). D'autres normes ISO sont reconnues par l'Europe pour l'évaluation biologique des dispositifs comme la norme ISO/TS 21726:2019 « Biological evaluation of medical devices – Application of the threshold of toxicological concern (TTC) for assessing biocompatibility of medical device constituents ». La Pharmacopée européenne peut aussi constituer une aide pour les fabricants avec par exemple le test pyrogène (Ph.Eur 2.6.8) dans la conduite de leur essai de sécurité biologique de leurs dispositifs. La Commission Européenne a, quant à elle édité des réglementations qui apportent chacune d'entre elles des éléments supplémentaires pour la conduite de l'évaluation biologique des dispositifs. On retrouve par exemple le règlement (CE) n°1907/2006* concernant l'enregistrement, l'évaluation, l'autorisation et les restrictions des substances chimiques (REACH), qui peut être applicable aux fabricants européens de dispositifs médicaux utilisant des substances chimiques dans leur procédé de fabrication par exemple.

*Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council of 18 December 2006 concerning the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH), establishing a European Chemicals Agency, amending Directive 1999/45/EC and repealing Council Regulation (EEC) No 793/93 and Commission Regulation (EC) No 1488/94 as well as Council Directive 76/769/EEC and Commission Directives 91/155/EEC, 93/67/EEC, 93/105/EC and 2000/21/EC.

2.2.3 Aux Etats-Unis

La FDA reconnaît la série de normes internationales ISO 10993 pour les dispositifs médicaux soumis à une autorisation de mise sur le marché. Elle a élaboré

un guide pour clarifier l'utilisation de cette série de normes dans l'évaluation biologique des dispositifs médicaux (Biocompatibility Guidance relative à l'utilisation de la norme ISO 10993-1) (29). Le CDRH (Center of Device and Radiological Health) encourage fortement les fabricants de dispositifs médicaux à utiliser les normes reconnues par la FDA dans leur demande de mise sur le marché de leurs produits car la conformité à des normes pertinentes réduit à la fois le fardeau réglementaire et favorise la qualité des dispositifs.

Dans ce cadre, la FDA a mis en place le programme pilote ASCA (Accreditation Scheme for Conformity Assessment) en 2020 (30). Ce programme est un système d'accréditation volontaire qui capitalise sur le rôle de plus en plus important que jouent les normes dans la science et la pratique réglementaire. Ce programme est destiné à aider la FDA à garantir un accès à la population à des dispositifs médicaux sûrs, efficaces et de qualité. Pour recevoir une accréditation ASCA, les laboratoires d'essai doivent respecter les exigences de la norme ISO/IEC 17025:2017 « Laboratoires d'essais et d'étalonnage ». Cette norme permet aux laboratoires de démontrer qu'ils ont les compétences pour générer des résultats valides. Il est recommandé par la FDA de passer par des laboratoires d'essais accrédités ASCA notamment pour les essais de biocompatibilité. En effet, ces laboratoires accrédités effectuent les essais selon les méthodes décrites dans le guide « Biocompatibility Testing of Medical Devices – Standards Specific Information for the Accreditation Scheme for Conformity Assessment (ASCA) Pilot Program » qui reprend et reconnaît une partie de la série de normes ISO 10993.

2.2.4 En Chine

L'agence chinoise a reconnu la norme ISO 10993-1:2009 sous le code GB/T16886-1-2011 qui la retranscrit et traduit dans son entièreté. La dernière révision de la norme ISO 10993-1 de 2018 n'a pas encore été retranscrite en Chine. Les tests de biocompatibilité, lorsqu'ils sont requis pour une soumission auprès de la NMPA, peuvent être effectués en dehors du sol chinois tant qu'ils sont conformes aux normes GB/T 16886 et à la série des normes ISO 10993. Si les tests sont réalisés à l'étranger, le fabricant doit apporter la preuve que les tests ont été réalisés par des laboratoires ayant la qualification BPL (Bonnes Pratiques de Laboratoire). Cependant, la NMPA exige fréquemment des tests plus larges que les autorités européennes ou américaine, y compris pour les tests de toxicité subchronique par

exemple. Il faudra se rapprocher des agents locaux pour déterminer si les essais de biocompatibilité réalisés sont suffisants pour répondre aux exigences de la NMPA.

3 L'évaluation biologique d'un dispositif médical

L'évaluation biologique d'un dispositif permet de garantir la sécurité des produits qui circulent sur le marché vis-à-vis du patient et de l'utilisateur. Lorsqu'un matériau est destiné à interagir avec un tissu pour permettre au dispositif de remplir sa fonction, l'évaluation biologique doit être prise en compte. Cette évaluation est fondée sur la caractérisation chimique puis les essais biologiques *in vitro* et *in vivo* (31).

L'évaluation biologique est un processus complexe. Afin de disposer des données complètes pour étayer la biocompatibilité du dispositif médical, un plan d'évaluation biologique (Biological Evaluation Plan) est nécessaire. Après rédaction de ce plan, les essais identifiés seront réalisés puis le rapport d'évaluation de la biocompatibilité (Biological Evaluation Report) viendra conclure à cette évaluation biologique (32).

Les réglementations en vigueur et la norme ISO 10993-1:2018 précise que tout le processus de l'évaluation biologique qui englobe la rédaction du BEP, la réalisation des tests et l'analyse des résultats ainsi que la rédaction du BER ; doit être effectué par des personnes expérimentées et compétentes. Seuls des experts pourront déterminer si les informations disponibles sont suffisantes pour prouver la sécurité biologique du dispositif médical.

3.1 Le plan d'évaluation biologique

Le BEP reflète la stratégie décidée par le fabricant entouré des experts sur la conduite de l'évaluation biologique sur son dispositif médical. La première étape dans le BEP est de déterminer si le dispositif est en contact avec le corps du patient. Si c'est le cas, que ce soit en contact direct ou indirect, le dispositif devra être soumis à l'évaluation biologique afin de déterminer s'il satisfait à la biocompatibilité ou non. En revanche, si le dispositif n'est pas en contact avec le corps du patient, il est réputé satisfaisant à la biocompatibilité.

Ensuite, il convient de catégoriser le dispositif dans une des catégories et sous-catégories proposées dans la norme ISO 10993-1:2018. Les dispositifs sont divisés en trois classes qui sont : les dispositifs de surface, les dispositifs de communication externe et les dispositifs implantables. Chacune de ces classes sont subdivisées en fonction de la surface de contact avec le corps, que ce soit les muqueuses, le sang ou les os. Il est important aussi de déterminer la durée de

contact du dispositif avec le corps humain. Selon la norme ISO 10993-1:2018, il y a là aussi trois catégories en fonction de la durée de contact :

- Les dispositifs à contact limité, c'est-à-dire dont la durée de contact est d'environ 24H*,
- Les dispositifs à contact prolongé, c'est-à-dire entre 24h et 30 jours
- Les dispositifs permanents, c'est-à-dire dont la durée de contact est supérieure à 30 jours

*Selon la norme ISO 10993-1:2018, il y a aussi des dispositifs médicaux de contact très courts, qui seront exemptés d'essai de biocompatibilité.

Enfin, il faudra identifier les potentiels risques biologiques. Ces risques biologiques sont liés à deux facteurs :

1) Les matières premières

Elles peuvent provoquer des effets indésirables lorsqu'elles sont en contact avec un environnement biologique. Les caractéristiques de ces matières peuvent aussi influencer la réaction biologique de celles-ci (porosité, géométrie ...).

2) Les procédés de fabrication

Il faut connaître tout le processus de fabrication du dispositif médical étudié afin de réaliser l'évaluation biologique sur le produit final, conditionné et prêt pour être mis sur le marché. Il est important de connaître, si applicable, le procédé de stérilisation. En effet, il existe plusieurs techniques de stérilisation et celle utilisée pour le dispositif médical étudié doit être déterminée et connue afin d'évaluer également les risques toxicologiques pouvant provenir de cette technique. Par exemple, la stérilisation chimique par l'oxyde d'éthylène peut laisser des résidus cancérogènes qu'il faut pouvoir identifier (ISO 10993-7:2008).

Pour conduire l'évaluation biologique du dispositif médical, le fabricant entouré des experts a deux possibilités :

- a) Dans le cas où le dispositif étudié est similaire à un dispositif existant déjà sur le marché, le fabricant peut utiliser les données existantes de ce dispositif « équivalent » uniquement s'il dispose de la documentation technique du dispositif « équivalent ». S'il y a des différences entre les deux dispositifs, il convient de faire une analyse des écarts et de réaliser les essais d'évaluation biologique sur les écarts identifiés.
- b) Dans l'autre cas, le fabricant décide de réaliser une évaluation biologique complète; par exemple s'il s'agit d'un dispositif médical de classe III pour lequel la réglementation exige d'avoir ses propres données.

L'évaluation biologique consiste dans un premier temps à faire un état des lieux des connaissances des matériaux du dispositif, des données de la littérature existantes et du procédé de fabrication du dispositif. Premièrement, il faudra sélectionner des matériaux lors de la phase de conception du dispositif afin de réduire le risque biologique résiduel du dispositif médical. Il est important de sélectionner des matières premières de grade médical (grade USP VI). Ensuite, il faudra détailler le procédé de fabrication des matériaux choisis afin d'analyser les résidus de procédé ainsi que les contaminants potentiels. Puis, il est essentiel de réaliser une recherche dans la littérature scientifique de toutes les données toxicologiques disponibles sur les matériaux afin d'estimer dans un premier temps les risques biologiques et de faire un point sur les éventuels essais à réaliser pour évaluer les risques encore inconnus. Enfin, comme expliqué l'évaluation biologique est valable à un temps donné, pour un dispositif donné et un procédé de fabrication établi. C'est pourquoi, il est essentiel de connaître l'environnement de production de son produit pour identifier les éventuels polluants du début de la production à la stérilisation. Ceci permettra de lister les adjuvants de fabrication, les produits chimiques utilisés sur les pièces lors de la fabrication et les produits présents dans l'environnement de production. Le conditionnement est important à analyser aussi car il peut relarguer des substances qui peuvent entrer en contact avec le dispositif.

3.2 La caractérisation chimique

La caractérisation chimique d'un dispositif médical est l'élément fondamental énoncé dans les normes ISO 10993-1 et ISO 14971 notamment pour l'évaluation des risques biologiques (33).

L'étendue de la caractérisation physique et/ou chimique requise dépend des informations récoltées sur la formulation du matériau, les données toxicologiques et de sécurité non cliniques et cliniques, ainsi que de la nature et de la durée du contact corporel avec le dispositif médical. Au minimum, la caractérisation porte sur les produits chimiques constitutifs du dispositif médical et sur d'éventuels auxiliaires de procédé résiduels ou additifs utilisés dans sa fabrication. Sur la base des exigences de l'ISO 10993-18:2020, l'identification et la quantification des constituants d'un dispositif médical permettent d'étudier la toxicité intrinsèque du dispositif, sachant que l'un des constituants d'un matériau, des auxiliaires technologiques, des emballages primaires et des procédés de stérilisation utilisés dans la fabrication d'un dispositif médical sont potentiellement biodisponibles. Pour estimer le risque que cela se produise, il est nécessaire d'obtenir des informations démontrant dans quelle mesure ces ingrédients chimiques sont disponibles lors de l'utilisation prévue. Grâce à la caractérisation chimique, les dangers biologiques qui pourraient découler de l'utilisation du matériau ou du procédé de fabrication peuvent être identifiés.

En se basant sur l'analyse des données collectées, les experts toxicologues pourront calculer les limites admissibles pour les polluants et les relargables et déterminer les limites acceptables par rapport au risque biologique (34).

Sur la base de ces considérations et de l'examen des données disponibles, il sera possible de conclure que ces essais de caractérisation chimique suffisent à documenter la biocompatibilité du dispositif étudié. Si ce n'est pas le cas, les experts recommanderont de réaliser des essais complémentaires (tests *in vitro* voire *in vivo*).

3.3 La réalisation des essais *in vitro* et *in vivo*

L'évaluation biologique peut nécessiter la réalisation d'une série de tests et d'études *in vitro* ou *in vivo*. Chaque dispositif médical étant différent, les essais à réaliser le seront également. Les paramètres biologiques à tester sont déterminés en fonction de l'utilisation prévue du dispositif, de la fréquence d'utilisation, de la durée d'exposition et de la population visée par ce dispositif.

En général, les tests comprennent : la cytotoxicité ; la toxicité aiguë, subchronique et chronique ; l'irritation ; la sensibilisation ; l'hémocompatibilité et l'implantation ; la génotoxicité, la cancérogénicité et la toxicité sur la reproduction.

Dans une conduite plus éthique (ISO 10993-2:2006), on essaiera un maximum d'éviter les essais *in vivo* sur des modèles animaux si des données

pertinentes sont déjà disponibles dans la littérature ou si les données peuvent être recueillies par des modèles *in-vitro*. Evidemment que cette stratégie n'exclue pas les essais *in vivo* mais incite les fabricants à avoir une approche plus pragmatique. On peut noter que la norme ISO 10993-1:2018 prévoit de pouvoir supprimer certains tests pour des dispositifs médicaux entrants en contact avec la peau intacte, comme aux Etats-Unis, disposition apparue lors d'une révision récente du guide de la biocompatibilité édité par la FDA.

Il convient d'établir une chronologie dans les tests réalisés (35). On parle alors des essais primaires puis des essais secondaires. Seuls les dispositifs médicaux ayant eu des résultats satisfaisants lors des essais primaires, seront soumis aux essais secondaires. Ceci a une importance financière car les tests secondaires sont plus longs et plus coûteux mais aussi un but éthique, pour diminuer le nombre d'animaux sacrifiés lors de ces essais.

3.3.1 Les essais primaires

a) Les essais de toxicité systémique

La norme ISO 10993-11:2017 traite des méthodes d'évaluation des réactions systémiques potentielles défavorables causées par les matériaux qui composent les dispositifs médicaux. Il s'agit d'évaluer les impacts sur le comportement, la santé mentale ou encore les organes vitaux que sont les reins, le foie, le cœur et le cerveau. Aucun protocole n'est détaillé dans cette norme mais plusieurs méthodes sont citées. La norme classe les effets indésirables pouvant survenir comme des effets aigus, subaigus, subchroniques et chroniques.

Afin d'évaluer la capacité des composés chimiques d'un dispositif médical à provoquer de la fièvre, la FDA recommande de réaliser le test pyrogène qui est un test *in vivo*, réalisé sur les lapins. Contrairement à l'Europe qui souhaite interdire ce test *in vivo* pour privilégier le test de réactif LAL qui permet de détecter les endotoxines bactériennes.

b) Les essais de cytotoxicité

Ils sont encadrés par la norme ISO 10993-5:2009. Ces tests permettent d'évaluer la réponse biologique des cellules cultivées par incubation en contact avec

le dispositif. Les essais de cytotoxicité sont réalisés *in vitro* pour détecter la cytolyse, l'inhibition de la croissance cellulaire et d'autres effets toxiques qui se produisent lorsque le dispositif médical entre en contact avec le corps humain, et les tissus. Ces essais constituent un élément obligatoire avant l'application clinique du dispositif médical. Ils sont un moyen rapide, sensible et peu coûteux de déterminer si un matériau contient des substances extractibles biologiquement toxiques. Si les résultats sont positifs, ceci indique que des substances extractibles sont présentes dans le matériau et pourraient avoir une importance clinique. Il faudra dans ce cas approfondir les analyses pour déterminer si le matériau en question peut être utilisé ou non, en tant que composant du dispositif médical.

c) Les essais de génotoxicité, de cancérogénicité et de toxicité sur la reproduction

Ces tests sont encadrés par la norme ISO 10993-3:2014. Ces tests sont réalisés *in vitro*. Les essais de génotoxicité sont menés pour évaluer les risques de mutations génétiques et toute modification de gènes et de l'ADN induites par des dispositifs et leurs produits de dégradation. Les essais de cancérogénicité sont réalisés, quant à eux pour évaluer le potentiel d'un dispositif médical à provoquer une réaction de croissance anormale de cellules malignes. Ces tests seront envisagés surtout pour les dispositifs permanents. Quant aux essais de toxicité sur la reproduction, ils sont conduits pour évaluer les effets néfastes susceptibles d'apparaître pendant une grossesse, après la naissance d'un enfant, ou dans la descendance.

d) Les essais d'hémocompatibilité

Ces essais consistent à évaluer les effets des matériaux dans la formation de caillots sanguins par exemple, ou de tout autre réaction des cellules sanguines en mettant en contact les matériaux avec du sang. Les fabricants peuvent s'appuyer sur la norme ISO 10993-4:2017 pour réaliser leurs essais.

3.3.2 Les essais secondaires

a) Les essais d'irritation

Les essais d'irritation étaient présentés dans la norme ISO 10993-11:2017 jusqu'à la parution d'une norme spécifique pour ces tests en 2021, la norme ISO 10993-23:2021. Cette nouvelle norme propose une alternative à la réalisation d'essais *in vivo*, entre autres pour l'évaluation de l'irritation d'un dispositif médical qui était réalisée par le biais d'essais sur le lapin. Aujourd'hui les fabricants peuvent réaliser cette évaluation via des modèles d'épidermes humains, donc *in vitro*. Dans l'Union Européenne, cette nouvelle norme vaut comme l'état de l'art dans le domaine des dispositifs médicaux. En revanche, la FDA n'a pas encore reconnu cette norme et ne reconnaît donc pas encore ce modèle d'épidermes humains pour la réalisation des tests d'irritation (36).

b) Les essais de sensibilisation

Les essais de sensibilisation sont réalisés *in vivo*, sur des animaux. Ces tests permettent d'évaluer la toxicité cutanée lors d'un contact avec le dispositif médical. La norme ISO 10993-10:2021 évalue les dangers liés au contact avec des produits chimiques éventuellement libérés par des dispositifs médicaux et pouvant provoquer une sensibilisation cutanée. Ces tests de sensibilisation sur cobaye sont utiles pour éliminer la possibilité que les patients soient exposés à des produits chimiques sensibilisants. De nombreux efforts sont faits pour développer des alternatives *in vitro* aux modèles de sensibilisation sur cobaye mais jusqu'à présent aucun substitut approprié n'a été identifié.

c) Les essais d'implantation

La norme ISO 10993-6:2016 présente les considérations générales à prendre en compte lors de la réalisation de ces essais. Ces essais d'implantation permettent d'analyser la toxicité locale du dispositif lors de son implantation. Ils sont réalisés uniquement pour les dispositifs implantables pour lesquels aucune donnée ou des données insuffisantes seraient disponibles dans la littérature. Ces essais sont réalisés sur des animaux qui sont ensuite sacrifiés. En effet, après l'implantation, les sites d'implantation sont analysés quelques semaines ou mois plus tard afin d'évaluer les effets locaux autour du site d'implantation.

3.4 Le rapport d'évaluation biologique

A l'issue des essais, le fabricant entouré des experts va rédiger un rapport d'évaluation biologique. Ce rapport reprend toutes les informations disponibles sur le dispositif médical étudié : les matériaux, le processus de fabrication, les indications et la population ciblée, les résultats des tests de caractérisation physique et chimique ainsi que les données obtenues pendant la surveillance post-commercialisation. Les résultats des essais biologiques mis en œuvre, ainsi que l'analyse du rapport bénéfice/risque seront présentés. L'analyse globale des résultats permettra de finaliser le dossier de gestion des risques. Le fabricant entouré des experts pourra conclure à la sécurité biologique du dispositif et soumettre ce rapport lors de sa demande de mise sur le marché aux autorités et/ou aux organismes notifiés. Les résultats de cette évaluation ne seront valables que pour le dispositif fabriqué dans les conditions établies et à un moment donné. A chaque changement effectué sur le dispositif médical, le fabricant devra évaluer l'impact sur l'évaluation biologique et la nécessité ou non de réévaluer le dispositif.

Ce BER (Biological Evaluation Report) est un résumé complet des données recueillies pour démontrer l'acceptation des risques toxicologiques et biologiques d'un dispositif médical vis-à-vis du corps humain. Il pourra être présenté comme suit :

Première partie : *Lister les normes et références*

Les normes et références utilisées lors de l'évaluation biologique d'un dispositif médical doivent être listées dans le rapport. Les autorités de santé et/ou les organismes notifiés doivent pouvoir retrouver les références qui ont aidé le fabricant à réaliser son évaluation biologique. De plus, si le fabricant revendique une norme ISO, il bénéficiera de la présomption de conformité. En revanche, si le fabricant n'a pas utilisé les normes, il devra justifier l'équivalence de son approche avec celle de la norme applicable.

Deuxième partie : *Reprendre les informations générales sur le dispositif médical*

Le fabricant devra lister les composants de son dispositif médical, l'effet biologique attendu et prévu et décrire le processus de fabrication. Les méthodes et les adjuvants et additifs doivent être listés afin d'identifier tous les potentiels produits de dégradation. Enfin, il faudra établir un état de lieu des connaissances en matière de performances cliniques, de durée de vie, de durée de conservation et de conditions de stockage.

Troisième partie : Justifier les choix des tests réalisés

Le fabricant devra reprendre toutes les données recueillies dans la littérature, justifier si nécessaire comment ces données peuvent être utilisées dans l'évaluation biologique de son dispositif. Et ensuite, il faudra justifier le choix des tests réalisés et non réalisés. Pour chacun des tests, le rapport devra décrire la méthode utilisée et la référence/norme appliquée, la compétence du laboratoire où est réalisé l'essai, les conditions de l'essai et les résultats obtenus.

Quatrième partie : Analyser les résultats et conclure

A l'issue des tests effectués, le fabricant pourra évaluer de façon globale les résultats obtenus. Il pourra démontrer que tous les risques identifiés ont été contrôlés et les essais ont conclu à des risques acceptables par rapport au bénéfice pour la santé du patient.

4 Les différences des territoires en pratique

Comme dit précédemment, le fabricant devra s'entourer d'experts afin d'établir sa stratégie de biocompatibilité et de conclure à la sécurité biologique de son dispositif. Ceci est vrai pour tous les territoires dans lesquels souhaitent s'implanter le fabricant. Il est important de noter aussi que même si les essais sont réalisés sur un seul territoire, par exemple en Europe, et que ces essais sont reconnus par les autorités américaines et chinoises, le fabricant devra s'entourer d'agents locaux pour valider l'approche choisie pour l'évaluation biologique. En effet, ces agents connaissent la réglementation locale et les exigences des autorités qui peuvent parfois être peu explicites dans les textes réglementaires. Ce sont ces agents locaux qui pourront définir si les essais réalisés sont suffisants ou si les autorités exigent des tests complémentaires.

On retrouve dans le guide « Use of International Standard ISO 10993, Biological Evaluation of Medical Devices Part 1 : Evaluation and Testing » publié par la FDA, un tableau récapitulant les essais requis par type de dispositif médical, temps de contact et tissu de contact selon l'ISO 10993-1:2009 et la FDA (Annexe A) (29). Globalement, la FDA suggère de réaliser les essais de toxicité aiguë, subchronique et d'implantation pour un ensemble plus large de dispositifs médicaux que ceux identifiés dans la norme ISO 10993-1:2009. Par exemple pour les dispositifs médicaux implantables permanents, en contact avec les tissus et les os, la FDA exige en plus de la norme ISO 10993-1:2009, de réaliser des essais de toxicité chronique et de cancérogénicité.

Par retour d'expérience, on a également pu mettre en évidence que pour les essais de cytotoxicité et génotoxicité, la méthodologie à suivre, requise par les autorités américaine et européenne pouvait être différente par exemple sur la durée de contact ou l'utilisation de certains polluants. Pour ce qui est de la caractérisation chimique (ISO 10993-18:2018), en Europe deux extractions sont demandées alors qu'aux Etats-Unis, il en faudra trois et pour l'utilisation des solvants, deux seront nécessaires en Europe alors que la FDA en exige trois. Ces subtilités sont difficiles à retrouver dans les textes réglementaires et seront mis en évidence par les agents locaux qui ont l'habitude des exigences de leur autorité de santé.

5 Conclusion

Ces dernières années, les textes réglementaires et normatifs ont été revus pour mettre l'accent sur une approche de la biocompatibilité basée sur le risque. Alors que par le passé, la biocompatibilité pouvait être démontrée en exécutant simplement des tests, désormais les fabricants doivent analyser les matériaux utilisés et identifier les risques potentiels quant à leur interaction avec le corps humain. Les tests destinés à évaluer ces risques potentiels doivent être justifiés. L'utilisation d'une approche basée sur les risques demande beaucoup d'investissement en amont mais permet de réduire les tests inutiles en aval. Les fabricants, en comprenant mieux leurs dispositifs, permettent de préserver la santé des patients en assurant la sécurité de leurs dispositifs.

L'évaluation des risques biologiques sera poursuivie tout au long sur cycle de vie du dispositif médical. Elle devra être renouvelée si l'un des événements suivants survient :

- Tout changement dans les matériaux utilisés lors de la fabrication du dispositif ;
- Tout changement dans la composition, la fabrication, l'emballage primaire et/ou la stérilisation du dispositif ;
- Tout changement dans les instructions données par le fabricant comme l'entreposage, la durée et ou les conditions de stockage, le transport ;
- Tout changement dans l'utilisation prévue du dispositif ;
- Tout signe d'effet défavorable possible lors de l'usage du dispositif chez l'Homme.

Cette évaluation sera complétée par les données du suivi post-commercialisation mis en place par le fabricant.

Il est important de noter que le résultat des essais réalisés doit être pris avec prudence puisque le comportement prévu du dispositif médical lors de son utilisation chez l'Homme ne peut pas être affirmé avec certitude. C'est pourquoi, les investigations biologiques doivent être suivies par des observations attentives des réactions engendrées chez l'Homme lors d'éventuels essais cliniques et tout au long du cycle de vie du dispositif. Tout incident (matéριοvigilance, réclamation, non-conformité) ou information (veille biologique, concurrentielle, réglementaire et

normative) relevé à travers la surveillance après-commercialisation peut conduire à une mise à jour du BEP et la réalisation d'essais complémentaires sur des risques non identifiés lors de la conception et du développement du dispositif.

CHAPITRE III

LE DEVELOPPEMENT CLINIQUE D'UN DISPOSITIF MEDICAL

Dans cette partie, nous allons aborder les aspects cliniques liés aux dispositifs médicaux c'est-à-dire autant le développement clinique en amont de la commercialisation du dispositif que le suivi post-commercialisation. En effet, ce sujet semblait important à aborder puisqu'il constitue un des éléments essentiels pour le développement d'un dispositif médical. De plus, l'évaluation clinique est de plus en plus réglementée notamment en Europe avec l'entrée en application du règlement européen (UE) 2017/745 qui relève les exigences cliniques demandées aux fabricants en matière de sécurité et de performances et précise également les exigences à respecter en matière de suivi post-commercialisation.

Ce sujet est donc essentiel à prendre en compte par les fabricants dans le développement de leur dispositif médical pour prouver la conformité en matière de sécurité et de performances de leur dispositif médical. Dans ce cadre, nous allons aborder les différences et similitudes entre les trois marchés choisis sur les trois phases essentielles que sont : l'évaluation préclinique, l'évaluation clinique avant commercialisation et la surveillance post-commercialisation.

La norme ISO 14155:2020 « Investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains – Bonne pratique clinique » traite des investigations cliniques et reprend les Bonnes Pratiques Cliniques telles que décrites dans les guidelines ICH. Cette norme décrit la conduite scientifique d'un essai clinique et l'analyse critique des résultats obtenus. Elle définit tous les acteurs majeurs des investigations cliniques et les rôles et responsabilités de chacun d'entre eux. Elle renforce les droits et la sécurité des patients inclus dans ces essais. Lors de la révision de cette norme ISO 14155, en 2020, le champ d'application s'est élargi aux investigations cliniques post-commercialisation qui font partie du suivi post-commercialisation, notion renforcée depuis l'entrée en vigueur du règlement européen (UE) 2017/745. Cette norme permet aux fabricants d'encadrer leur développement clinique, tant sur la conception, la conduite et le suivi des investigations cliniques que sur le suivi post-commercialisation à mettre en œuvre sur les dispositifs médicaux commercialisés.

PARTIE I : L'évaluation préclinique

L'évaluation préclinique constitue la première phase de recueil d'information sur le dispositif médical, sur son comportement et ses caractéristiques (37). Cette première évaluation est réalisée au moment de la conception du dispositif et permet d'identifier des données de performances et de sécurité clinique sur le dispositif médical fini. Lors de ces essais précliniques, la biocompatibilité du dispositif doit être démontrée avant de pouvoir passer aux essais cliniques sur l'Homme. Cette évaluation s'inscrit dans la gestion des risques et consiste à réaliser des essais *in vitro* sur le dispositif médical étudié. Lorsqu'aucune alternative n'est possible et dans un cadre très réglementé tel que précisé dans la norme ISO 10993-2:2006, des essais *in vivo* sur l'animal peuvent être conduits afin de récolter les données nécessaires avant de passer à l'évaluation clinique chez l'Homme.

Conformément aux exigences réglementaires et normatives, les fabricants doivent s'assurer que les essais seront réalisés par des laboratoires accrédités (par exemple COFRAC ou ISO 17025:2017 en Europe, et ASCA aux Etats-Unis). Les tests réalisés devront être couverts par ces accréditations afin qu'ils soient validés par les autorités de santé.

PARTIE II : L'évaluation clinique avant la commercialisation

Le développement clinique correspond à l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité du dispositif médical en vue de l'obtention de son autorisation de mise sur le marché. Cette étape fait donc partie intégrante du développement du dispositif et est réglementée et encadrée de façon différente en fonction du marché choisi. Ce développement peut s'avérer très coûteux pour le fabricant et le sera d'autant plus en fonction de la classe du dispositif médical. Il semble donc essentiel de définir en amont les marchés ciblés, afin de déterminer les exigences réglementaires de chacun d'entre eux et de mutualiser ce développement clinique dès le départ pour répondre aux exigences réglementaires des autorités de santé.

Le but de l'évaluation clinique pour le fabricant est d'obtenir un niveau de preuve clinique suffisant pour démontrer la conformité aux exigences générales en matière de sécurité et des performances de son dispositif médical. Il est essentiel pour le fabricant de recueillir des données cliniques issues de plusieurs voies différentes afin de démontrer l'efficacité et la sécurité de son dispositif médical.

Quelles que soient les données cliniques recueillies en fin de développement clinique, ce recueil est encadré par un protocole et les conclusions seront rédigées dans un rapport. Ce protocole et ce rapport de l'évaluation clinique font partie intégrante de la documentation technique revue soit par les autorités compétentes soit par les organismes notifiés dans le cadre d'une demande de mise sur le marché d'un dispositif médical. La documentation technique comporte également le plan SAC (Surveillance Après Commercialisation) qui encadre les recueils de toutes les données cliniques recueillies lorsque le dispositif est commercialisé. Dans le cadre du recueil de ces données, le plan d'évaluation clinique peut être mis à jour pour décider de mettre en place une étude clinique post-approbation (marquage CE/ approbation FDA ou NMPA) et donc le rapport sera également mis à jour. L'évaluation clinique est poursuivie tout au long du cycle de vie du produit avec ce qu'on appelle la surveillance après-commercialisation, notion qui sera développée plus loin dans ce travail.

1 Quelques définitions

Le règlement européen (UE) 2017/745 distingue l'évaluation clinique de l'investigation clinique.

1.1 L'évaluation clinique

L'évaluation clinique est définie comme étant « 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 ». En d'autres mots, l'évaluation clinique est une démarche anticipée et permanente c'est-à-dire qu'elle doit se perpétuer sur tout le cycle de vie du produit afin de collecter des informations permettant l'évaluation permanente du rapport bénéfice/risque du dispositif médical lors d'une utilisation normale.

1.2 L'investigation clinique

L'investigation clinique, quant à elle est définie comme « une investigation systématique impliquant un ou plusieurs participants humains destinée à évaluer la sécurité et les performances d'un dispositif ». Il s'agit alors d'essais cliniques réalisés chez l'Homme selon un protocole bien défini et approuvé en amont par les autorités compétentes. Ces études aboutissent à des résultats cliniques qui, couplés aux données cliniques permettront d'évaluer en connaissance de cause si le dispositif est sûr et offre les bénéfices cliniques attendus lors de l'utilisation recommandée par le fabricant.

1.3 Les données cliniques

Les données cliniques ne se limitent pas aux résultats des investigations cliniques. Elles doivent inclure toutes les informations obtenues sur le dispositif lors de l'utilisation de celui-ci dans les conditions d'utilisation préconisées c'est-à-dire tout au long du cycle de vie du produit afin d'affiner en permanence le rapport bénéfice/risque et maintenir la conformité du dispositif. Ceci comprend les données cliniques recueillies dans la littérature et lors d'investigation clinique ou encore lors du suivi post commercialisation. Il est important de préciser que ces données

englobent aussi bien les résultats favorables que défavorables recueillis sur le dispositif médical étudié ou sur des dispositifs prouvés comme équivalents.

Plusieurs possibilités s'offrent au fabricant quant au recueil des données cliniques pour appuyer sa demande d'autorisation de mise sur le marché de son dispositif médical (38).

1.3.1 Les données issues de la littérature.

Pour certaines classes de dispositif, l'analyse de la littérature scientifique peut suffire à prouver la sécurité et la conformité aux exigences réglementaires. Il s'agit de réaliser une évaluation critique des données de la littérature scientifique. Afin de pouvoir exploiter ces données, il faudra prouver l'équivalence du dispositif avec ceux dont les données sont disponibles. Cette évaluation comprend l'analyse de données concernant la sécurité, les performances ainsi que les caractéristiques de conception d'un dispositif médical équivalent au dispositif étudié. Cette analyse peut aussi être basée sur des résultats d'investigations cliniques menées sur ces dits dispositifs équivalents et également sur des données collectées en vie réelle de ces mêmes dispositifs. Cependant, en Europe, par exemple la réglementation contraint le fabricant à disposer de ses propres données cliniques pour tout dispositif médical de classe IIb ou III (sauf exceptions de mise à disposition de la documentation technique d'un dispositif équivalent).

1.3.2 Les données issues des investigations cliniques

La deuxième option est de réaliser des investigations cliniques sur son dispositif médical et de collecter ses propres données. Dans ce cas, il faudra mettre en place des essais cliniques dans les territoires des marchés ciblés et suivre les réglementations de chaque autorité nationale. On note qu'aujourd'hui il est possible de réaliser une étude clinique sur un territoire et d'en extraire ces données pour les présenter aux autorités des autres pays. Il s'agit de la reconnaissance mutuelle. La norme ISO 14155:2020 portant sur l'« Investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains – Bonne pratique clinique » permet d'encadrer la mise en place des investigations cliniques et constitue un guide précieux pour les fabricants de dispositifs médicaux.

1.3.3 Les données cliniques issues du suivi après commercialisation

Tout dispositif médical mis sur le marché doit faire l'objet d'un suivi après-commercialisation afin de collecter des données de vie réelle et permettre au fabricant de réévaluer en permanence le rapport bénéfice/risque de son dispositif médical et d'identifier des potentiels risques, non identifiés lors de son développement. Ces données cliniques sont recueillies à travers un plan de surveillance post-commercialisation soumis aux autorités compétentes ou à l'organisme notifié lors de la procédure d'évaluation de la conformité du dispositif médical. Ce suivi sera repris plus en détail dans la suite de ce travail.

2 Les essais cliniques ou investigations cliniques

La recherche clinique désigne, selon le Code de la Santé Publique en France (Article L1121-1) (39) « toutes recherches menées sur l'Homme sain ou malade ». Il existe deux grands types d'investigations cliniques :

- Les études observationnelles sur des personnes, des données ou du matériel biologique ;
- Les études interventionnelles ou essais cliniques. Elles permettent de fournir une preuve scientifique de l'efficacité et de la sécurité d'un nouveau traitement.

Les essais cliniques sont des expériences menées chez l'Homme avec des objectifs très spécifiques en fonction du dispositif médical étudié. Un essai clinique est un terme large qui englobe la collection prospective et rétrospective de données de santé obtenues sur des patients. Il est aujourd'hui indispensable de penser à la notion d'éthique, de sécurité des patients et de traitement des données de santé. Tous les produits de santé peuvent être étudiés à travers des essais cliniques afin de démontrer leur efficacité et leur sécurité vis-à-vis des patients. Il s'avère que pour les dispositifs médicaux, il peut être plus difficile de les mettre en place de par la diversité des dispositifs existants et de leur complexité de mise en œuvre.

2.1 Les difficultés rencontrées dans le domaine des dispositifs médicaux

Lorsqu'on parle d'essais cliniques, on l'attribue plus facilement aux médicaments car ils font partie intégrante et systématique du schéma de développement d'un médicament. Dans ce domaine, les industries pharmaceutiques visent l'essai clinique randomisé en double aveugle, qui est le type d'essai clinique qui permet de conclure avec le moins de biais possibles sur la supériorité ou non d'un traitement par rapport à un autre.

Or dans le domaine du dispositif médical, cet essai idéal est très compliqué à mettre en œuvre. La principale difficulté est le nombre de patients pouvant entrer dans une étude clinique. Ceci s'explique par le fait qu'il existe une multitude de dispositifs médicaux pour traiter un nombre très important de pathologies. Et donc pour une seule et même pathologie, on retrouve beaucoup moins de patients par exemple que dans le domaine du médicament. La deuxième difficulté se retrouve

dans la réalisation d'essais randomisés. En effet, lors de la mise en place d'une investigation clinique il est préférable pour interpréter au mieux les résultats de réaliser une étude comparative. Or, il est difficile de tirer au sort (randomiser) les patients pour leur affecter tel ou tel traitement. Dans le domaine du dispositif médical, les deux « traitements » comparés peuvent être relativement différents quant à leur mise en œuvre : opératoire ou non et ceux-ci peuvent s'accompagner d'effets post-traitement/post-opératoire différents. Dans ce cadre, il peut s'avérer difficile en terme d'éthique de ne pas laisser le choix du « traitement » aux patients. En enfin, le concept du double insu est également compliqué à mettre en place, notamment lorsqu'il s'agit d'un dispositif médical implantable. En effet, dans ce cas le chirurgien connaît forcément le dispositif puisqu'il doit connaître la technique opératoire associée. Ces trois points amènent donc les fabricants de dispositifs médicaux à mener des essais cliniques un peu différents de ceux connus dans le domaine du médicament.

2.2 La mise en place d'un essai clinique

En fonction de la classe du dispositif médical, le fabricant devra, selon les réglementations en vigueur mettre en place un ou des essai(s) clinique(s) pour collecter des données cliniques propres à son dispositif médical et prouver que ce dernier répond aux exigences en matière de sécurité et de performances. Le choix du type d'études à mettre en place dépend des caractéristiques du dispositif médical. En effet, on imagine facilement qu'une étude portant sur un atèle de poignet n'engendre pas les mêmes effets indésirables potentiels que l'implantation d'une prothèse de hanche par exemple. Par conséquent, il faudra prendre en compte les éventuels effets indésirables, mais également une population cible plus ou moins large, afin de ne réaliser des études à grande échelle que si nécessaire. Il est important de déterminer le nombre de patients nécessaires pour son investigation clinique. Certaines normes spécifiques à une catégorie de dispositif médical établissent une taille d'échantillons idéale pour réaliser ces investigations cliniques (40).

Le choix d'études mises en place qu'elles soient prospectives, rétrospectives, interventionnelles ou non, devra être justifié par une argumentation scientifique et une analyse de risque. Quel que soit le type d'étude sélectionnée, le fabricant devra

réaliser un protocole d'investigation clinique et établir toutes les demandes nécessaires auprès des autorités pour obtenir l'approbation de la mise en place de l'essai. Pour exemple en France, le fabricant devra soumettre des demandes auprès de l'ANSM, des Comités de Protection des Personnes, de la CNIL et d'autres instances comme le CNOM ou les ARS.

A l'issue de ces études, les données cliniques devront être interprétées par des statisticiens et seront analysés dans un rapport clinique qui fera partie intégrante de la documentation technique soumise aux autorités dans le cadre d'une demande d'autorisation de mise sur le marché.

Selon le guide MEDDEV.2.7/1 Rev.4 « Evaluation clinique : guide pour les fabricants et les organismes notifiés » (41), l'évaluation clinique comprend cinq étapes :

1. L'étape 0

La première étape, appelée étape 0 qui correspond à la définition du domaine d'application. On y différencie les dossiers réalisés avant le marquage CE et donc les informations utiles à renseigner, des dossiers réalisés après marquage CE (lors de modification du dispositif par exemple).

2. L'identification des données pertinentes

Cette étape permet au fabricant de trier toutes les données disponibles qu'elles soient issues du dispositif en lui-même, d'un équivalent ainsi que de l'état de l'art et des connaissances. La recherche des données de l'état de l'art est une nouvelle notion que le fabricant doit comprendre par la veille réglementaire des normes applicables, des guides, des alternatives médicales et de la veille concurrentielle.

La quatrième révision du MEDDEV 2.7.1 détaille plus précisément les critères d'équivalence afin de mettre en garde les fabricants sur cette notion qui est souvent critiquée dans les rapports d'évaluation. Il s'agit d'établir l'équivalence d'un dispositif par rapport à un autre sur les caractéristiques techniques, biologiques et cliniques. Ces données permettant de prouver l'équivalence seront à inclure dans la documentation technique. En théorie, l'équivalence peut être prouvée uniquement

avec un dispositif déjà marqué CE, cependant quelques exceptions sont possibles mais tout dispositif choisi doit être justifié et une analyse d'impact sur l'évaluation doit être fournie.

3. L'évaluation des données

L'objectif est d'identifier les données collectées dans chaque étude et d'évaluer la qualité et la pertinence de l'étude.

4. L'analyse des données

Cette analyse doit être globale, basée sur des données quantitatives afin d'évaluer la conformité du dispositif aux exigences générales en matière de sécurité et de performances. A cette étape, le fabricant devra conclure si les données récoltées sont suffisantes ou s'il est nécessaire de lancer d'autres investigations cliniques. Il identifiera également à ce stade les risques résiduels qui devront être suivis lors de la phase de post-commercialisation.

5. La conclusion de l'évaluation clinique

Enfin cette étape conclut l'évaluation clinique par la rédaction du rapport d'évaluation clinique (CER). Le contenu du rapport est détaillé dans le guide MEDDEV.2.7/1 Rev.4, il inclut entre autres les CV et déclaration d'intérêt des évaluateurs qui doivent être en possession d'un diplôme d'études supérieures et 5 ans d'expérience professionnelle ou 10 d'expérience professionnelle (nouvelle notion intégrée dans la révision 4 du MEDDEV 2.7.1). Ce rapport conclura sur les conformités du dispositif médical aux exigences essentielles, à l'acceptabilité du rapport bénéfice/risque et à la pertinence de toutes les données fournies.

2.3 Les différents types d'essais cliniques

En fonction du type de dispositif médical, de sa finalité et du dispositif médical auquel il est comparé, une ou plusieurs études cliniques pourront être nécessaires et le nombre de sujet nécessaire sera différent. C'est lors du plan d'analyse statistique que l'équipe clinique devra définir en amont le nombre d'études et de sujets nécessaires pour prouver la sécurité et l'efficacité du dispositif médical.

Généralement, il convient de démarrer par une étude pilote c'est-à-dire une étude de faisabilité ou une première étude sur l'Homme sur un très petit nombre de patients sélectionnés. Ces études interviennent au début du développement du dispositif médical et peuvent être réalisées sur des prototypes du futur dispositif. Ces études permettent de tester le dispositif sur une petite population et de déterminer s'il est nécessaire de continuer les études cliniques sur des populations plus importantes ou si les données obtenues jusqu'à présent sont suffisantes pour prouver la sécurité et les performances du dispositif.

Il existe ensuite les études dites « pivots » qui sont les études contrôlées dont les données recueillies serviront à la soumission des demandes de mise sur le marché. Ces études permettent de prouver que le dispositif médical étudié répond aux critères d'évaluation fixés en amont dans le protocole de l'étude.

2.4 La rédaction du rapport

Tout au long des essais cliniques et pour conclure sur les données recueillies, les fabricants doivent rédiger un rapport (CER) et établir des conclusions sur les résultats statistiques obtenus.

Tout le protocole d'étude ainsi que les données collectées et le rapport font partie intégrante de la documentation technique qui sera soumise aux autorités lors de la demande de mise sur le marché. Il est important de prendre en considération la norme ISO 14155:2020 qui est reconnue par de nombreuses autorités de santé dans le monde concernant la conduite d'essai clinique. La mise à jour de cette norme en 2020 a mis l'accent sur la notion de conflit d'intérêt lors des essais cliniques et les autorités y accordent une très grande importance. En effet, la preuve de l'intégrité de tous les intervenants dans les essais cliniques confirmera que les résultats obtenus sont fiables et peuvent garantir la sécurité des patients.

3 Les différentes réglementations

Historiquement, les fabricants réalisaient leurs investigations cliniques en Europe. Les fabricants demandaient d'abord un marquage CE qui nécessitait moins de ressources financières et dont les délais d'obtention étaient plus courts avant d'aller sur le marché américain. Cependant, depuis quelques années la tendance s'est inversée et il semble plus avantageux financièrement et en termes de délai de réaliser les études cliniques aux Etats-Unis. Quant à la Chine, il y a quelques années il était indispensable de réaliser les essais cliniques sur le sol chinois pour obtenir des données nécessaires à la soumission d'une demande d'autorisation de mise sur le marché en Chine. Depuis 2020 et la refonte générale de la réglementation en Chine, la tendance est à la reconnaissance mutuelle des données (42). En détaillant les différentes procédures de mise en place d'une étude clinique en Europe, aux Etats-Unis et en Chine, nous mettrons en évidence les avantages et inconvénients de ces trois territoires.

3.1 En Europe

Précédemment, dans la Directive 93/42/CE, des exigences vis à vis de l'évaluation clinique des dispositifs médicaux étaient définies mais c'est en 2017 avec la directive 2007/47 puis en 2021, avec l'entrée en vigueur du règlement (UE) 2017/745 que les exigences se sont renforcées.

Le fabricant doit se mettre en conformité avec le règlement européen (UE) 2017/745 pour tout dispositif médical destiné au marché européen ou déjà commercialisé sur ce marché. Deux possibilités s'offrent à lui pour se conformer à cette nouvelle réglementation, la voie bibliographique ou les investigations cliniques.

La solution la plus économique pour les fabricants reste l'étude bibliographique à condition de collecter les données dans des publications scientifiques relatives à des expérimentations cliniques du dispositif concerné ou équivalent. Pour les dispositifs implantables et les dispositifs de classe III, la collecte des données cliniques issues de la littérature doit être complétée par la mise en place d'investigations cliniques sur le dispositif médical concerné, sauf exceptions :

- le dispositif médical (B) a été conçu en modifiant un DM déjà commercialisé (A) par le même fabricant. Par exemple, un dispositif implantable pour le rachis qui utilise une voie d'abord différente
- l'équivalence avec le dispositif déjà commercialisé (A) est démontrée et doit être approuvée par l'Organisme Notifié
- l'évaluation clinique du dispositif déjà commercialisé (A) suffit à démontrer la conformité du dispositif évalué (B) aux exigences en matière de sécurité et de performances.

Le règlement introduit également la notion d'équivalence pour les dispositifs médicaux implantables. Une équivalence avec un dispositif déjà commercialisé (A) par un autre fabricant peut être valable si un accord a été conclu entre les deux fabricants pour que le fabricant du dispositif médical (B) ait un accès total à la documentation technique du dispositif médical (A), et que l'évaluation clinique du DM (A) ait été effectuée conformément aux exigences du règlement (UE) 2017/745.

La deuxième voie consiste à la mise en place d'investigation clinique soit prospective pour un nouveau dispositif soit rétrospective pour un dispositif déjà commercialisé pour lequel il existe des données de patients déjà « traités » par le dispositif concerné. Ces études rétrospectives peuvent être observationnelles c'est-à-dire une récolte des données existantes. Ces études peuvent être conduites sur d'anciens patients qu'on essaie de recontactés, réexaminés dans ce protocole de recherche afin d'extraire des données supplémentaires sur le dispositif.

En parallèle de ces directives et du règlement européen, la Commission européenne a publié le guide MEDDEV 2.7/1 afin d'aider les fabricants à appréhender les exigences réglementaires européennes et leur permettre de conduire une analyse méthodologique conforme aux requis réglementaires. Ce guide permet aux fabricants de planifier leurs investigations cliniques et d'évaluer toutes les données en leur possession afin de présenter aux autorités les preuves cliniques solides prouvant que leur dispositif médical est efficace, fiable et sécuritaire pour le patient et l'utilisateur dans les conditions d'utilisation prévues. La dernière révision est antérieure à l'entrée en vigueur du règlement européen (UE) 2017/745 mais elle reste tout de même valable notamment dans la description de la méthodologie de l'évaluation clinique et des conduites à tenir pour mettre en place un essai clinique

en Europe. Ce guide rappelle que tous les dispositifs médicaux, quel que soit leur classe doivent avoir un dossier d'évaluation clinique intégré à la documentation technique du dispositif. Le niveau de preuve exigé sera en revanche déterminé en fonction de la classe de risque du dispositif médical.

Le règlement (UE) 2017/745 précise que lorsqu'une investigation clinique doit être mise en place dans plusieurs Etats membres, une demande unique pourra être déposée par le promoteur afin de réduire les délais administratifs.

3.2 Aux Etats-Unis

Pour soumettre son dispositif médical via les procédures PMA et 510 (k), des preuves cliniques sont nécessaires. Le parcours de mise en place d'essais cliniques sur le territoire américain comprend quelques procédures spécifiques par rapport au protocole décrit précédemment.

Premièrement, la FDA offre la possibilité aux fabricants d'organiser une réunion afin de discuter du développement clinique prévu par le fabricant en amont de sa soumission. Il s'agit d'une réunion de pré-soumission appelée Q-Submissions. Cette réunion est proposée pour toutes les classes de dispositifs médicaux. Il s'agit d'une réunion d'échanges sur les choix stratégiques faits par le fabricant, qui peuvent être critiqués et challengés par la FDA. Les commentaires émis par les autorités pourront aider les fabricants à revoir certains aspects de leur développement et éviter un refus d'approbation lors de leur soumission, que ce soit une soumission via la procédure IDE (pour les études cliniques) ou 510(k) et PMA (pour la mise sur le marché).

Deuxièmement, aux Etats-Unis, les études cliniques sur les dispositifs médicaux sont divisées en études sur les dispositifs dits à risque significatif (RS) et en études sur les dispositifs à risque non significatif (NRS). Pour une étude sur un dispositif SR, une demande IDE (Investigational Device Exemption) est requise (43). Les fabricants doivent avoir l'approbation de la FDA ainsi que d'un comité d'examen institutionnel (Institutional Review Boards IRB), l'équivalent d'un comité d'éthique en Europe, avant le démarrage de l'étude. Cette procédure IDE permet d'utiliser un dispositif médical expérimental dans le cadre d'un essai clinique afin de recueillir les données de sécurité et de performances nécessaires pour étayer une demande de

mise sur le marché via une PMA ou un 510(k). Quant aux études sur les dispositifs NRS, seule l'approbation de l'IRB est requise. Par contre, les fabricants doivent tout de même se conformer à certaines exigences de la procédure IDE de manière plus allégée, c'est-à-dire à minima, l'étiquetage, le consentement éclairé des patients, la surveillance et la tenue des dossiers pendant l'étude (44).

En plus des différents types d'études cités précédemment (faisabilité, pivot), la FDA peut également demander une étude portée sur les utilisateurs. En effet, pour certains dispositifs médicaux entre autres les dispositifs implantables, les patients ne sont pas les utilisateurs. Il convient alors de réaliser un second protocole et une étude en parallèle pour obtenir des informations et données sur les utilisateurs.

3.3 En Chine

3.3.1 La réglementation en vigueur

Selon la classe du dispositif médical étudié, les exigences sur les données cliniques attendues sont différentes (45). Depuis 2018, tous les dispositifs médicaux de classe I et la plupart des dispositifs de classe II ne nécessitent plus d'évaluation clinique. Pour les dispositifs de classe III en revanche, l'exemption de l'évaluation clinique ne sera possible que si les données cliniques existantes sont suffisantes pour prouver la sécurité du dispositif médical. Depuis l'entrée en vigueur de la nouvelle version du Règlement « *Regulation of Supervision and Administration of Medical Devices* » en 2021, certains dispositifs médicaux peuvent être exemptés d'évaluation clinique, s'ils remplissent les conditions suivantes :

- ➔ lorsque le mécanisme d'action, la conception et la production du dispositif sont établis et qu'un dispositif du même type est utilisé depuis des années sur le territoire chinois et n'a présenté aucun événement indésirable depuis sa mise sur le marché ;
- ➔ si la sécurité et l'efficacité du dit dispositif peuvent être prouvées par une évaluation non clinique ;
- ➔ lorsque la sécurité et l'efficacité du dispositif peuvent être démontrées par l'analyse et l'évaluation des données existantes d'un dispositif équivalent.

Toutefois, cette exigence est toujours d'actualité pour les dispositifs médicaux dont le risque potentiel est très élevé. Dans ce cas, le protocole de l'étude envisagée devra

être approuvé en amont par la NMPA. Il est important de signaler que les fabricants auront grand intérêt à s'entourer d'agents locaux qui connaissent la réglementation en vigueur et qui pourront les aider dans la réalisation de leurs investigations cliniques.

3.3.2 La reconnaissance des investigations réalisées à l'étranger

En janvier 2018, la NMPA a publié une directive destinée aux dispositifs médicaux pour lesquels des données cliniques recueillies à l'étranger existent. Depuis l'entrée en vigueur de cet amendement, les fabricants peuvent soumettre leurs rapports cliniques établis sur des données recueillies lors d'études menées en dehors du territoire chinois. Il s'agit d'une réelle avancée pour les fabricants et d'un coût financier allégé par rapport à l'ancienne réglementation qui imposait de mener les investigations cliniques sur le territoire chinois si les fabricants souhaitent commercialiser leur dispositif médical en Chine.

Afin que ces données soient acceptées par la NMPA, le fabricant doit s'assurer que ces études sont conformes à certains critères précis et que les études ont été menées selon les bonnes pratiques cliniques chinoises. A présent, les données recueillies lors d'essais bien construits et multicentriques peuvent être acceptées pour l'enregistrement d'un dispositif médical en Chine.

3.3.3 Les investigations cliniques à réaliser sur le territoire chinois

Lorsque des investigations cliniques doivent être réalisées en Chine, la NMPA demande désormais que le dispositif testé soit comparé à un dispositif déjà commercialisé sur le marché chinois pour prouver l'équivalence ou la supériorité en matière d'efficacité et de sécurité. Pour conduire une étude clinique sur les dispositifs médicaux en Chine, il est essentiel de comprendre les exigences locales et connaître l'environnement clinique local permettant de sélectionner les investigateurs appropriés. Il faut également connaître les exigences locales en matière de Bonnes Pratiques Cliniques afin de gérer un haut niveau d'assurance qualité sur ces études. La manière la plus efficace est de se rapprocher d'un partenaire local qui connaît toutes les exigences locales et qui aurait une expérience réussie dans l'exécution d'essais en Chine. Cet agent pourra aider les fabricants dans chacune des étapes suivantes jusqu'à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (46) :

a) Demande d'autorisation de mener une investigation clinique

Avant tout lancement d'une étude clinique, il est nécessaire d'obtenir une autorisation préalable délivrée par le Centre chinois d'Evaluation des Dispositifs Médicaux (CMDE). La demande est réalisée par le fabricant auprès de la NMPA qui elle-même la transmet au CMDE. L'attente de l'autorisation pouvait parfois prendre beaucoup de temps et retarder le début des essais. Afin de réduire ces délais, la NMPA a promulgué une circulaire (n°26) en 2019, stipulant que si le demandeur n'a pas reçu l'avis du CMDE dans les 60 jours ouvrés après la soumission de sa demande, il peut démarrer son essai clinique. On parle d'autorisation implicite.

b) Choix du centre d'investigation

Pour les essais réalisés en Chine en amont de l'approbation du dispositif sur le marché, les études doivent être conduites dans des sites cliniques accrédités par la NMPA et par la NHFPC (National Health and Family Planning Commission). Depuis 2018, une plateforme de sites accrédités a été mise en place par la NMPA. Les sites accrédités sont ceux qui respectent entre autres les BPC qui sont entrées en vigueur en 2016 en Chine. Ces BPC reprennent le concept de l'ISO 14155:2020 en incluant des spécifications locales qui peuvent avoir un impact significatif sur la conduite de ces essais.

c) Obtention des approbations spécifiques

Depuis octobre 2015, l'approbation du HGRAC (Human Genetic Resource Administration of China) est requise pour toutes les études de recherche impliquant la collecte d'échantillons en Chine ou destinés à être exportés en dehors de la Chine. Cette réglementation inclut l'utilisation des données de laboratoire et a donc un impact sur la quasi-totalité des essais cliniques réalisés en Chine.

4 Conclusion

Pour conclure, il est évidemment possible de réaliser une étude clinique dans plusieurs pays différents. Ceci peut avoir l'avantage de réduire les délais puisque le fabricant pourrait inclure plus de sujets en moins de temps et donc obtenir des résultats plus rapidement. Il est donc envisageable pour le fabricant de ne conduire qu'une seule étude en la fractionnant sur différents territoires, en sélectionnant un nombre de patients sur chacun de ces territoires. D'autant plus que les fabricants pourront comparer les résultats entre les différentes populations. Même si la reconnaissance mutuelle des données cliniques est valable en Europe, aux Etats-Unis et en Chine, il sera toujours plus facile d'obtenir son autorisation de mise sur le marché si les études cliniques ou au moins une partie ont été réalisées sur le territoire en question. En revanche, cette démarche peut aussi avoir un coût financier non négligeable pour les petites entreprises car il faudra déposer une demande auprès de chaque autorité locale et donc multiplier les coûts.

PARTIE III : Le suivi post-commercialisation

Dès la mise sur le marché du dispositif médical, le fabricant est tenu de mettre en place une surveillance ainsi qu'un système de matériovigilance afin d'évaluer en continu les risques liés au dispositif et à son utilisation. Ce système de surveillance fait partie intégrante du système de management de la qualité que doit mettre en place tout fabricant de dispositif médical. La norme ISO/TR 20416:2020 « Dispositifs médicaux – Surveillance après mise sur le marché incombant aux fabricants » propose des lignes directrices pour contrôler efficacement la sécurité, les performances et l'utilisation au quotidien d'un dispositif médical.

L'Europe, les Etats-Unis et la Chine s'accordent sur la mise en place de ce suivi. Les différences résident dans les différents rapports à soumettre aux autorités et la fréquence de l'actualisation des données du dispositif. En Europe, le nouveau règlement européen (UE) 2017/745 renforce considérablement les exigences en matière de surveillance post-commercialisation. Tout comme en Europe, un système formel de traçabilité des dispositifs médicaux doit être mis en place et sera soumis aux inspections de la FDA pour tout dispositif circulant sur le territoire américain (47). Cette traçabilité doit être suivie par un système informatique permettant de reporter tout incident néfaste et d'en suivre sa correction. Quant à la Chine, depuis l'entrée en vigueur du Règlement 2021, le détenteur de l'enregistrement doit assurer un suivi post-commercialisation de son produit en surveillant les effets indésirables relevés et en réévaluant le rapport bénéfice/risque en permanence. Tous les acteurs intervenant dans le cycle de vie du produit doivent aider le détenteur de l'enregistrement à collecter ces informations (distributeurs, mandataires, utilisateurs etc.).

Pour reprendre la définition donnée par le nouveau règlement européen (UE) 2017/745, la surveillance après-commercialisation est « l'ensemble des activités réalisées par les fabricants, en collaboration avec d'autres opérateurs économiques, pour établir et tenir à jour une procédure systématique de collecte proactive de données sur leurs dispositifs mis sur le marché, mis à disposition sur le marché ou mis en service de manière à dresser le bilan de leur utilisation, dans le but de repérer toute nécessité d'appliquer immédiatement une mesure préventive ou corrective ». En d'autres termes, il s'agit d'un processus de collecte, d'enregistrement et d'analyse

de manière active et systématique de données pertinentes sur la qualité, les performances et la sécurité du dispositif tout au long de son cycle de vie. Ceci permet au fabricant de définir et d'appliquer si besoin des mesures préventives et/ou correctives et d'en assurer le suivi.

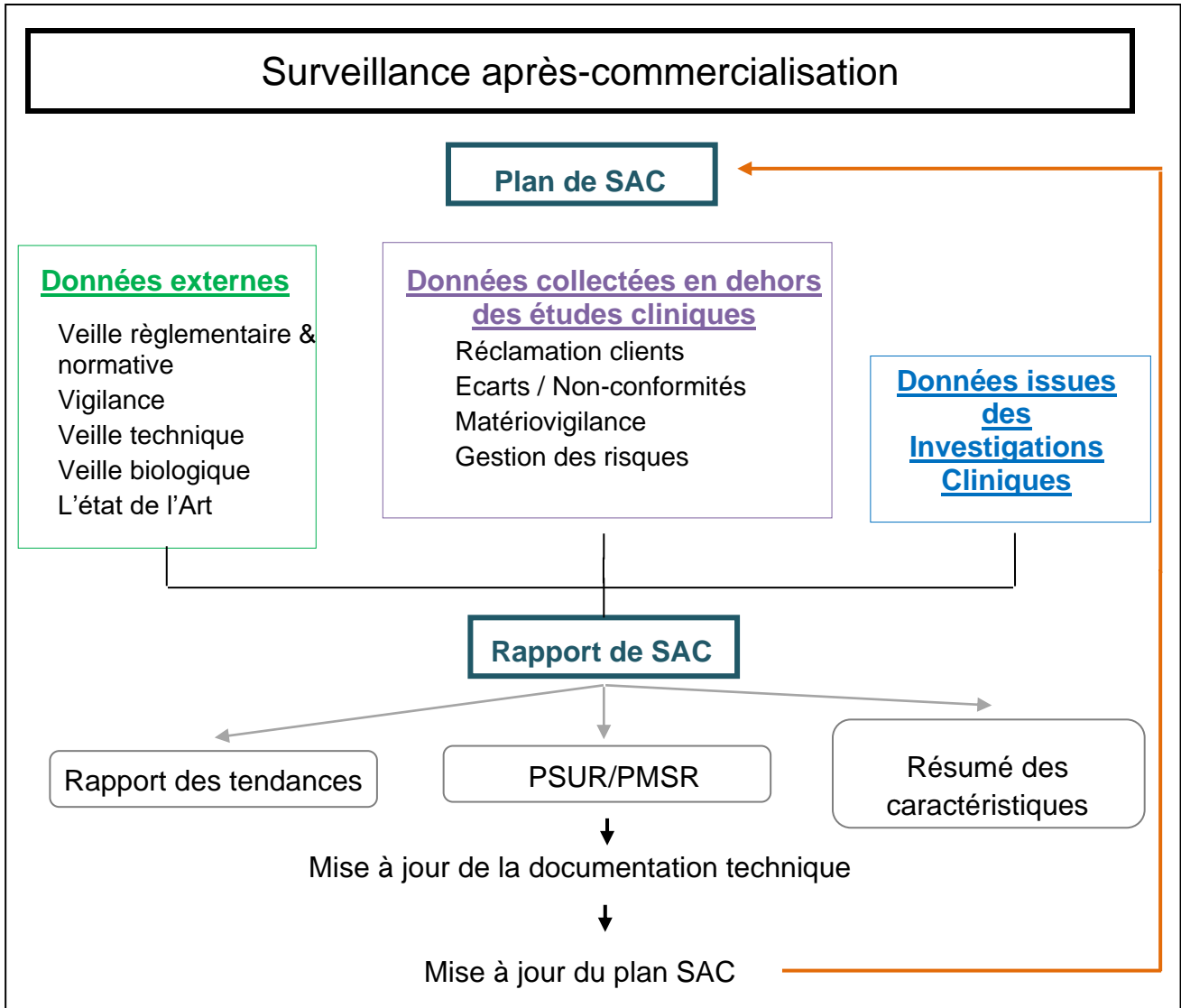


Figure 1 : Processus de surveillance post-commercialisation

La figure 1 présente le processus de veille active que doit mettre en place tout fabricant européen de dispositif médical. Cette collecte d'informations va permettre d'actualiser en permanence et ce, tout au long de la vie du dispositif médical le CER (Clinical Evaluation Report) et de réévaluer le rapport bénéfice/risque du dispositif. A partir de ces données, le fabricant doit rédiger des rapports de tendances, un rapport de sécurité et un résumé des caractéristiques et de performances cliniques du dispositif.

Cette surveillance se met en place en plusieurs étapes décrites ci-dessous.

1 Collecte et réception des données

On distingue les données générales des données spécifiques du dispositif.

1.1 Les données générales

Les données générales sont issues de la vigilance concurrentielle, des différentes veilles et des données actualisées des dispositifs équivalents revendiqués, si c'est le cas. Ces veilles permettent de mettre à jour en permanence la gestion des risques.

1.1.1 La vigilance concurrentielle

Comme son nom l'indique, il s'agit de s'informer sur les dispositifs médicaux concurrents. Le fabricant réalise une surveillance régulière des problématiques rencontrées sur des dispositifs de même type que l'on retrouve sur les sites des autorités compétentes et qui ont fait l'objet de rappel ou de vigilance. Cette veille peut permettre aux fabricants de se poser des questions sur l'utilisation de tel ou tel matériau ou revoir l'étiquetage afin d'éviter tout type d'incident sur son propre dispositif médical.

1.1.2 La veille réglementaire et normative

La veille réglementaire et normative fait partie intégrante du système de management de la qualité et impose aux fabricants de se tenir à jour des dernières réglementations en vigueur afin de se conformer aux exigences des pays dans lequel le dispositif médical est commercialisé.

1.1.3 Les différentes veilles

Les autres veilles comprennent la veille technique, scientifique, biologique et l'état de l'art qui doivent être réalisées régulièrement pour se tenir au courant des dernières innovations et avancées scientifiques.

1.2 Les données propres

Les données spécifiques au dispositif médical étudié sont issues des études cliniques pouvant être réalisées post-marquage CE. Ceci peut être le cas d'études cliniques réalisées sur un territoire étranger afin de soumettre les données collectées aux autorités de ce même pays étranger en vue d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché.

Il s'agit également de toutes les données en phase de production et post-production :

- Les réclamations clients et l'écoute active (retours positifs ou négatifs des patients et/ou utilisateurs) ;
- Les non-conformités qu'elles soient repérées en amont de la libération, ce qui peut souligner des dérives dans la production ou qu'elles soient repérées par l'utilisateur ;
- Les cas de matériovigilance qui sont remontés par les patients et/ou les utilisateurs et/ou les autorités compétentes. La matériovigilance comprend les incidents, les incidents graves, les événements indésirables, les événements indésirables graves, les effets indésirables et les effets indésirables graves.

Le fabricant doit récolter en continu les données de ses dispositifs médicaux commercialisés, lui permettant de piloter en temps réel les activités commerciales qui peuvent conduire à la mise en place d'actions. Pour cela, il est conseillé d'utiliser une sorte de tableau de bord à renseigner régulièrement afin de lister les différentes informations reçues (matériovigilance, réclamations etc.) et d'assurer le suivi des actions mises en place. De plus, ce tableau peut-être inspecté lors d'audit des organismes notifiés ou des autorités compétentes afin de vérifier si la collecte est systématique et si les données recueillies font l'objet d'un suivi. Cette activité est primordiale pour le fabricant mais également pour les patients car elle permet de statuer sur la balance bénéfice/risque et de réagir rapidement en cas de remise en question de ce rapport.

2 Analyse et évaluation

Tous les éléments collectés précédemment doivent faire l'objet d'une analyse. Ils sont analysés selon des indicateurs et des seuils établis préalablement dans le dossier de gestion des risques. Le but étant de réaliser l'analyse régulièrement pour

identifier de potentiels dérives dans la production ou dans l'utilisation du dispositif médical afin d'éviter les incidents et de mettre en place rapidement des actions.

3 Mise en place des actions

Pour éviter tout incident, le fabricant peut mettre en place des actions préventives ou correctives. Par exemple, il est possible de devoir modifier la conception du dispositif médical et donc de remettre en cause les données cliniques existantes. Le fabricant pourrait également mettre à jour sa technique opératoire s'il constate d'éventuelles dérives ou si des dérives ont été identifiées sur des dispositifs concurrents similaires. Autre exemple, suite à des informations remontées sur son dispositif ou sur des dispositifs concurrents, le fabricant peut décider de mettre en place une nouvelle investigation clinique post-marquage CE. Cette étude aura pour but, par exemple, de confirmer ou non l'apparition d'un nouvel effet indésirable, non identifié au préalable, ou encore d'élargir la population cible en ajoutant une indication pour son dispositif médical. La gestion des risques est également mise à jour grâce à toutes ces données collectées.

4 Rédaction des rapports

4.1 En Europe

Le règlement (UE) 2017/745 prévoit que la documentation technique relative au suivi après commercialisation soit présentée « de manière claire, organisée et non ambiguë, sous une forme facilement consultable ». Les fabricants ont l'obligation de rédiger un rapport qui diffère en fonction de la classe du dispositif médical. Pour les dispositifs de classe I, le fabricant rédige le rapport de surveillance après commercialisation (PMSR = Post Market Surveillance Report). Ce rapport n'est pas communiqué à l'organisme notifié mais peut-être consulté lors d'un audit par exemple. Pour les dispositifs médicaux des autres classes : IIa, IIb et III, le Rapport Périodique Actualisé de Sécurité (PSUR) est rédigé, à l'instar du PSUR également demandé pour les médicaments. Ce rapport en revanche sera soumis à l'autorité compétente et à l'organisme notifié choisi par le fabricant via la plateforme Eudamed. Il est à revoir tous deux ans ou tous les ans pour les dispositifs de classe IIb et III. En fonction des données collectées, il sera nécessaire également de rédiger des rapports de tendances.

4.2 Aux Etats-Unis

La surveillance post-commercialisation est encadrée par la 21 CFR- Partie 822. Ce texte fournit des réglementations précises sur ce que les fabricants doivent prendre en compte dans leur plan de surveillance, les documents nécessaires à produire et les délais de mise en place des actions si nécessaire. Un guideline de la FDA a également été rédigé et mis en jour en 2022 pour encadrer cette surveillance « Postmarket surveillance Under Section 522 of the Federal Food, Drugs and Cosmetic Act ». Les fabricants doivent soumettre un rapport intermédiaire de surveillance après commercialisation tous les 6 mois pendant les deux premières années de commercialisation du dispositif puis tous les ans ensuite. Le guide est une précieuse aide pour les fabricants car le contenu des rapports tel qu'attendu par la FDA y est détaillé.

4.3 En Chine

En Chine, après la publication de l'Ordonnance 739 en juin 2021 relative à la supervision et l'administration des dispositifs médicaux, les autorités ont renforcé la surveillance post-commercialisation des dispositifs médicaux sur leur territoire. Un PRER (Period Risk Evaluation Report) est demandé aux fabricants de dispositifs médicaux de classe II et III. Ce rapport doit être soumis tous les ans à la date d'anniversaire de l'approbation du certificat, les cinq premières années. Pour les dispositifs médicaux de classe I, ce rapport doit être rédigé mais tout comme à l'Europe, n'a pas besoin d'être soumis aux autorités.

CONCLUSION

La première intention de ce travail était de proposer un guide unique où retrouver les informations générales pour la mise sur le marché d'un dispositif médical en Europe, aux Etats-Unis et en Chine. Les fabricants de dispositifs médicaux ou tout autre acteur du secteur pourront utiliser ce document comme première base pour comprendre globalement les aspects réglementaires de ces trois territoires.

Dans une première partie, les aspects généraux à prendre en compte par les fabricants ont été détaillés pour chacun des territoires. Il en ressort que les exigences réglementaires sont de plus en plus fortes pour garantir la sécurité des patients et ce quel que soit le territoire. Il y a une volonté d'harmonisation pour permettre aux populations d'accéder à des dispositifs innovants tout en assurant leur sécurité. Les reconnaissances mutuelles en matière de données cliniques, d'audits du système de management de la qualité sont d'actualité et permettent aux fabricants de commercialiser leur dispositif médical dans différents territoires dès lors qu'ils respectent les exigences réglementaires et normatives les plus strictes.

Quant aux deux thématiques plus spécifiquement détaillées : la biocompatibilité et le développement clinique, il s'agit ici de se pencher sur des aspects qui sont indispensables et de plus en plus réglementés dans le domaine des dispositifs médicaux. Il m'a semblé important pour une thèse de pharmacie d'aborder ces sujets. En effet, par expérience personnelle ce sont deux domaines qui sont très différents voire inexistantes pour les médicaments et qui sont peu abordés tout au long des études de pharmacie. Ces deux parties se veulent donc relativement générales pour aider les fabricants mais également les étudiants à appréhender facilement ces deux notions et en avoir une vision générale.

Pour conclure, les trois marchés étudiés ont des histoires relativement différentes. En Europe, l'histoire du dispositif médical est relativement ancienne et les réglementations datent des années 90. Il s'agit d'un territoire particulier car il regroupe plusieurs pays qui ont des politiques de santé différentes et qui, jusqu'alors avaient des réglementations différentes en matière de dispositifs médicaux malgré les directives mises en place dans l'Union Européenne. Depuis l'entrée en vigueur du Règlement européen (UE) 2017/745, la Commission Européenne a harmonisé les

exigences réglementaires afin de faciliter la libre circulation des marchandises et éviter les freins réglementaires locaux. Ceci est un réel avantage pour les fabricants qui, en se conformant aux exigences réglementaires telles que définies dans le règlement européen (UE) 2017/745 peuvent commercialiser leur dispositif partout sur le territoire et donc cibler une grande population de patients.

Aux Etats-Unis, les dispositifs médicaux sont réglementés depuis plus de cinquante ans et la FDA a mis en place des exigences très strictes pour assurer à sa population l'accès à des dispositifs médicaux sûrs. Les différents scandales des années 70 ont permis de renforcer les exigences en matière de qualité et de sécurité des dispositifs médicaux. Aujourd'hui, il s'agit d'un des marchés les plus importants par rapport à la population ciblée mais également un des plus difficiles à pénétrer entre autres pour les fabricants étrangers. La FDA représente une des autorités les plus strictes et est donc reconnue à travers le monde comme un gage de qualité et de sécurité. Pour les fabricants, une fois les autorisations de mise sur le marché obtenues pour le marché américain, non sans difficulté, il est beaucoup plus facile de commercialiser son dispositif en Amérique latine par exemple ou en Afrique. En effet, ce sont des territoires qui par manque de moyens, s'appuient quasi-exclusivement sur les approbations de la FDA ou de l'Europe pour autoriser la commercialisation d'un dispositif sur leur territoire.

Enfin la Chine, territoire à part entière dont la population constitue un marché très important pour les fabricants de dispositif médical. Le gouvernement chinois essaie depuis plusieurs années de rattraper son retard en matière de réglementation des produits de santé et entre autres des dispositifs médicaux. Ce retard se traduit par une évolution perpétuelle de la réglementation. L'histoire, la culture et la politique de ce pays sont bien différentes de celles de l'Europe ou des Etats-Unis par exemple. Il est donc difficile pour les fabricants étrangers de comprendre toutes les subtilités de ce territoire. Dans ce cadre, il est indispensable pour les fabricants étrangers de s'entourer d'agents locaux qui, non seulement connaissent les réglementations en vigueur mais qui peuvent directement entrer en contact avec les autorités de santé. Ce travail a permis de se rendre compte que les autorités chinoises tendent à s'accorder avec les exigences des autorités européennes et américaines afin d'offrir à sa population des dispositifs médicaux innovants et sûrs. Par contre, le gouvernement chinois prône le « Made in China for China » autrement dit il incite fortement les fabricants à s'installer en Chine en leur facilitant l'entrée sur le marché.

Les fabricants de dispositifs médicaux font face aux renforcements des exigences réglementaires dans les principaux marchés que sont l'Europe, les Etats-Unis et la Chine. Malheureusement, ce renfort réglementaire demande des ressources financières dont beaucoup de petites entreprises ne disposent pas. Pour éviter la fermeture de ces petites entreprises et par conséquent la diminution de l'innovation dans ce secteur, la France a, par exemple, demandé à la Commission Européenne de reporter la fin de la période de transition pour repousser la date de mise en conformité du règlement européen (UE) 2017/745 pour les dispositifs médicaux déjà sur le marché. En effet, aujourd'hui les gouvernements s'inquiètent des potentielles ruptures d'approvisionnement de certains dispositifs médicaux pour les patients en ville et à l'hôpital. Rien n'est encore officiel mais c'est une affaire à suivre pour les fabricants du secteur qui pourraient bénéficier de quelques mois supplémentaires pour se conformer à ces exigences et qui permettraient aux organismes notifiés de certifier un maximum de dispositifs médicaux afin d'éviter toute rupture pour les patients.

Les dispositifs médicaux sont des produits de santé pour lesquels la sécurité doit être renforcée pour protéger les patients. Dans ce cadre, les autorités de santé renforcent de plus en plus les exigences réglementaires. On peut dire que les attentes des autorités tendent de plus en plus à ce qui est attendu dans le domaine du médicament. C'est pourquoi le pharmacien a toute sa place dans ce domaine et que la conception et la mise sur le marché des dispositifs médicaux devraient être de plus en plus présents dans les études de pharmacie.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Antoine Audry, Jean-Claude Ghislain.** *L'histoire du dispositif médical et de son environnement réglementaire.* 2010.
2. Ministère de la santé et de la prévention. [En ligne] [Citation : 2022.] <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/autres-produits-de-sante/article/les-dispositifs-medicaux-implants-protheses>.
3. Food and Drug Administration. [En ligne] <https://www.fda.gov/medical-devices/cdrh-international-programs/medical-device-single-audit-program-mdsap>.
4. Euralex. *Règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) n° 178/2002 et le règlement (CE) n° 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/.* [En ligne] <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A32017R0745>.
5. Countrymeters. [En ligne] <https://countrymeters.info/fr/China>.
6. **Européen, Conseil.** *Directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux.* 1993.
7. **France, Business.** *Règlementation des dispositifs médicaux - Union Européenne.* 2017.
8. **Promé, Guillaume.** Qualitiso. *Règlement (UE) 2020/561 du 23 avril 2020.* [En ligne] <https://www.qualitiso.com/mdocs-posts/reglement-ue-2020-561-du-23-avril-2020/>.
9. Medical Device Academy. [En ligne] <https://medicaldeviceacademy.com/what-is-a-meddev/>.
10. Food and Drug Administration. [En ligne] <https://www.fda.gov/about-fda/changes-science-law-and-regulatory-authorities/part-i-1906-food-and-drugs-act-and-its-enforcement>.
11. Food and Drug Administration. [En ligne] <https://www.fda.gov/medical-devices/overview-device-regulation/history-medical-device-regulation-oversight-united-states>.
12. RegDesk. [En ligne] <https://www.regdesk.co/an-overview-of-medical-device-regulations-in-china/>.
13. NAMSA. [En ligne] <https://namsa.com/china-releases-regulations-for-supervision-administration-medical-devices/>.
14. VVR International. [En ligne] <https://www.vvrinternational.com/nouvelles-evolutions-de-la-reglementation-en-matiere-de-dispositifs-medicaux-en-chine/>.
15. Major Updates on the China medical device regulations. [En ligne] <https://brandwoodckc.com/major-updates-on-the-china-medical-device-regulations/>.
16. **Asanuma, Dr. Kazunari.** *Definitions of the Terms "Medical Device" and "In Vitro Diagnostic (IVD) Medical Device".* 2012.
17. Food and Drug Administration. [En ligne] <https://www.fda.gov/medical-devices/classify-your-medical-device/how-determine-if-your-product-medical-device>.
18. **Oustrin, Antoine.** *Règlementation des dispositifs médicaux en Chine.* 2020.

19. **France, Business.** *Règlementation des dispositifs médicaux - Union Européenne.* [En ligne] Mai 2020.
20. How to Study and Market your Device. [En ligne] <https://www.fda.gov/medical-devices/device-advice-comprehensive-regulatory-assistance/how-study-and-market-your-device>.
21. **France, Business.** *Règlementation des dispositifs médicaux en Chine.* 2020.
22. State Council Ordinance 739 in 2021. [En ligne] <https://www.easychinaproov.com/ordinance-739-nmpa>.
23. *The 5 Medical Device Development Phases.* [En ligne] Septembre 2022. <https://www.scilife.io/blog/5-medical-device-development-phases>.
24. Quality System Regulations. [En ligne] <https://www.fda.gov/science-research/clinical-trials-and-human-subject-protection/quality-system-regulations>.
25. The European Association of Medical devices Notified Bodies. *Best Practice Guidance for the submission of Technical Documentation under Annexe II and III of Medical Device Regulation (UE) 2017/745.* [En ligne] Octobre 2022. <https://www.team-nb.org/>.
26. Premarket Notification 510(k). [En ligne] <https://www.fda.gov/medical-devices/premarket-submissions-selecting-and-preparing-correct-submission/premarket-notification-510k>.
27. International Standard Organization. [En ligne] <https://www.iso.org/fr/about-us.html>.
28. FILAB. *Essais et tests de biocompatibilité en laboratoire selon l'ISO10993.* [En ligne] <https://filab.fr/nos-prestations/expertise/laboratoire-analyse-biocompatibilite/>.
29. **Administration, Food and Drug.** *Use of International Standard ISO 10993-1 "Biological evaluation of medical devices - Part 1 : Evaluation and testing within a risk management process".* 2020.
30. US Food & Drug Administration. *Biocompatibility Testing of Medical Devices - Standards Specific Information for the Accreditation Scheme for Conformity Assessment (ASCA) Pilot Program.* [En ligne] Septembre 2020. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/biocompatibility-testing-medical-devices-standards-specific-information-accreditation-scheme>.
31. EFOR. *Evaluation de la biocompatibilité des dispositifs médicaux.* [En ligne] <https://www.efor-healthcare.fr/fr/actualites/evaluation-de-la-biocompatibilite-des-dispositifs-medicaux/>.
32. MDDI Medical Device and Diagnostic Industry. *A Brief Introduction to Medical Device Biocompatibility.* [En ligne] Mars 2018. <https://www.mddionline.com/testing/brief-introduction-medical-device-biocompatibility>.
33. Bassetti group. *Risques biologiques et biocompatibilité (ISO 10993).* [En ligne] <https://www.bassetti-group.com/risques-biologiques-biocompatibilite-iso-10993-quelles-implications-pour-les-materiaux-dans-la-fabrication-de-dispositifs-medicaux/>.
34. FILAB. *Caractérisation chimique de matériaux selon la norme ISO 10993-18.* [En ligne] <https://filab.fr/nos-prestations/expertise/laboratoire-analyse-biocompatibilite/laboratoire-caracterisation-chimique-materiaux/>.

35. Association Française d'Orthodontie Numérique Digitale. *Notions de biocompatibilité*. [En ligne] Janvier 2018. <https://blog.afond.fr/notions-de-biocompatibilite>.
36. DeviceMed. *Norme ISO 10993-23:2021: quels impacts sur les essais d'irritation ?* [En ligne] Juin 2021. <https://www.devicemed.fr/dossiers/reglementation/norme-iso-10993-232021-quels-impacts-sur-les-essais-dirritation/27611>.
37. *Le marquage CE des dispositifs médicaux*. [En ligne] https://rpn-pharmacie.univ-lille.fr/marquagece/co/4_4_EvalPreclinq.html.
38. **Forum, International Medical Device Regulators**. *Proposed document : Clinical Evaluation*. 2019.
39. Legifrance. *Code de la santé publique : Chapitre 1er : Principes généraux relatifs aux recherches impliquant la personne humaine*. [En ligne] Juin 2016. https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000032744876/2016-06-18.
40. Haute Autorité de Santé. [En ligne] Juillet 2021. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-12/guide_pratique_dm.pdf.
41. **ADVICE, BioM**. *Evaluation clinique des dispositifs médicaux - Evolutions du MEDDEV 2.7.1 Rev.4*. [En ligne] Janvier 2014.
42. Regdesk. *An Overview of Medical Device Regulations in China*. [En ligne] Janvier 2019. <https://www.regdesk.co/an-overview-of-medical-device-regulations-in-china/>.
43. **Administration, Food and Drug**. *Investigational Device Exemption for Early Feasibility Medical Device Clinical Studies, Including Certain First in Human Studies*. 2013.
44. IRB EMORY. *IRB Review of Medical Device Research*. [En ligne] 2017. https://irb.emory.edu/_includes/documents/sections/guidance-irb-review-of-medical-device-research.pdf.
45. VVR International. *Nouvelles évolutions de la réglementation en matière de dispositifs médicaux en Chine*. [En ligne] Mars 2022. <https://www.vvrinternational.com/nouvelles-evolutions-de-la-reglementation-en-matiere-de-dispositifs-medicaux-en-chine/>.
46. **Health, Syneos**. *Regulatory Requirement for Medical Devices in China*. 2018.
47. **Administration, Food and Drug**. *Postmarket Surveillance Under Section 522 of the Federal Food, Drug and Cosmetic Act*. 2022.

PAGE DE COUVERTURE DE DOS

RESUME DE LA THESE EN FRANCAIS

Chaque cadre doit contenir un résumé de 1700 caractères maximum, espaces compris. En cas de dépassement, la coupure sera automatique.

Pour les modalités pratiques, contactez votre bibliothèque.

Les dispositifs médicaux sont des produits de santé dont les caractéristiques sont diverses et variées. Des pansements, en passant par les lentilles oculaires jusqu'à la prothèse de hanche, les dispositifs médicaux représentent un domaine très large qu'il est essentiel d'encadrer. Alors, comment les autorités de santé internationales ont-elles fait évoluer les exigences réglementaires et qualités pour garantir aux patients la sécurité des dispositifs médicaux commercialisés sur leur territoire ?

L'Europe, les Etats-Unis et la Chine sont trois grands marchés principaux ciblés par les fabricants de dispositifs médicaux. Ces fabricants doivent prendre en compte les exigences réglementaires dès le début de la conception et du développement de leur dispositif jusqu'à sa mise sur le marché et toute sa durée de vie. Que ce soit lors des essais de biocompatibilité ou tout au long du développement clinique, les exigences réglementaires sont de plus en plus strictes mais tendent vers une harmonisation internationale.

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS : (obligatoire) Transcrire en toutes lettres les symboles spéciaux

International Regulation for Medical Devices

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS (facultatif)

PROPOSITION DE MOTS-CLES :

(ces termes décrivant le contenu de la thèse seront saisis dans le Sudoc).

Dispositif médical ; Biocompatibilité ; Développement clinique ; Surveillance après-commercialisation ; Europe ; Etats-Unis ; Chine