

UNIVERSITÉ DE NANTES

UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

ANNÉE 2018

N° : 25

THÈSE

pour le

DIPLOME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Sabine KOUDSIE

Présentée et soutenue publiquement le 10 juillet 2018

***IMPACT DE LA PUBLICATION DU REGLEMENT
(UE) 2017/745 SUR LA MISE SUR LE MARCHE DES
DISPOSITIFS MEDICAUX***

Composition du jury

| | |
|-------------------|--|
| Président du jury | Pr Jean-Marie BARD |
| Membres du jury | <p>Pr Gaël GRIMANDI, Doyen de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (Directeur de thèse)</p> <p>Mme Emilie CHILAUD, Docteur en Pharmacie, Chef de projet clinique chez MedPass International</p> <p>Mme Estelle GEFFARD-DUCHAMP, Ingénieur Biomatériaux, Directeur des Affaires Réglementaires et des Opérations cliniques chez MedPass International</p> |

Remerciements

Je tiens à remercier tout particulièrement le Pr Gaël Grimandi pour le temps qu'il m'a accordé cette année, pour ses conseils et pour la transmission de son intérêt pour les dispositifs médicaux, depuis la première année de mes études de Pharmacie.

Je remercie également le Pr Jean Marie Bard pour avoir accepté de présider le jury de cette thèse.

Ce travail n'aurait pas été possible sans le soutien, le suivi, les conseils, relances, menaces et encouragements de Mme Emilie Chilaud. Je tiens donc à la remercier pour sa disponibilité et son soutien tout au long de la rédaction de cette thèse.

Mes remerciements vont également à Mme Estelle Geffard-Duchamp sans qui je n'aurais pas appris ce que je connais aujourd'hui sur la réglementation des dispositifs médicaux, et sans qui je n'apprendrais pas autant tous les jours. Ces remerciements sont aussi destinés à tous les membres du département des Affaires Réglementaires de MedPass International, pour avoir rendu nos journées de travail aussi joyeuses après ces deux années à leurs côtés.

Je remercie tous ceux sans qui cette thèse ne serait pas ce qu'elle est, et tout particulièrement Mme Sézolène Thierry, pour enrichir mon vocabulaire à chacune de nos rencontres et pour son talent syntaxique qui me permit de clôturer cette thèse sous un beau soleil de juin.

Au terme de ce travail, je remercie enfin celles et ceux qui me sont chers. Je remercie mes parents pour leur soutien et leur confiance. Je pense surtout à mes sœurs, Sarah et Domitille. J'ai une pensée toute particulière pour Stan, que je remercie pour n'avoir jamais relu mon travail par confiance aveugle dans mes capacités et pour ses encouragements.

Une pensée va à tous mes amis, et tout particulièrement le #Chill, pour leur amitié qui dure depuis près d'une décennie et sans qui ma vie sociale serait bien plus triste, et donc la rédaction de ce travail bien plus rapide.

Pour finir, je remercie du fond du cœur la SNCF et ses trains arrêtés, bloqués, détournés, annulés, ou retardés, pour m'avoir donné le meilleur bureau pour avancer ce travail.

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| Composition du jury | 2 |
| Remerciements..... | 3 |
| Table des abréviations..... | 7 |
| Résumé..... | 9 |
| Introduction | 10 |
| I. Le contexte réglementaire européen du dispositif médical..... | 13 |
| A. Cadre réglementaire actuel : les directives européennes..... | 13 |
| 1. Outils réglementaires et définition du dispositif médical | 13 |
| a. Principe de la « nouvelle approche » | 13 |
| b. Définition du dispositif médical | 14 |
| c. Guides MEDDEV de la Commission Européenne | 15 |
| 2. Le marquage CE et la procédure de mise sur le marché | 16 |
| a. Définition du marquage CE dans le contexte du marché européen | 16 |
| b. La classification des dispositifs médicaux..... | 17 |
| c. Procédures d'évaluation de la conformité des dispositifs médicaux | 18 |
| d. Principe de mise sur le marché et de mise en service :..... | 19 |
| 3. L'évaluation clinique des dispositifs médicaux | 21 |
| a. L'évaluation clinique des dispositifs médicaux et les données cliniques dans l'évaluation de la conformité..... | 21 |
| b. Les investigations cliniques dans l'évaluation clinique..... | 22 |
| c. Les différents types d'investigations cliniques dans le contexte européen..... | 25 |
| i. Les études pré-commercialisation | 26 |
| ii. Les études post-commercialisation | 28 |
| d. Les inconvénients et problèmes soulevés par les directives européennes | 29 |
| 4. Le mandataire dans un contexte réglementaire européen | 30 |
| a. Définition du mandataire et cadre réglementaire européen | 30 |
| b. Les activités et responsabilités du mandataire dans le contexte actuel..... | 33 |
| ii. Les activités du mandataire | 35 |
| B. La publication du règlement (UE) 2017/745 | 39 |
| 1. Les raisons de la publication de ce règlement..... | 39 |
| 2. Les grands changements apportés par le règlement (UE) 2017/745..... | 40 |

| | | |
|-------------|---|-----------|
| a. | Un nouveau format réglementaire | 40 |
| b. | Les changements clés du règlement (UE) 2017/745 | 41 |
| i. | Une meilleure supervision des organismes notifiés | 41 |
| ii. | Une nouvelle classification des dispositifs médicaux | 45 |
| iii. | Une précision du rôle et des responsabilités des opérateurs économiques..... | 47 |
| iv. | La revue de la base de données EUDAMED | 49 |
| v. | Renforcement des exigences en matière d'évaluation clinique..... | 51 |
| vi. | Autres changements : | 52 |
| - | La mise en place de groupes d'experts | 52 |
| - | L'introduction des spécifications communes..... | 54 |
| - | Impact des actes délégués et des actes d'exécution | 55 |
| II. | Impact de la publication du règlement (UE) 2017/745 sur l'évaluation clinique..... | 57 |
| A. | Une nouvelle définition de l'évaluation clinique..... | 57 |
| 1. | Les raisons de la nouvelle vision de l'évaluation clinique..... | 57 |
| 2. | Le cadre réglementaire de l'évaluation clinique vu par le règlement (UE) 2017/745 | 57 |
| 3. | Les nouvelles exigences en matière d'évaluation clinique | 59 |
| B. | Une nouvelle appréhension des investigations cliniques..... | 60 |
| 1. | La définition des investigations cliniques selon le règlement (UE) 2017/745..... | 60 |
| 2. | Renforcement de la base de données EUDAMED | 62 |
| 3. | Harmonisation des exigences européennes en matière d'investigations cliniques | 62 |
| a. | Demande d'autorisation auprès des Etats Membres | 62 |
| b. | Procédure d'évaluation d'une investigation clinique par les Etats Membres | 63 |
| C. | L'impact du règlement (UE) 2017/745 sur les activités d'évaluation clinique et d'investigations cliniques pour les acteurs du dispositif médical | 65 |
| 1. | Impact sur le département de la Qualité..... | 65 |
| 2. | Formation des collaborateurs | 66 |
| 3. | Mise en place d'outils de traçabilité..... | 67 |
| a. | Traçabilité des formations des collaborateurs | 67 |
| b. | Traçabilité des projets en cours dans l'entreprise | 68 |
| D. | Etude de cas : l'exemple de la France | 69 |
| 1. | Le contexte réglementaire français actuel..... | 69 |
| 2. | Impact de la publication du règlement (UE) 2017/745 sur la recherche clinique en France | 74 |
| III. | Impact de la publication du règlement (UE) 2017/745 sur les activités de mandataire | 77 |

| | |
|---|-----------|
| A. Une nouvelle définition du mandataire dans le règlement (UE) 2017/745 | 77 |
| B. Les nouvelles exigences pour les mandataires selon le règlement (UE) 2017/745 | 77 |
| 1. Responsabilité et activités du mandataire selon le règlement (UE) 2017/745 | 77 |
| a. Responsabilité du mandataire selon le règlement (UE) 2017/745..... | 78 |
| b. Activités du mandataire selon le règlement (UE) 2017/745 | 78 |
| 2. Introduction de la base de données EUDAMED | 79 |
| 3. Système d’Identification Unique des Dispositifs (IUD) | 80 |
| Conclusion | 83 |
| Table des illustrations | 84 |
| Bibliographie..... | 85 |

Table des abréviations

| | |
|----------|---|
| ACN | Autorité Compétente Nationale |
| AFNOR | Association Française de NORmalisation |
| AHA | American Heart Association |
| ANSM | Agence Nationale de Sécurité du Médicament et autres produits de santé |
| ARC | Attaché de Recherche Clinique |
| CEI | Commission Electrotechnique Internationale |
| CEN | Comité Européen de Normalisation |
| CENELEC | Comité Européen de Normalisation en Electronique et en Electrotechnique |
| CCTIRS | Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé |
| CNIL | Commission Nationale de l'Informatique et Libertés |
| CPP | Comité de Protection des Personnes |
| CRO | Contract Research Organisation (<i>Société de Recherche sous Contrat</i>) |
| DMIA | Dispositif Médical Implantable Actif |
| ESP | Exigences générales en matière de Sécurité et de Performance |
| ETSI | European Telecommunications Standards Institute |
| EUDAMED | European Database for Medical Devices |
| FDA | Food and Drug Administration |
| FEVG | Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche |
| FIM | First In Man (<i>étude de faisabilité sur l'homme</i>) |
| GCDM | Groupe de Coordination en matière de Dispositifs Médicaux |
| IMDRF | International Medical Device Regulation Forum |
| ISO | International Standard Organisation |
| IUD | Identification Unique des Dispositifs |
| MR (00X) | Méthodologie de Référence |
| NYHA | New York Heart Association |
| ON | Organisme Notifié |

| | |
|-------|---|
| RDM | Règlement sur les Dispositifs Médicaux (<i>règlement (UE) 2017/745</i>) |
| RIPH | Recherche Impliquant la Personne Humaine |
| RNIPH | Recherche N'Impliquant pas la Personne Humaine |
| SCAC | Suivi Clinique Après Commercialisation |
| SUKL | Státní ústav pro kontrolu léčiv (State Institute for Drug Control) |
| TFUE | Traité sur le Fonctionnement de l'Union Européenne |

Résumé

La réglementation des dispositifs médicaux est basée sur le principe de « la nouvelle approche », datant de 1985. C'est ainsi que sont apparues les directives européennes sur les dispositifs médicaux. La Commission Européenne est à l'origine de l'entrée en vigueur du règlement (UE) 2017/745 sur les dispositifs médicaux, publié le 5 avril 2017 au Journal Officiel de l'Union Européenne. Une période de transition de trois (3) ans a été accordée aux acteurs du dispositif médical (acteurs de la recherche clinique, mandataires, fabricants...) afin de leur permettre d'appréhender les nouveaux requis induits par ce règlement.

Quels sont les changements introduits par ce nouveau règlement ? De quelle manière seront impactés les acteurs du dispositif médical ? Après avoir développé les exigences du règlement (UE) 2017/745, cette thèse tentera d'apporter des éléments quant aux actions à mettre en place par la mise en conformité avec ce règlement. Cette problématique sera illustrée par l'étude de l'impact du règlement (UE) 2017/745 sur la recherche clinique portant sur les dispositifs médicaux en France.

Au-delà des retombées sur les activités des acteurs du dispositif médical, se pose désormais la question de l'implication et de la collaboration entre les autorités compétentes, les régulateurs et les acteurs du dispositif médical pendant cette période de transition.

Introduction

Depuis 1990, les dispositifs médicaux sont réglementés par des directives européennes. Le 5 avril 2017, un règlement européen est entré dans le paysage réglementaire des dispositifs médicaux, avec un objectif d'harmonisation des pratiques et des procédures de mise sur le marché des dispositifs médicaux.

La réglementation des dispositifs médicaux a été élaborée sur le principe de la Nouvelle Approche datant de 1985, afin de permettre un rapprochement des réglementations nationales de chaque Etat Membre. Ceci a permis une diminution des entraves injustifiées au principe de libre échange des marchandises, énoncé à l'article 34 du Traité sur le Fonctionnement de l'Union Européenne (TFUE).

Cette réglementation européenne s'est traduite par la rédaction de directives européennes traitant des dispositifs médicaux :

- La directive n°93/42/CEE du Conseil du 14 juin 1993 sur les dispositifs médicaux ;
- La directive n°90/385/CEE du Conseil du 20 juin 1990 sur les dispositifs médicaux implantables actifs ;
- La directive n°98/79/CEE du Parlement et du Conseil du 27 octobre 1998 sur les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. *Les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro ne seront pas traités dans ce travail.*

Ces directives ont ensuite été progressivement amendées, au vu de l'évolution de l'état de l'art dans le domaine. Elles ont été dernièrement amendées par la directive 2007/47/CE du Parlement et du Conseil du 5 septembre 2007.

Toutefois, la mise en œuvre de cette législation « nouvelle approche » a fait apparaître un certain nombre de faiblesses, comme en témoigne la présence de produits non conformes et potentiellement dangereux sur le marché. En effet, la transposition des directives dans le droit national des Etat Membres ainsi que la liberté d'interprétation de certaines exigences des directives peuvent remettre en question le niveau de sécurité ou de traçabilité désiré pour des produits présentant un risque potentiel pour la santé publique tels que des dispositifs médicaux.

La Commission Européenne a publié en parallèle des directives européennes sur les dispositifs médicaux, des guides, appelés guides MEDDEV, mis à disposition des fabricants de dispositifs médicaux, des organismes notifiés, des autorités compétentes et de tous les acteurs impliqués dans le cycle de vie d'un dispositif médical. Ces guides n'ont pas de valeur légale mais sont reconnus et utilisés en tant que référence par les instances réglementaires. Ils ont également pour objectif de guider les différentes parties pour appliquer de manière uniforme les dispositions des directives européennes sur les dispositifs médicaux.

Le 26 septembre 2012, la Commission Européenne a publié une proposition de règlement relatif aux dispositifs médicaux.

La Commission a donné à cette proposition de règlement trois objectifs majeurs :

- Garantir un niveau élevé de protection de la santé et de sécurité des utilisateurs ;
- Assurer le bon fonctionnement du marché intérieur en obtenant un cadre réglementaire cohérent entre les Etats membres ;
- Fournir un cadre réglementaire capable de soutenir l'innovation et la compétitivité du secteur européen.

Ce règlement a été publié au Journal Officiel de l'Union Européenne le 5 avril 2017 et est applicable pour tous les Etats Membres à partir de ce jour. Une période de transition de trois ans a été accordée à toutes les parties prenantes (opérateurs économiques, *CRO (Contract Research Organisation)*, autorités compétentes et organismes notifiés), de ce nouveau règlement. Certains articles de ce règlement sont applicables depuis sa parution, comme par exemple l'article sur la matériovigilance.

La publication du règlement (UE) 2017/745, a un impact sur les activités de recherche et d'évaluation clinique, d'élaboration de la documentation technique des dispositifs, de mise sur le marché ou de surveillance du marché.

Dans la première partie de ce travail, après avoir dressé un état des lieux du contexte réglementaire actuel, nous aborderons plus spécifiquement les grands changements apportés par la publication du règlement (UE) 2017/745.

Dans une seconde partie, une fois les exigences en matière d'évaluation clinique posées, nous détaillerons et étudierons l'impact de la publication du règlement (UE) 2017/745 sur les

activités d'évaluation clinique et d'investigations cliniques pour les acteurs du dispositif médical. Cette partie sera illustrée d'une étude de cas.

Enfin, dans une troisième et dernière partie, nous analyserons l'impact de la publication du règlement (UE) 2017/745 sur les activités et les responsabilités des mandataires au sein de l'Union Européenne.

I. Le contexte réglementaire européen du dispositif médical

A. Cadre réglementaire actuel : les directives européennes

1. Outils réglementaires et définition du dispositif médical

a. *Principe de la « nouvelle approche »*

La réglementation des dispositifs médicaux implantables actifs et des dispositifs médicaux est élaborée sur le principe de la « nouvelle approche ». Le principe de la « nouvelle approche » a été posé par la résolution du Conseil de l’Union Européenne du 7 mai 1985¹ qui définit une « nouvelle approche en matière d’harmonisation technique et de normalisation ». Celle-ci consiste notamment à ce que les institutions européennes s’appuient sur les normes européennes.

Le principe de ces réglementations est de permettre la libre circulation des marchandises en Europe en assurant que seuls les produits répondant à des exigences essentielles de sécurité et de performances soient mis sur le marché et mis en service en Europe.

La « nouvelle approche » a créé une articulation étroite entre réglementation et normalisation :

- La réglementation fixe (les directives européennes sur les dispositifs médicaux et sur les dispositifs médicaux implantables actifs), sous forme d’exigences essentielles obligatoires qui sont les objectifs à atteindre pour assurer la sécurité et la santé des patients et autres utilisateurs des dispositifs médicaux mis sur le marché européen : **la réglementation fixe des obligations de résultats** ;

- Les normes, établies sur demande des parties prenantes, dont l’élaboration est confiée aux organismes européens de normalisation, décrivent des solutions

¹ Résolution du Conseil du 7 mai 1985 concernant une nouvelle approche en matière d’harmonisation technique et de normalisation (85/C 136/01).

permettant d'atteindre les objectifs obligatoires définis par les directives européennes sur les dispositifs médicaux. Ces normes sont dites « harmonisées » : **elles définissent des moyens.**

Une fois qu'une norme harmonisée est publiée, la Commission Européenne publie la référence de cette norme au Journal Officiel de l'Union Européenne. Dès lors, ces normes harmonisées « donnent présomption de conformité » : les dispositifs médicaux conçus selon leurs prescriptions sont présumés être en conformité avec les exigences essentielles fixées dans les directives.

Les normes sont les fruits du travail des groupements et d'associations techniques, scientifiques et commerciales d'entreprises. Les normes sont issues de comités nationaux (l'AFNOR pour la France), européen (CEN, CENELEC, ETSI) ou internationaux (ISO, CEI).² Les normes pour le marquage CE des dispositifs médicaux sont rédigées par le CEN, et les autres organismes ne participent pas à la rédaction de cette norme. C'est le cas pour d'autres normes.

Les normes harmonisées sont des normes volontaires. Le fabricant de dispositifs médicaux peut décider de ne pas utiliser les solutions proposées par les normes. Dans ce cas, le fabricant doit pouvoir prouver la conformité de son dispositif médical avec les exigences essentielles décrites dans les directives européennes. Les normes sont donc pour les fabricants un moyen simple et privilégié de s'assurer de la conformité des dispositifs médicaux mis sur le marché.

b. Définition du dispositif médical

Avant d'aller plus loin dans la réglementation des dispositifs médicaux dans le contexte actuel, penchons-nous sur la définition d'un dispositif médical selon la directive 93/42/CEE.

² « *Comment faire rimer normalisation avec innovation ?* » Lionel Doris (Fresenius Kabi), Revue DeviceMed n°5 (septembre/octobre 2017).

La directive 93/42/CEE sur les dispositifs médicaux définit le dispositif médical comme étant :

« *Tout instrument, appareil, équipement, matière ou autre article, utilisé seul ou en association, y compris le logiciel nécessaire pour le bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins :*

- *De diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement ou d'atténuation d'une maladie,*
- *De diagnostic, de contrôle, de traitement, d'atténuation ou de compensation d'une blessure ou d'un handicap,*
- *D'étude ou de remplacement ou modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique,*
- *De maîtrise de la conception,*
- *Et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. »³*

La définition du dispositif médical est très large et couvre les dispositifs médicaux allant des simples consommables (seringues, pansements...), aux orthèses, jusqu'aux dispositifs implantables (défibrillateurs cardiaques, implants mammaires...), actifs ou non.

c. Guides MEDDEV de la Commission Européenne

La Commission Européenne publie en parallèle des directives européennes sur les dispositifs médicaux, des guides, appelés guides MEDDEV, destinés aux fabricants de dispositifs médicaux, des organismes notifiés, des autorités compétentes et de tous les acteurs impliqués dans le cycle de vie d'un dispositif médical. Ces guides n'ont pas de valeur légale mais sont reconnus et utilisés en tant que référence par les instances réglementaires. Ils ont également pour objectif de guider les différentes parties pour appliquer de manière uniforme les dispositions des directives européennes sur les dispositifs médicaux.

³ Directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux telle qu'amendée, Article premier « Définitions, champ d'application », Section 2, alinéa a).

Les guides MEDDEV peuvent porter sur différents aspects de la mise sur le marché des dispositifs médicaux. Prenons l'exemple du guide MEDDEV 2.7/1 révision 4 qu'un fabricant pourra utiliser lors de la mise en place de son évaluation clinique. D'autres guides MEDDEV ont par exemple pour thème la surveillance du marché post-commercialisation (guide MEDDEV 2.12/1 révision 2).

2. Le marquage CE et la procédure de mise sur le marché

a. Définition du marquage CE dans le contexte du marché européen

Avant d'être mis sur le marché, un dispositif médical doit avoir obtenu le marquage CE. Celui-ci garantira la libre circulation du dispositif médical au sein du marché communautaire et de l'espace économique européen. Le marquage CE est apposé sous la responsabilité du fabricant qui doit prouver la conformité de son dispositif médical aux exigences essentielles décrites dans l'annexe I de la directive 93/42/CEE telle qu'amendée (ou dans l'annexe 1 de la directive 90/385/CEE telle qu'amendée).

La marque CE apparaît sur les emballages, les étiquette et les instructions d'utilisation du dispositif médical, une fois que le dispositif a été démontré conforme aux exigences essentielles.

Le marquage CE atteste la conformité du dispositif médical avec les exigences essentielles décrites dans les directives européennes sur les dispositifs médicaux. Ce marquage CE prouve également que le dispositif a été évalué selon les procédures d'évaluation de la conformité telles que prévues par les directives européennes sur les dispositifs médicaux.

Comment un dispositif médical obtient-t-il le marquage CE ? Tout d'abord, le dispositif médical doit avoir été préalablement classifié selon les règles de classification des directives sur les dispositifs médicaux. Une fois le dispositif médical classifié, le fabricant du dispositif médical devra prouver sa conformité aux exigences essentielles, en se basant sur les différentes procédures d'évaluation de la conformité proposées par les directives européennes sur les dispositifs médicaux. L'évaluation clinique d'un dispositif médical fait également partie

intégrante de l'évaluation de la conformité du dispositif médical aux exigences essentielles, tel que décrit au point 6.bis de l'annexe I de la directive 93/42/CEE.⁴

b. La classification des dispositifs médicaux

La classification des dispositifs médicaux est basée sur le risque que le dispositif médical peut porter sur le patient. La directive 93/42/CEE propose 4 classes de dispositifs médicaux, les classes I, IIa, IIb et III (la classe III étant la classe la plus à risque pour le patient).

Les règles de classification des dispositifs médicaux sont définies dans l'annexe IX de la directive 93/42/CEE.⁵

Cette classification est basée sur différents critères, en voici certains:

- La durée d'utilisation du dispositif médical ;
- Le caractère invasif du dispositif médical (un dispositif médical peut être invasif ou implantable) ;
- Le dispositif est un dispositif chirurgical réutilisable ;
- Le dispositif médical est destiné à agir sur le système circulatoire central ;
- Le dispositif médical est destiné à agir sur le système nerveux central.

Ces différents critères permettent l'utilisation des 18 règles de classification énoncées dans l'annexe IX de la directive 93/42/EEC. Si plusieurs règles de classifications s'appliquent pour le même dispositif, la règle la plus stricte sera prise en compte pour le choix de la classe du dispositif médical.⁶

La directive 90/385/CEE classe d'office les dispositifs médicaux implantables actifs séparément des autres dispositifs, au vu de leur risque plus élevé pour le patient.

⁴ Directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux telle qu'amendée, annexe I « Exigences essentielles », section 6.bis.

⁵ Directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux telle qu'amendée, annexe IX « Critères utilisés pour la classification »

⁶ Directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux, telle qu'amendée, annexe IX, Partie 2 « Règles d'application », section 2.5.

c. Procédures d'évaluation de la conformité des dispositifs médicaux

Une fois la classe du dispositif médical définie, le fabricant choisira la procédure d'évaluation de la conformité qui lui permettra d'obtenir le marquage CE pour son dispositif. Le fabricant du dispositif médical devra justifier auprès d'un organisme notifié de son choix, l'évaluation de la conformité de son dispositif médical. Ces procédures permettent aux fabricants de démontrer qu'ils respectent les exigences essentielles de la directive. L'organisme notifié va quant à lui vérifier que le dispositif médical est conforme, selon la procédure choisie par le fabricant.

Les différentes procédures d'évaluation de la conformité sont décrites dans l'article 11 de la directive 93/42/CEE⁷, complété par les annexes II à VII de cette même directive. Les dispositifs médicaux de classe I, non stériles et autres que ceux sur mesure, sont auto-certifiés par le fabricant. Dans ce seul cas, l'implication d'un organisme notifié n'a pas été nécessaire pour l'obtention du marquage CE.

⁷ Directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux, telle qu'amendée, article 11 « Evaluation de la conformité ».

Prenons l'exemple d'un dispositif médical de classe III. Les différentes méthodes de procédure d'évaluation de la conformité sont les suivantes :

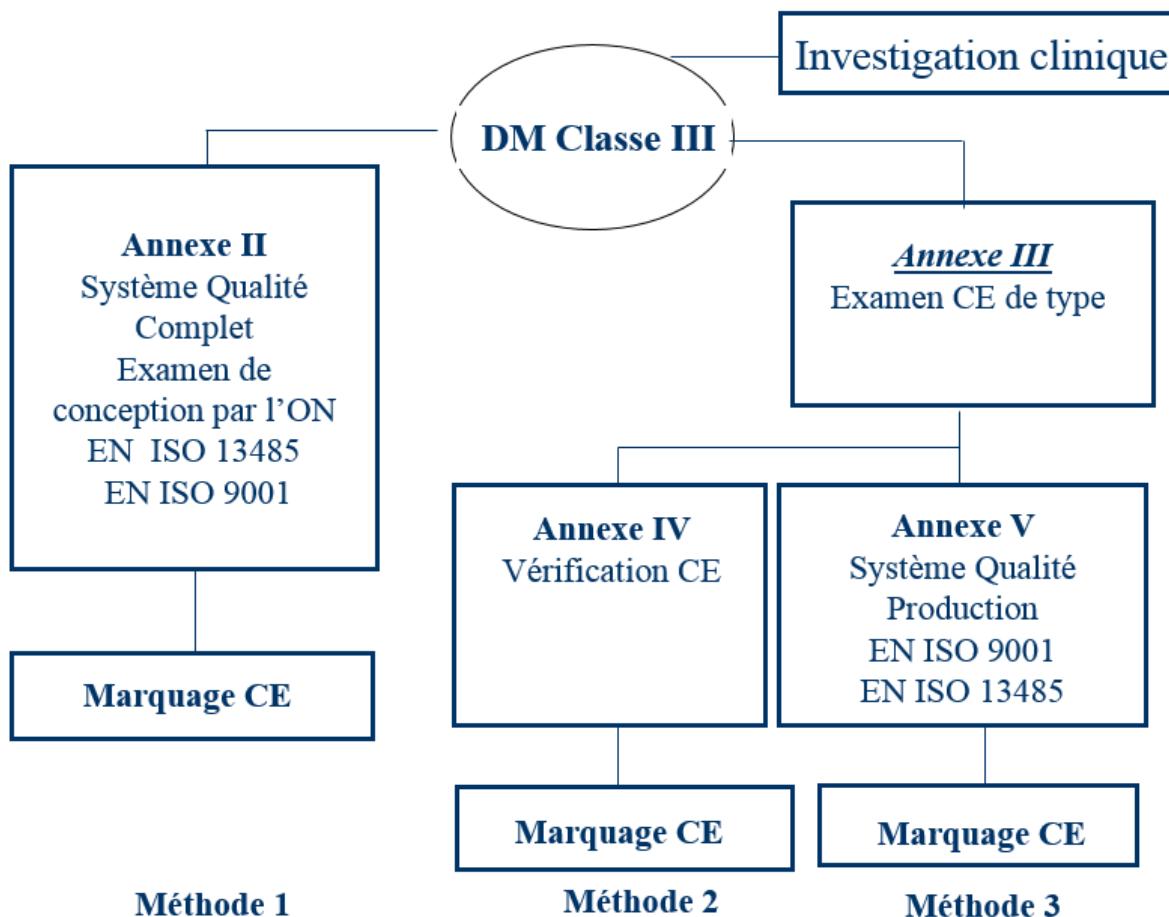


Figure 1 : Procédures d'évaluation de la conformité pour un dispositif médical de classe III

Pour les dispositifs médicaux implantables actifs, les procédures d'évaluation de la conformité sont décrites dans l'Article 99 de la directive 90/385/CEE⁸, complété par les annexes II à VI de cette même directive.

d. Principe de mise sur le marché et de mise en service :

Comme nous l'avons vu précédemment, le marquage CE permet au dispositif médical de circuler librement. Certains Etats Membres demandent cependant être informés de la mise en service des dispositifs médicaux sur leurs territoires.

⁸ Directive 90/385/CEE relative aux dispositifs médicaux implantables actifs, telle qu'amendée, article 9.

La directive 93/42/CEE définit la mise sur le marché d'un dispositif médical comme étant « *la première mise à disposition à titre onéreux ou gratuit d'un dispositif, autre que celui destiné à des investigations cliniques, en vue de sa distribution et/ou de son utilisation sur le marché communautaire, qu'il s'agisse d'un dispositif neuf ou remis à neuf* ».⁹ Il ne s'agit donc pas de la procédure d'obtention du marquage CE par le fabricant. La mise sur le marché a lieu en aval du marquage CE, au moment où le dispositif médical concerné est mis à disposition de l'utilisateur final sur le marché Communautaire.

Comme mentionné précédemment, les dispositifs médicaux de classe I, non stériles et autres que ceux sur mesure, sont auto-certifiés par le fabricant. C'est-à-dire que l'implication d'un organisme notifié n'a pas été nécessaire pour l'obtention du marquage CE. Les fabricants de dispositifs médicaux de classe I doivent informer à l'autorité compétente de leur état membre de la mise sur le marché des dispositifs médicaux de classe I. Cette notification comprend : l'adresse du siège social du fabricant, ainsi que la désignation du dispositif médical concerné.¹⁰

Lorsque le fabricant du dispositif médical de classe I est situé en dehors de l'Union Européenne, il est du devoir du mandataire (désigné par le fabricant pour ce dispositif) de notifier l'autorité compétente (de l'Etat Membre où le mandataire a son siège social) de la mise sur le marché ou de la mise en service du dispositif médical concerné. Nous aborderons plus loin le rôle et les activités des mandataires au sein de l'Union Européenne.

Pour les autres dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux implantables actifs, l'information de leur mise sur le marché ou de leur mise en service sur le territoire de certains Etats Membres dépend de la transposition dans les lois nationales de l'article 14 de la directive 93/42/CEE¹¹. (Cet article est retrouvé dans la directive 90/385/CEE sur les dispositifs médicaux implantables actifs dans l'article 10bis¹²). Nous analyserons ultérieurement l'impact de la transposition de ces articles dans les lois nationales pour les opérateurs économiques impliqués dans la notification de mise sur le marché ou de mise en service des dispositifs médicaux.

⁹ Directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux, telle qu'amendée, article premier « Définitions, champ d'application », section 2, alinéa h.

¹⁰ Directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux, telle qu'amendée, article 14 « Enregistrement des personnes responsables pour la mise des dispositifs sur le marché », section 1.

¹¹ Directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux, telle qu'amendée, article 14 « Enregistrement des personnes responsables pour la mise des dispositifs sur le marché », section 1.

¹² Directive 90/385/CEE relative aux dispositifs médicaux implantables actifs, article 10bis, section 1.

3. L'évaluation clinique des dispositifs médicaux

L'évaluation clinique fait partie intégrante de l'évaluation de la conformité aux exigences essentielles.

Elle est obligatoire pour tous les dispositifs médicaux. Ceci a été renforcé par la publication de la Révision 4 du guide MEDDEV 2.7/1. En effet, le manque de clarté de la Révision 3 de ce guide MEDDEV a conduit plusieurs fabricants à s'affranchir d'évaluation clinique, pourtant obligatoire pour tous les dispositifs médicaux.

Dans quels cas un fabricant de dispositifs médicaux se doit-il de mettre en place une investigation clinique afin de prouver la conformité de son dispositif aux exigences essentielles de sécurité et de performance ?

a. L'évaluation clinique des dispositifs médicaux et les données cliniques dans l'évaluation de la conformité

Selon la directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux, telle qu'amendée, « *la démonstration de la conformité aux exigences essentielles doit inclure une évaluation clinique conformément à l'annexe X.* »¹³

L'évaluation clinique est définie dans le guide MEDDEV 2.7/1 Révision 4 de juin 2016 comme étant « *une procédure menée pour collecter et analyser des données cliniques relatives à un dispositif médical, et d'évaluer si ces preuves cliniques sont suffisantes pour confirmer la conformité aux exigences essentielles de sécurité et de performance, lors de l'utilisation du dispositif en accord avec les instructions d'utilisation du fabricant.* » (Traduction non officielle).¹⁴

¹³ Directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux, telle qu'amendée, annexe I « Exigences générales », section 6.bis.

¹⁴ MEDDEV 2.7/1 Revision 4 (June 2016): Clinical evaluation: a guide for manufacturers and notified bodies under Directives 93/42/ EEC and 90/385/EEC.

Le principe de cette évaluation clinique est donc d'obtenir des données cliniques pertinentes permettant la démonstration de la conformité du dispositif médical aux exigences essentielles. Nous pouvons nous poser la question de savoir quelles sont les données cliniques nécessaires à l'évaluation clinique ?

Les données cliniques telles que décrites par la directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux, telle qu'amendée et par le guide MEDDEV 2.7/1 Révision 4 sont définies comme étant :

« *Les informations concernant la sécurité et/ou la performance générées par l'utilisation clinique d'un dispositif médical. Ces données cliniques proviennent :*

- *D'investigation(s) clinique(s) menée(s) sur le dispositif concerné ; ou*
- *D'investigation(s) clinique(s) ou autres étude(s) reportée(s) dans la littérature scientifique, d'un dispositif similaire pour lequel l'équivalence avec le dispositif concerné par l'évaluation clinique peut être démontrée ; ou*

De rapports publiés ou non sur d'autres expériences clinique(s) sur le dispositif en question ou sur un dispositif similaire pour lequel l'équivalence avec le dispositif concerné par l'évaluation clinique peut être démontrée. » (Traduction non officielle)¹⁵

b. Les investigations cliniques dans l'évaluation clinique

Comment se place une investigation clinique dans le processus continu de l'évaluation clinique ?

La directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux, telle qu'amendée, ne fournit pas de définition de l'investigation clinique. Le guide MEDDEV 2.7/1 Révision 4 de juin 2016, quant à lui, définit les investigations cliniques comme étant des « *investigations systématiques, sur une ou plusieurs personnes humaines, menées pour évaluer la sécurité ou la performance d'un dispositif médical. »¹⁶* »

¹⁵ MEDDEV 2.7/1 Revision 4 (June 2016): Clinical evaluation: a guide for manufacturers and notified bodies under Directives 93/42/EEC and 90/385/EEC.

¹⁶ MEDDEV 2.7/1 Revision 4 (June 2016): Clinical evaluation: a guide for manufacturers and notified bodies under Directives 93/42/ EEC and 90/385/EEC.

L’investigation clinique permet ainsi de collecter des données cliniques qui serviront plus tard à documenter le rapport d’évaluation clinique du dispositif médical. Ce rapport d’évaluation clinique fait partie intégrante de la documentation technique d’un dispositif médical, servant à l’évaluation de la conformité aux exigences essentielles, et au maintien de cette conformité. En effet, comme rappelé dans le guide MEDDEV 2.7/1 Révision 4, le rapport d’évaluation clinique évolue avec les connaissances du fabricant durant toute la vie du produit, ce n’est donc pas un document figé.

Il doit donc être mis à jour régulièrement, en fonction de la classe de risque du dispositif médical concerné. Selon le guide MEDDEV 2.7/1 révision 4, le rapport d’évaluation clinique doit être mis à jour tous les ans si le dispositif présente un certain risque pour le patient. Si ce dispositif ne présente pas de risque particulier pour la santé du patient, le rapport d’évaluation clinique pourra être mis à jour tous les deux (2) à cinq (5) ans.¹⁷ Cette décision se prend avec l’organisme notifié chargé de l’évaluation de la conformité du dispositif médical, appuyant le choix de la fréquence de revue du rapport d’évaluation clinique sur le niveau de risque pour le patient.

La réglementation actuelle (la directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux et la directive 90/385/CEE relative aux dispositifs médicaux implantables actifs, telles qu’amendées), précise dans quels cas une investigation clinique doit être obligatoirement réalisée.

La directive 93/42/CEE telle qu’amendée précise que l’investigation clinique doit être réalisée pour les dispositifs médicaux de classe III et les dispositifs implantables, sauf si des données cliniques préexistantes justifient l’absence d’investigation clinique.¹⁸

La directive 90/385/CEE relative aux dispositifs médicaux implantables actifs, telle qu’amendée, précise quant à elle que l’investigation clinique doit être réalisée pour tous les dispositifs médicaux implantables actifs (DMIA), sauf si des données cliniques préexistantes justifient l’absence d’investigation clinique.¹⁹

¹⁷ MEDDEV 2.7/1 Revision 4 (June 2016): Clinical evaluation: a guide for manufacturers and notified bodies under Directives 93/42/ EEC and 90/385/EEC, Section 6.2.3. « Updating the clinical evaluation », (a) « Frequency of updates ».

¹⁸ Directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux, telle qu’amendée, annexe X « Evaluation clinique », section 1.1.bis

¹⁹ Directive 90/385/CEE relative aux dispositifs médicaux implantables actifs, telle qu’amendée, annexe 7 « Evaluation clinique », section 1.2.

Par exemple, un fabricant peut décider de développer un cathéter cardiaque (dispositif médical de classe III). Si les caractéristiques (techniques ou l'indication) de ce nouveau dispositif médical sont comparables à celles d'un cathéter cardiaque déjà présent sur le marché, alors le nouveau fabricant pourra s'affranchir d'investigation clinique pour alimenter les données de son évaluation clinique. Cet affranchissement sera convenu avec l'organisme notifié en charge de l'évaluation du dispositif médical.

Le guide MEDDEV 2.7/1 révision 4 de juin 2016 résume ces informations et précise que l'investigation clinique doit être réalisée dans le cas de dispositifs médicaux présentant un niveau de risque élevé pour le patient. En effet, le guide MEDDEV 2.7/1 révision 4 précise que des investigations cliniques devraient être réalisées dans le cas « *d'implants et de dispositifs à haut risque, [de] dispositifs basés sur une technologie nouvelle ou avec laquelle peu d'expérience est connue, ou ceux pour lesquels l'indication thérapeutique d'un dispositif connu est étendue.* » (Traduction non officielle)²⁰

Lorsqu'un fabricant considère que la mise en place d'une investigation clinique sur son dispositif médical n'est pas nécessaire pour prouver la conformité de son dispositif médical aux exigences essentielles des directives européennes, il se doit d'effectuer une analyse de risque détaillée sur l'état de l'art actuel, en justifiant l'absence d'une investigation clinique sur le dispositif médical. Cette analyse de risque se penchera sur différents aspects du dispositif médical, à savoir le design du dispositif (est-il nouveau ? contient-il des nouveaux matériaux ?), la population cible du dispositif médical, le caractère invasif du dispositif médical ou le niveau de contact du dispositif avec les muqueuses, la présence de substance(s) médicamenteuse(s) ou de tissus d'origine animale, etc.

Cette décision est prise sur la base d'un accord avec l'organisme notifié chargé de l'évaluation de la conformité du dispositif médical concerné.

²⁰ Guide MEDDEV 2.7/1 Revision 4 (June 2016): Clinical evaluation Règlement (UE) 2017/745 sur les dispositifs médicaux, Considérant (4).: a guide for manufacturers and notified bodies under Directives 93/42/ EEC and 90/385/EEC, Appendix A2, Section b).

c. Les différents types d'investigations cliniques dans le contexte européen

Les investigations cliniques peuvent avoir différents objectifs : (1) les études exploratoires (études FIM (*First In Man*), études pilotes), nécessaires ou non à la réalisation (2) d'études confirmatoires (études pivot), et (3) les études inscrites dans le Suivi Clinique Après Commercialisation (SCAC). Au même titre que leurs objectifs, leur mise en place et leur cadre législatif sont différents.

La directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux telle qu'amendée, décrit deux objectifs pour les investigations cliniques :

« - de vérifier que, dans des conditions normales d'utilisation, les performances du dispositif sont conformes à celles visées à l'Annexe I point 3

et

- de déterminer les éventuels effets secondaires indésirables dans des conditions normales d'utilisation et d'évaluer si ceux-ci constituent des risques au regard des performances assignées au dispositif. »²¹

Les directives européennes actuelles ne sont pas suffisamment précises pour permettre à un fabricant de mettre en place une investigation clinique sans s'appuyer sur les réglementations nationales (dans lesquelles ont été transposées les directives européennes sur les dispositifs médicaux).

En effet, hormis le contexte éthique et des généralités sur les méthodes de mise en place des investigations cliniques, les directives européennes sur les dispositifs médicaux ne fournissent pas d'informations ou de lignes directrices précises sur la conduite des investigations cliniques, tel que l'obtention des autorisations, la mise en place ou le suivi de ces investigations cliniques. Les responsabilités des différents acteurs impliqués dans une investigation clinique ne sont pas abordées. C'est pourquoi, lorsque les directives européennes sont transposées dans les lois nationales de chaque Etat Membre, elles sont complétées des exigences propres à chacun de ces Etats Membres. Nous analyserons plus particulièrement le cas des investigations cliniques en France plus loin dans ce travail.

²¹ Directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux telle qu'amendée, annexe X « Evaluation clinique », section 2 « Investigations cliniques », alinéa 2.1.

Afin de pallier à ces insuffisances, les fabricants peuvent également se référer aux normes harmonisées. La norme NF EN ISO 14155 est la norme de référence pour les investigations cliniques portant sur la personne humaine.²² Ceci étant, cette norme donne les responsabilités des différents acteurs impliqués dans une investigation clinique, mais ne détaille pas le processus réglementaire nécessaire à l'obtention d'une autorisation, de mise en place ou de suivi d'une investigation clinique.

La publication de guides MEDDEV par la Commission Européenne a permis de clarifier la catégorisation des investigations cliniques au sein de l'Union Européenne.

i. Les études pré-commercialisation

La Commission Européenne a publié le guide MEDDEV 2.7/4 en 2010 (soit 20 ans après la publication de la première directive européenne sur les dispositifs médicaux) pour accompagner les fabricants et les organismes notifiés lors de la mise en place des investigations cliniques selon l'annexe X de la directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux et selon l'annexe 7 de la directive 90/385/CEE relative aux dispositifs médicaux implantables actifs. Ce document concerne uniquement les investigations cliniques mises en place pour documenter la procédure d'évaluation de la conformité et l'évaluation clinique : ce sont des études dites « pré-commercialisation ».

Selon ce guide, une investigation clinique est « *toute investigation menée ou étude systématique menée sur une ou plusieurs personnes humaines, entreprise pour évaluer la sécurité et/ou la performance d'un dispositif médical.* » (Traduction non officielle)²³

Il existe deux types d'études pré-commercialisation qui ne s'inscrivent pas au même niveau dans le plan de développement clinique : les études **exploratoires** (ou études de faisabilité, ou aussi appelées études pilotes) et les études **confirmatoires** (ou études pivot). Les études exploratoires sont effectuées avant la mise en place des études confirmatoires.

²² NF EN ISO 14155 « Investigations cliniques des dispositifs médicaux pour sujets humains : Bonnes pratiques cliniques » (mars 2011)

²³ Guide MEDDEV 2.7/4 (December 2010): Guidelines on medical devices: Guidelines on clinical investigations, a guide for manufacturers and notified bodies, Section 4 « Definitions ».

Les études **exploratoires** servent de support pour une future étude pivot, ou pour toute question de recherche fondamentale. Elles ne sont pas destinées à être le support principal d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (obtention du marquage CE), mais elles alimentent le rapport de l'évaluation clinique. Ces études de faisabilité sont souvent requises pour évaluer la sécurité et la performance du dispositif médical concerné. La conclusion attendue des autorités compétentes est de savoir si le bénéfice obtenu (sur 10 à 40 patients en moyenne) justifie le risque encouru par l'utilisation du dispositif médical.

Les études **confirmatoires** servent quant à elles de support pour le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché, le marquage CE. Les résultats en matière de sécurité et de performance d'un dispositif médical d'une étude pivot alimentent le rapport d'évaluation clinique fourni à l'organisme notifié dans le cadre de l'obtention du marquage CE. Pour ces études, le critère principal de sécurité et de performance, ainsi que le nombre de sujets nécessaires repose sur une analyse statistique et ses résultats.

Prenons l'exemple d'un fabricant d'un dispositif d'assistance ventriculaire gauche. Ce dispositif médical est classifié comme étant un dispositif médical implantable actif, et est donc réglementé par la directive 90/385/CEE. Après avoir mené une étude de faisabilité sur l'homme et avoir évalué la sécurité de son dispositif médical sur un petit nombre de patients, ce fabricant devra mettre en place une étude confirmatoire, ou autrement dit, « une étude de marquage CE ». L'objectif de cette étude sera de prouver que son produit, est sûr pour le patient et qu'il est performant. Pour cela, un plus grand nombre de patients seront inclus, et une analyse statistique sera effectuée sur les critères d'efficacité et de sécurité définis par le protocole. Les critères d'efficacité primaires pour ce type de dispositif peuvent être l'amélioration de la classe NYHA (*New York Heart Association*), proposée par la AHA (*American Heart Association*), ou une amélioration des performances du patient au test de marche de 6 minutes.

Cependant, en fonction du dispositif médical concerné, les études exploratoires ne sont pas toujours réalisées. En effet, un fabricant peut, en fonction de son dispositif médical (par exemple en fonction de sa classe ou de son indication), effectuer une première étude chez l'homme qui alimentera son dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché. Le fabricant peut faire ce choix lorsque les caractéristiques du dispositif et les risques potentiels associés sont connus (à travers la littérature scientifique existante et les résultats obtenus avec des dispositifs équivalents par exemple).

ii. *Les études post-commercialisation*

Une fois les études pré-commercialisation réalisées et le marquage CE obtenu, des études sont réalisées. Ces études sont appelées « études post-commercialisation » ou « études post-market ».

Le guide MEDDEV 2.12/2 Révision 2, publié par la Commission Européenne concerne ces études post-commercialisation. Ce guide ne fournit pas d'exigences réglementaires à proprement parler, mais apporte des lignes directrices sur la portée et le déroulement de ce type d'études.

Selon ce guide, une étude post-commercialisation (*Post-Market Clinical Follow-Up study*) est « *une étude menée après la délivrance du marquage CE d'un dispositif médical et qui a pour objectif de répondre à des questions spécifiques liées à la sécurité clinique ou à la performance (c'est-à-dire les risques résiduels) d'un dispositif dans des conditions normales d'utilisation.* » (*Traduction non officielle*)²⁴

La décision de mise en place d'une étude post-commercialisation doit être basée sur l'identification de risques résiduels possibles et/ou sur une ambiguïté concernant la performance clinique à long terme, qui pourrait avoir un impact sur le rapport bénéfice/risque du dispositif.

Dans certains cas l'étude est **considérée (d'un point de vue des conditions réglementaires de mise en place de l'étude clinique) comme une étude pré-commercialisation malgré le fait que le dispositif soit porteur du marquage CE.** En effet les exigences et prérequis réglementaires pour la mise en place de ces études sont similaires à ceux d'une étude pré-commercialisation.

A titre d'exemple, voici quelques cas concernés par cette particularité réglementaire :

- Dans le cas d'une innovation concernant le design du dispositif, les substances et/ou matériaux utilisés sur un dispositif marqué CE, ou même la procédure utilisée ;
- Dans le cas d'un changement considérable sur le produit ou dans le cas d'un changement de l'indication d'un dispositif marqué CE. Dans ce cas, le fabricant devra demander une

²⁴ MEDDEV 2.12/2 revision 2 (January 2012): Guidelines on medical devices: Post-market clinical follow-up studies, a guide for manufacturers and notified bodies, Section 4 « Definitions ».

nouvelle évaluation du dossier technique (incluant le rapport d'évaluation clinique) par son organisme notifié qui réémettra ou non le marquage CE. En effet, le marquage CE est délivré pour un dispositif défini et pour une indication particulière définie. Si le dispositif ou son indication sont modifiés, le fabricant devra alors faire une nouvelle demande d'autorisation de mise sur le marché européen pour obtenir un nouveau marquage CE sur cette nouvelle indication.

Prenons l'exemple d'un dispositif médical de classe III utilisé pour le traitement de l'insuffisance mitrale. Ce dispositif médical peut avoir été autorisé sur le marché européen et marqué CE pour une certaine indication, visant des patient ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) supérieure à 20%. Suite aux retours d'expérience des médecins utilisant ce dispositif en pratique courante, le fabricant peut se rendre compte qu'il serait intéressant d'étendre cette indication aux patients ayant un FEVG compris entre 15 et 20%. Etant en dehors de l'indication approuvée par l'organisme notifié, le fabricant devra alors réaliser une nouvelle étude clinique, alors considérée comme une étude pré-commercialisation. Ce fabricant devra également rédiger de nouvelles instructions d'utilisations pour ce dispositif médical, nouvellement marqué CE.

Les études post-commercialisation ne sont pas nécessaires dans le cas où la sécurité et la performance à moyen/long terme sont déjà connues de par l'utilisation antérieure du dispositif médical ou lorsque d'autres activités appropriées de surveillance post-commercialisation (par exemple, la matériovigilance) fourniraient des données suffisantes pour faire face aux risques pouvant apparaître au cours du cycle de vie du dispositif médical.

Dans le cas où une étude post-commercialisation n'est pas effectuée, une justification par une analyse de risques est nécessaire, et ceci devra être validé par l'organisme notifié impliqué.

d. Les inconvénients et problèmes soulevés par les directives européennes

Après avoir étudié le contexte réglementaire actuel en Europe, nous pouvons nous demander quelles sont les limites et les problèmes soulevés par les directives européennes sur les dispositifs médicaux, en matière d'évaluation et d'investigations cliniques.

En matière d'évaluation clinique, le manque de clarté de la révision 3 du guide MEDDEV 2.7/1 a pu amener certains fabricants à s'affranchir d'évaluation clinique pour leurs dispositifs médicaux. Nous pouvons nous demander comment cela a été possible pour ces fabricants ? Prenons l'exemple d'un fabricant de prothèse de genou, utilisant un matériau commun, utilisé pour les prothèses de genou concurrentes. Alors ce fabricant utilisait les données d'évaluation clinique obtenues sur ces dispositifs concurrents pour s'affranchir de l'évaluation clinique. Certains fabricants de prothèses oculaires ont utilisé par exemple des données cliniques issues d'une prothèse de genou pour s'affranchir d'évaluation clinique, sous prétexte que le même matériau est utilisé entre ces dispositifs médicaux.

Tout d'abord la transposition des directives européennes dans les différentes lois nationales entraîne des divergences en matière d'exigences parmi les différents Etats Membres pouvant alourdir le travail des acteurs de la recherche clinique. En effet, les exigences des différentes autorités compétentes européennes en matière de documentation technique à fournir sur le dispositif, ou les délais de revue des dossiers sont différents entre les Etats Membres.

Par exemple, l'ANSM (Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et autres produits de santé, l'autorité compétente française) demande pour toutes les études pré-commercialisation, la plupart de rapports de tests de biocompatibilité effectués sur le dispositif médical. Ces données ne sont pas demandées par l'autorité compétente tchèque, le SUKL (*State Institute for Drug Control*). Un promoteur devra donc prendre ces exigences propres à chaque pays lors des demandes d'autorisation pour son étude.

4. Le mandataire dans un contexte réglementaire européen

a. *Définition du mandataire et cadre réglementaire européen*

Une fois le marquage CE obtenu, le dispositif médical peut circuler librement sur le marché européen.

Certains fabricants de dispositifs médicaux ne sont pas situés dans l'Union Européenne. Afin de pouvoir mettre leur dispositif sur le marché, un mandataire, situé dans l'Union Européenne, est contracté par le fabricant, dans le cas où il souhaite mettre un dispositif médical sur le marché européen.

Le mandataire est contracté par un fabricant de dispositifs médicaux dans le cas où ce fabricant est situé en dehors de l'Union Européenne et souhaite mettre un dispositif médical sur le marché européen en son nom.²⁵ Un mandataire est contracté pour un dispositif (ou groupe générique de dispositifs). C'est-à-dire qu'un fabricant peut avoir des mandataires différents pour des groupes génériques de dispositifs différents, même au sein d'un même pays.

Le mandataire est un des opérateurs économiques impliqués dans le cycle de vie du dispositif médical, au même titre que le fabricant et le distributeur. Lorsqu'ils mettent des produits sur le marché communautaire, **les opérateurs économiques sont responsables, en fonction de leur rôle respectif dans la chaîne d'approvisionnement, de la conformité du dispositif médical à l'ensemble de la législation applicable.**

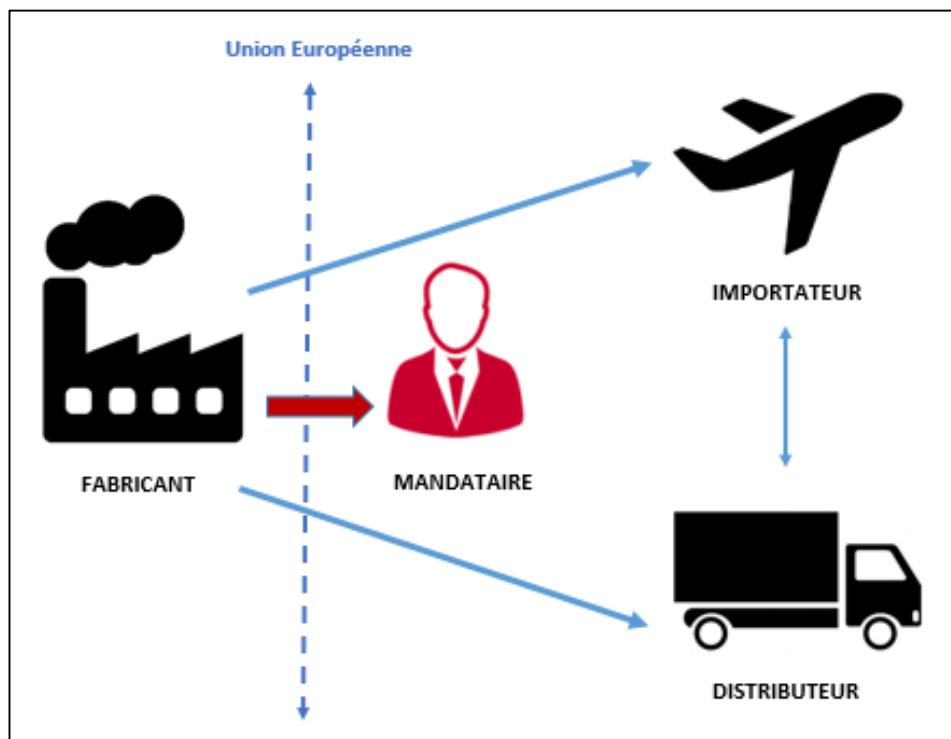


Figure 2: Les différents opérateurs économiques du dispositif médical

La directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux telle qu'amendée, définit le mandataire comme étant « *toute personne physique ou morale établie dans la Communauté qui, après avoir été expressément désignée par le fabricant, agit et peut être contacté par les*

²⁵ Directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux, telle qu'amendée, article 14 « Enregistrement des personnes responsables pour la mise des dispositifs sur le marché », alinéa 2.

autorités et les instances dans la Communauté en lieu et place du fabricant en ce qui concerne les obligations que la présente directive impose à ce dernier. »²⁶

Cette définition a été complétée par la publication du guide MEDDEV 2.5/10 de janvier 2012 sur les mandataires²⁷, après les remarques et commentaires des mandataires concernant le manque de clarté de leurs rôles et responsabilités tels que décrits dans les directives sur les dispositifs médicaux.

Le règlement (CE) n°765/2008²⁸, fixant le cadre de la surveillance du marché des produits et garantissant un haut niveau de protection des intérêts publics, ainsi que la décision n°768/2008/CE²⁹ l'accompagnant présentent un aspect du rôle du mandataire considéré, en 2008, comme précurseur de celui décrit 9 ans plus tard dans le règlement (UE) 2017/745. La décision n°768/2008/CE doit être considérée comme complémentaire au règlement (CE) n°765/2008.

La décision n°768/2008/CE n'est pas spécifique aux dispositifs médicaux, mais concerne l'ensemble des produits nécessitant un système juridique particulier et complet avant leur mise sur le marché européen. C'est le cas par exemple dans le domaine des aliments pour les animaux et les denrées alimentaires, les produits cosmétiques, les produits du tabac... Cette décision définit le mandataire comme étant « *toute personne physique ou morale établie dans la Communauté ayant reçu mandat écrit du fabricant pour agir en son nom aux fins de l'accomplissement de tâches déterminées.* »³⁰

²⁶ Directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux, telle qu'amendée, article premier « Définitions, champ d'application », alinéa j.

²⁷ MEDDEV 2.5/10 (January 2012): Guidelines for authorized representatives.

²⁸ Règlement (CE) n°765/2008 du Parlement Européen et du Conseil du 9 juillet 2008, fixant les prescriptions relatives à l'accréditation et à la surveillance du marché pour la commercialisation des produits et abrogeant le règlement (CEE) n°339/93 du Conseil.

²⁹ Décision n°768/2008/CE du Parlement et du Conseil du 9 juillet 2008, relative à un cadre commun pour la commercialisation des produits et abrogeant la décision 93/465/CEE du Conseil.

³⁰ Décision n°768/2008/CE, Annexe I « Dispositions de la législation communautaire d'harmonisation relative aux produits », chapitre R1 « Définitions », article R1, alinéa 4.

b. Les activités et responsabilités du mandataire dans le contexte actuel

Les obligations minimales du mandataire, décrites dans la décision n°768/2008/CE, sont les suivantes³¹ :

- Tenir la déclaration « CE » de conformité et la documentation technique à disposition des autorités de surveillance nationales pendant 5 ans pour les dispositifs médicaux et 15 ans pour les dispositifs médicaux implantables (ces durées de conservation proviennent de la directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux telle qu'amendée) ;
- Communiquer aux autorités nationales, sur requête motivée, tous les documents nécessaires pour démontrer la conformité d'un produit ;
- Coopérer, avec les autorités nationales, à toutes mesures adoptées en vue d'éliminer les risques présentés par les produits couverts par le mandat liant les représentants autorisés aux fabricants de dispositifs médicaux.

Le guide MEDDEV 2.5/10 relatif aux activités du mandataire et qui, contrairement à la décision n°768/2008/CE, est spécifique aux dispositifs médicaux, donne davantage d'informations sur les responsabilités et les activités d'un mandataire dans le cadre des dispositifs médicaux.

i. La responsabilité du mandataire selon la directive 93/42/CEE sur les dispositifs médicaux

Le choix d'un mandataire au sein de l'Union Européenne n'affranchit pas le fabricant des responsabilités qui lui incombent selon les directives européennes sur les dispositifs médicaux. Selon le guide MEDDEV 2.5/10 qui vient compléter la directive 93/42/CEE, le fabricant, et non pas le mandataire, est responsable des obligations telles que définies dans les directives sur les dispositifs médicaux. En effet, la directive 93/42/CEE, définit le fabricant comme étant « *la personne physique ou morale responsable de la conception, de la fabrication, du conditionnement et de l'étiquetage d'un dispositif en vue de sa mise sur le marché en son*

³¹ Décision n°768/2008/CE, annexe I « Dispositions de la législation communautaire d'harmonisation relative aux produits », chapitre R1 « Définitions », article R3, alinéa 2

*propre nom, que ces opérations soient effectuées par cette même personne ou pour son compte par une tierce personne ».*³² Le mandataire n'est donc pas responsable de ces activités, mais le fabricant ou une tierce personne (un sous-traitant par exemple) sont responsables de ces activités.

L'absence de clarté des responsabilités du mandataire dans les directives sur les dispositifs médicaux exige des fabricants et des mandataires de rédiger un contrat spécifiant les rôles et responsabilités du mandataire au sein de l'Union Européenne.

Comme stipulé dans la directive 93/42/CEE sur les dispositifs médicaux, « *les autorités compétentes doivent pouvoir s'adresser, notamment dans des situations d'urgence, à une personne responsable de la mise sur le marché qui est établie dans la Communauté.* »³³. Dans le cas où un fabricant n'est pas situé dans l'Union Européenne, c'est auprès du mandataire que les autorités compétentes nationales vont s'adresser. Pour ce faire, il est demandé aux fabricants que le nom du mandataire, ainsi que son adresse apparaissent sur les étiquettes, les emballages et les notices d'utilisation du dispositif médical concerné.

Comme nous pouvons le voir sur l'exemple d'étiquetage suivant, le nom et l'adresse du représentant autorisé apparaît au même titre que celui du fabricant sur les étiquettes du dispositif médical.

³² Directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux telle qu'amendée, article premier « Définitions, champ d'application », section 2, alinéa f.

³³ Directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux telle qu'amendée, « considérant §16 ».

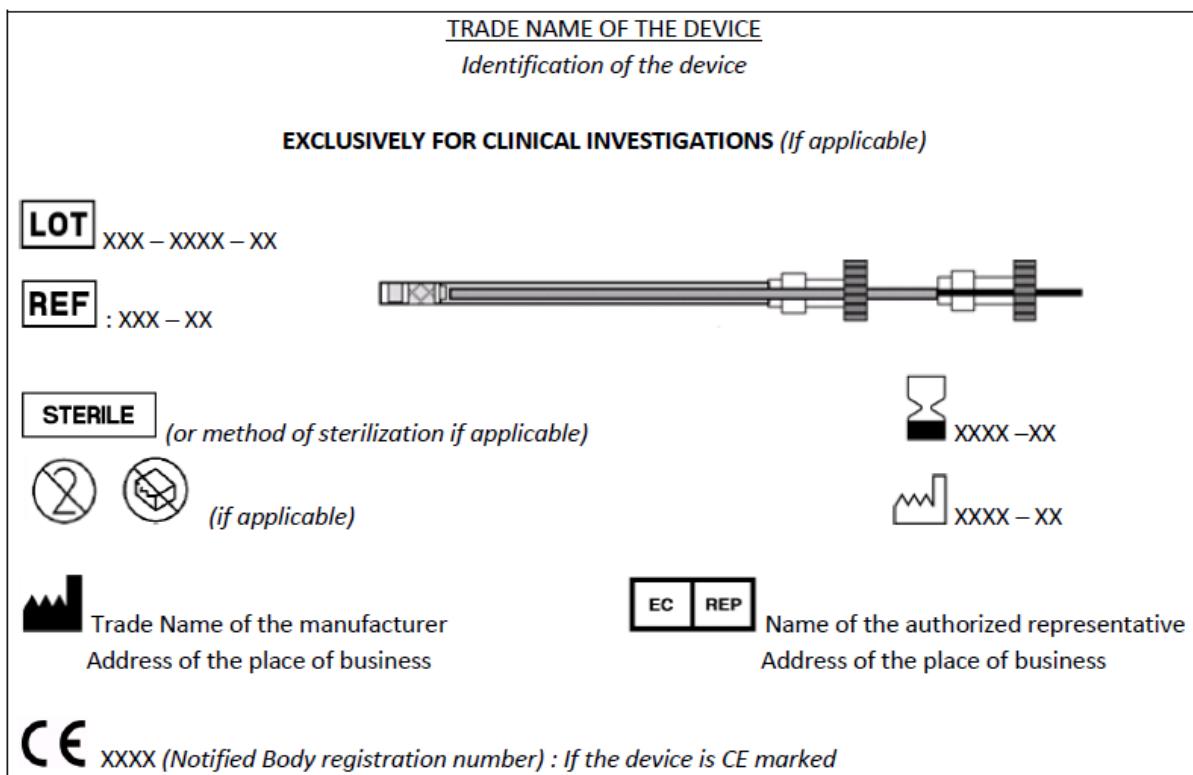


Figure 3: Exemple d'étiquette d'un dispositif médical

ii. *Les activités du mandataire*

Le guide MEDDEV 2.5/10 détaille les activités que peut avoir un mandataire au sein de l’Union Européenne dans le cadre des dispositifs médicaux. Nous analyserons ici ces activités en détail.

Tout d’abord, le mandataire sera responsable de l’enregistrement des informations relatives au fabricant et au dispositif médical auprès des autorités nationales avant la mise sur le marché de ce dispositif³⁴. La directive 93/42/CEE définit la mise sur le marché d’un dispositif médical comme étant « *la première mise à disposition à titre onéreux ou gratuit d’un dispositif, autre que celui destiné à des investigations cliniques, en vue de sa distribution et/ou de son utilisation sur le marché communautaire, qu’il s’agisse d’un dispositif neuf ou remis à neuf* »³⁵. Il ne s’agit donc pas de la procédure d’obtention du marquage CE par le fabricant. Elle a lieu

³⁴ MEDDEV 2.5/10 (January 2012): Guidelines for Authorised Representatives, Section A.1.3 « Registration ».

³⁵ Directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux telle qu’amendée, article premier « Définitions, champ d’application », section 2, alinéa h.

en aval du marquage CE, au moment où le dispositif médical concerné est mis à disposition sur le marché Communautaire.

L'article 14³⁶ de la directive 93/42/CEE telle qu'amendée stipule la mention suivante : « *Pour tous les dispositifs médicaux de classe IIa, IIb et III, les Etats Membres, peuvent, lors de la mise en service sur leur territoire, demander la communication de toutes les données permettant d'identifier de tels dispositifs, avec leur étiquette et leur mode d'emploi* ». L'article 10bis³⁷ de la directive 90/385/CEE telle qu'amendée émet la même idée : « *Les Etats Membres peuvent demander, lorsque des dispositifs sont mis en service sur leur territoire, à être informés de toutes données permettant d'identifier ces dispositifs, y compris leur étiquetage et la notice d'utilisation.* »

La transposition de ces articles des directives européennes dans les lois nationales entraîne des divergences au niveau des exigences des différents Etats Membres. En effet, les Etats Membres peuvent exiger d'être tenus informés de la mise sur le marché national ou de la mise en service de certains dispositifs médicaux. La mise en service d'un dispositif médical est, quant à elle, définie comme étant « *le stade auquel le dispositif est mis à la disposition de l'utilisateur final, étant prêt à être utilisé pour la première fois sur le marché communautaire conformément à sa destination.* »³⁸

Actuellement, plusieurs Etats Membres jouissent de ce droit de transposition en ayant élaboré leurs propres bases de données pour l'enregistrement des dispositifs médicaux et des fabricants. Chaque base de données a ses particularités. Ces exigences nationales alourdissent le travail des fabricants, des mandataires et des distributeurs qui désirent mettre un même dispositif sur le marché dans différents pays.

Par exemple, en France, l'ANSM désire être notifiée de la mise sur le marché d'un dispositif médical sur le territoire français. Pour cela, une simple communication à l'ANSM, accompagnée de la documentation d'identification du dispositif médical (étiquetage, instructions d'utilisation, certificats de marquage CE, déclaration de conformité, etc.) suffit, si

³⁶ Directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux, telle qu'amendée, article 14 « Enregistrement des personnes responsables pour la mise des dispositifs sur le marché », section 1.

³⁷ Directive 90/385/CEE relative aux dispositifs médicaux implantables actifs, article 10bis, section 1.

³⁸ Directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux telle qu'amendée, article premier « Définitions, champ d'application », section 2, alinéa i.

celle-ci est effectuée avant la mise en service du dispositif médical. La publication du décret n°2016-1716³⁹ le 15 décembre 2016 a rendu obligatoire, depuis le 1^{er} juillet 2017, la communication du résumé des caractéristiques du dispositif médical, des éléments sur l'utilisation du dispositif médical, les résultats de l'évaluation clinique du dispositif médical et d'autres informations, pour les dispositifs médicaux implantables et les dispositifs médicaux de classe III. Ce décret, ayant entraîné une vague de contestation de la part des acteurs concernés du dispositif médical, le SNITEM (Syndicat National de l'Industrie des Technologies Médicales) l'a déféré au Conseil d'Etat afin d'obtenir son annulation. Le Conseil d'Etat a fait droit à sa demande d'annulation par une décision du 26 avril 2018 (n°407982).⁴⁰

L'Espagne quant-à-elle, désire être informée, par le biais d'une plateforme en ligne de la mise en service d'un dispositif médical sur le territoire espagnol, dans les 14 jours qui suivent la date de première mise en service du dispositif concerné.

Le mandataire est le point de contact principal pour l'ensemble des autorités compétentes⁴¹. En effet, le mandataire se doit tout d'abord de maintenir à disposition des autorités compétentes nationales la documentation technique du dispositif médical, ainsi que la déclaration de conformité et les certificats de marquage CE délivrés par un organisme notifié, dans le cadre d'une potentielle inspection. Le mandataire ne peut communiquer cette documentation technique qu'aux autorités nationales compétentes.

Cette documentation technique doit être maintenue pour une période fixée en fonction du niveau de risque des dispositifs médicaux concernés. Pour les dispositifs médicaux (de toutes classes hormis les dispositifs implantables), la documentation doit être maintenue pendant une période de cinq (5) ans. Pour tous les dispositifs médicaux implantables (y compris les dispositifs médicaux implantables actifs), la documentation doit être maintenue durant au moins quinze (15) ans après la date de fabrication du dernier produit.⁴²

³⁹ Décret n°2016-1716 du 13 décembre 2016 relatif au résumé des caractéristiques du dispositif médical.

⁴⁰ Décision CE, 1^{ère} et 4^{ème} chambres réunies, 26 avril 2018, n°407982, inédit au recueil Lebon.

⁴¹ MEDDEV 2.5/10 (January 2012): Guidelines for Authorized Representatives, section A.1.5 « An authorized representative will be addressed by authorities [...] under this directive ».

⁴² Directive 93/42.CEE relative aux dispositifs médicaux telle qu'amendée, annexe II « Déclaration CE de conformité », section 6 « Dispositions administratives », alinéa 6.1.

Le mandataire peut également être responsable de la déclaration des rapports d'incidence auprès des autorités compétentes, après la revue et la validation des rapports par le fabricant et/ou le distributeur.

Le mandataire se doit également d'informer immédiatement le fabricant des réclamations et signalements relatifs à des incidents liés au dispositif médical concerné, qu'il reçoit des autorités compétentes nationales, ou de tout utilisateur final du dispositif (médecin, patient, hôpitaux, etc.).

Le mandataire peut se voir dans l'obligation de mettre fin au contrat qui le lie au fabricant, si celui-ci ne respecte pas ses obligations telles que stipulées dans les directives européennes actuelles.⁴³ Dans ce cas, le mandataire se doit d'informer l'autorité compétente de l'Etat Membre dans lequel il se trouve de la terminaison de ce contrat.

Dans cette première partie, nous avons posé le cadre actuel relatif à la preuve de conformité des dispositifs médicaux, par l'évaluation clinique et les investigations cliniques. Nous avons également analysé les exigences réglementaires actuelles pour les responsabilités et les activités de mandataire.

Nous allons maintenant nous intéresser au nouveau règlement européen (UE) 2017/745 et notamment nous nous pencherons sur certains changements clés de ce règlement, qui ne seront pas détaillés dans le reste de ce travail.

⁴³ MEDDEV 2.5/10 (January 2012): Guidelines for Authorised Representatives, Part B « Member States' Expectations »

B. La publication du règlement (UE) 2017/745

1. Les raisons de la publication de ce règlement

Les premières propositions de la Commission Européenne sur un règlement harmonisé pour les dispositifs médicaux datent de 2012.⁴⁴ La Commission Européenne avait alors publié quatre documents analysant le potentiel impact que pourrait avoir un tel règlement. Ces documents sont appelés “*Commission staff working document: Impact assessment on the revision of the regulatory framework for medical devices*”.⁴⁵ Les différents acteurs du dispositif médical ont pu avoir accès à ces textes dès 2012.

Entre 2012 et 2016, la Commission Européenne a recueilli auprès des différents acteurs du dispositif médical (autorités compétentes, fabricants, organismes notifiés, etc.) les atouts et les faiblesses du système réglementaire actuel, à savoir les directives européennes sur les dispositifs médicaux.

Sur la base des remontées des acteurs du dispositif médical impliqués, s'est établi un trilogue entre la Commission Européenne, le Parlement Européen et le Conseil de l'Europe jusqu'en 2017, date de publication officielle du règlement (UE) 2017/745.

Ce règlement a été publié le 5 avril 2017 au Journal Officiel de l'Union Européenne et est entré en vigueur le 5 mai 2017. Une période de transition de trois (3) ans a été accordée aux différents acteurs pour la mise en conformité avec le règlement (UE) 2017/745. En revanche, tous les dispositifs médicaux mis sur le marché d'ici le 26 mai 2020 devront être en conformité avec les exigences du règlement (UE) 2017/745.

« *Améliorer la santé et la sécurité, de renforcer considérablement certains aspects essentiels de l'approche réglementaire en vigueur, tels que la supervision des organismes notifiés, les procédures d'évaluation de la conformité, les investigations cliniques et l'évaluation clinique, la vigilance et la surveillance du marché, et d'introduire des dispositions garantissant la transparence et la traçabilité des dispositifs médicaux.* »⁴⁶ sont les objectifs

⁴⁴ Proposals for Regulations of the European Parliament and of the Council on medical devices, and amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) n°1223/2009 and on in vitro diagnostic medical devices.

⁴⁵ Commission staff working document: Impact assessment on the revision of the regulatory framework for medical devices, SWD (2012) 273 final (26th September 2012).

⁴⁶ Règlement (UE) 2017/745 sur les dispositifs médicaux, Considérant (4).

revendiqués par le règlement (UE) 2017/745. Ces objectifs seront abordés et étudiés au long de ce document.

Pour résumer, les 3 grands objectifs de la publication du règlement (UE) 2017/745 sont:

- Garantir un niveau élevé de protection de la santé et de sécurité des utilisateurs ;
- Assurer le bon fonctionnement du marché intérieur en obtenant un cadre réglementaire cohérent entre les Etats Membres ;
- Fournir un cadre réglementaire capable de soutenir l'innovation et la compétitivité du secteur européen.

2. Les grands changements apportés par le règlement (UE) 2017/745

a. *Un nouveau format réglementaire*

L'introduction du règlement (UE) 2017/745⁴⁷ dans le contexte des dispositifs médicaux introduit un changement radical dans le paysage réglementaire des dispositifs médicaux. En effet, le passage de plusieurs directives européennes à un seul règlement est une évolution majeure des textes européens à prendre en compte.

L'Union Européenne définit les directives comme étant « *des actes législatifs qui fixent des objectifs à tous les pays de l'UE.* »⁴⁸. Il est toutefois précisé que chaque pays est libre d'élaborer ses propres mesures pour atteindre ces objectifs. Les directives européennes sont en effet transposées dans les lois nationales, ce qui peut entraîner des divergences entre les exigences des différents Etats Membres.

Les règlements sont eux définis comme étant « *des actes législatifs contraignants. Ils doivent être mis en œuvre dans leur intégralité, dans toute l'Union européenne.* »⁴⁹. Ces règlements ne sont pas transposés dans les lois nationales des différents Etats Membres mais doivent être introduits tels quels dans les lois.

⁴⁷ Ce règlement a été publié au Journal Officiel de l'Union Européenne en date du 5 avril 2017 et modifie 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.

⁴⁸ Union Européenne : https://europa.eu/european-union/eu-law/legal-acts_fr

⁴⁹ Union Européenne : https://europa.eu/european-union/eu-law/legal-acts_fr

Le règlement (UE) 2017/745 est donc d'application obligatoire et directe à partir du 26 mai 2020 dans tous les Etats Membres, avec trois (3) ans de transition accordés aux parties prenantes de ce règlement.

b. Les changements clés du règlement (UE) 2017/745

Ce règlement a un impact majeur sur le secteur des dispositifs médicaux et sur l'ensemble de ses acteurs. En effet, les nouvelles dispositions modifient ou clarifient les obligations des différents opérateurs économiques, mais aussi l'évaluation de la conformité et la place de l'évaluation clinique dans la démonstration de cette conformité, la traçabilité des dispositifs médicaux, la supervision des organismes notifiés, etc.

Nous étudierons dans cette partie six (6) des principaux axes développés par le règlement (UE) 2017/745 qui seront à prendre en compte par les acteurs du dispositif médical pour la démonstration de conformité de leur dispositif médical et son accès au marché.

i. Une meilleure supervision des organismes notifiés

Le rôle d'un organisme notifié selon la réglementation actuelle est de conduire une évaluation de la conformité des dispositifs médicaux selon les exigences des directives européennes sur les dispositifs médicaux. Le choix de l'organisme notifié est laissé au fabricant. Ces organismes sont les seuls responsables de l'évaluation des données cliniques et techniques communiquées par le fabricant.

Les organismes notifiés ont été accusés par la presse avoir des niveaux inégaux d'exigences. Ceci pourrait mener les fabricants à se diriger vers un organisme notifié réputé plus « laxiste » afin d'obtenir plus rapidement le marquage CE du dispositif médical. C'est sur cette liberté concédée aux fabricants dans le choix de leur organisme notifié et de la procédure de certification (abordée dans la partie « *Procédures d'évaluation de la conformité des dispositifs médicaux* » précédente) que se concentrent les principales critiques à l'encontre de la réglementation européenne actuelle.

La publication du règlement (UE) 2017/745 introduit un renforcement des critères de désignation des organismes notifiés. De plus, un système de supervision de ces organismes est également mis en place. Cette notion est citée dans le règlement (UE) 2017/745 : « *Il convient, pour améliorer la santé et la sécurité, de renforcer considérablement certains aspects essentiels de l'approche réglementaire en vigueur, tels que la supervision des organismes notifiés [...]* »⁵⁰.

En effet, le renforcement de ces critères de désignation des organismes notifiés se traduit dans le nouveau règlement de la façon suivante. Les organismes notifiés seront désignés et contrôlés par les Etats Membres, selon des critères précis et stricts. Cette désignation et ce contrôle seront désormais supervisés au niveau de l'Union Européenne⁵¹, alors que ce n'était pas le cas sous l'ancienne réglementation européenne.

Le chapitre IV du présent règlement est ainsi dédié aux organismes notifiés. L'article 35 de ce chapitre concerne seulement l'autorité responsable des organismes notifiés (ARON). Cet article définit l'autorité responsable des organismes notifiés comme étant « *chargée de la mise en place et du suivi des procédures nécessaires à l'évaluation, à la désignation et à la notification des organismes d'évaluation de la conformité et du contrôle des organismes notifiés, ainsi que de leurs sous-traitants et filiales.* »⁵² Cette autorité responsable des organismes notifiés peut être différente de l'autorité nationale compétente pour les dispositifs médicaux. Auquel cas, l'autorité compétente pour les dispositifs médicaux doit être consultée pour les questions pertinentes.

Afin de pouvoir être défini comme « organisme notifié » ou afin de conserver leur certification, les organismes notifiés vont devoir effectuer une demande de désignation auprès de l'autorité responsable des organismes notifiés, telle que définie dans l'article 38 du présent règlement⁵³, ce qui n'était pas nécessaire sous l'ancienne réglementation. Cette demande doit préciser les activités d'évaluation de la conformité menées par l'organisme demandeur, ainsi que les types de dispositifs pour lesquels l'organisme demande à être désigné. L'organisme

⁵⁰ Règlement (UE) 2017/745 sur les dispositifs médicaux, considérant (4).

⁵¹ Règlement (UE) 2017/745 sur les dispositifs médicaux, considérant (50).

⁵² Règlement (UE) 2017/745 sur les dispositifs médicaux, chapitre IV « Organismes notifiés », article 35 « Autorités responsables des organismes notifiés », alinéa 1.

⁵³ Règlement (UE) 2017/745 sur les dispositifs médicaux, chapitre IV « Organismes notifiés », article 38 « Demande de désignation d'organismes d'évaluation de la conformité », alinéa 2.

demandeur devra également apporter les documents attestant du respect de l'annexe VII, qui détaille les exigences auxquelles doivent satisfaire les organismes notifiés.

L'autorité responsable des organismes notifiés dispose de trente (30) jours pour déterminer si le dossier de la demande est complet ou si des documents additionnels doivent être exigés. Lorsque le dossier est considéré complet par l'autorité responsable des organismes notifiés, celui-ci est adressé à la Commission Européenne, qui sera en charge, à travers un groupe d'experts désignés, de l'évaluation de la demande, après réception d'un rapport d'évaluation préliminaire rédigé par l'autorité responsable des organismes notifiés.

La procédure d'évaluation de la demande de notification des organismes d'évaluation de la conformité est détaillée dans l'article 39 du règlement (UE) 2017/745.

En janvier 2018, seuls deux (2) organismes notifiés avaient reçu cette nouvelle certification selon les exigences du règlement (UE) 2017/745, ce qui démontre bien la réorganisation profonde demandée aux organismes notifiés et aux autorités européennes dans le cadre de ce règlement.

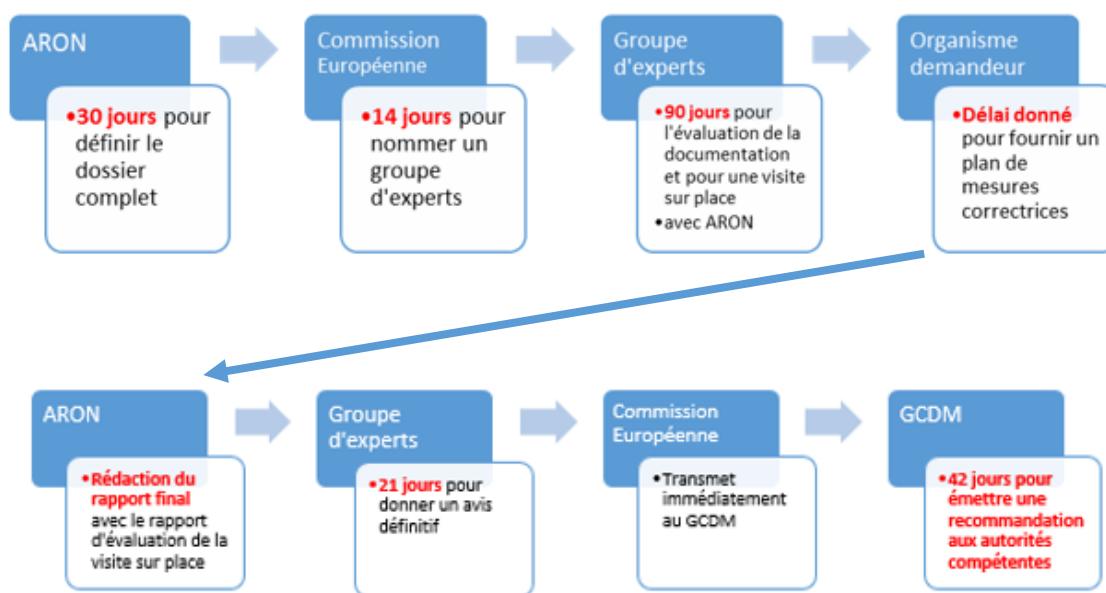


Figure 4: Procédure d'évaluation de la demande de notification des organismes d'évaluation de la conformité

Par le règlement (UE) 2017/745, les organismes notifiés se voient également attribués la possibilité d'effectuer des audits inopinés sur place et de « soumettre les dispositifs à des essais physiques ou en laboratoire pour s'assurer que les fabricants continuent de respecter la

réglementation après réception du certificat initial. »⁵⁴ Avant la publication du règlement (UE) 2017/745, les organismes notifiés pouvaient effectuer ce genre d’audits « surprise », mais cela n’était pas pratiqué couramment.

Dans le cas des prothèses mammaires PIP, l’organisme notifié concerné, le TÜV (organisme notifié allemand) a été attaqué car il n’aurait pas joué son rôle en effectuant des audits « surprise ».

Enfin, les organismes notifiés sont également impactés par la publication de la base de données EUDAMED (qui sera présentée et détaillée plus loin dans ce travail), puisque cette base de données inclut un système électronique relatif aux organismes notifiés.⁵⁵ Les organismes notifiés devront s’enregistrer dans ce système électronique.

Les informations présentes dans ce système électronique seront accessibles aux autorités compétentes des différents Etats Membres, à la Commission Européenne, aux organismes notifiés, et les informations administratives relatives aux organismes notifiés pourront également être accessibles au public.

L’ANSM a publié au courant du mois de novembre 2017 un document concernant la dénotification des organismes notifiés et l’impact pour les fabricants ayant leur siège social en France⁵⁶. Ce document explique que pour ces fabricants ayant mis sur le marché des dispositifs médicaux sur le marché en France pourront continuer à commercialiser leurs dispositifs médicaux en France, dans le cas où leur organisme notifié ait été dénotifié, et ce, dans l’attente d’obtenir un nouveau marquage CE ou dans l’attente de la renotification de l’organisme notifié. Pour ce faire, le fabricant doit transmettre à l’ANSM une demande de prorogation avant la date de dénotification ou dans le mois suivant, avec les documents suivants :

- ⊕ La liste des références de tous les dispositifs médicaux affectés par la décision de dénotification ou la cessation d’activité, en précisant le volume de vente et les pays membres de l’Union européenne dans lesquels ils sont mis sur le marché et/ou distribués ;

⁵⁴ Règlement (UE) 2017/745 sur les dispositifs médicaux, considérant (52).

⁵⁵ Règlement (UE) 2017/745 sur les dispositifs médicaux, article 57 « Système électronique relatif aux organismes notifiés et aux certificats de conformité ».

⁵⁶ ANSM Questions/Réponses « Dénotification/cessation d’activité des organismes notifiés (ON) », Mise à jour novembre 2017.

- La copie de la dernière version des certificats CE de conformité permettant d'identifier les dispositifs médicaux couverts par ces certificats ;
- Une attestation du fabricant du maintien de la conformité de ses produits aux exigences essentielles ;
- L'identification du nouvel organisme notifié, la preuve que la démarche de certification est engagée et la date prévisionnelle à laquelle celle-ci sera finalisée.

Cette position de l'ANSM fait l'objet d'un consensus dans l'Union Européenne, défini lors de la réunion européenne des autorités compétentes (CAMD) le 19 octobre 2016.

ii. Une nouvelle classification des dispositifs médicaux

Comme mentionné précédemment, le règlement (UE) 2017/745 combine sous le même texte réglementaire les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux implantables actifs. Il n'y a donc plus de distinction entre les dispositifs médicaux implantables actifs et les autres dispositifs médicaux.

Les dispositifs médicaux sont classifiés selon 22 règles de classification⁵⁷ en quatre classes de risque, les classes I, IIa, IIb, et III, contre 18 règles de classification sous les directives. La publication de ce règlement a entraîné la reclassification de certains dispositifs médicaux. Par exemple, certains logiciels « *destinés à fournir des informations utilisées pour prendre des décisions à des fins thérapeutiques ou diagnostiques* »⁵⁸ relèvent désormais de la classe IIa, alors qu'ils étaient classifiés comme classe I sous la directive 93/42/CEE sur les dispositifs médicaux.

Les fabricants de ces dispositifs re-classifiés par la publication du règlement (UE) 2017/745 devront prendre en considération les exigences relatives à leur nouvelle classe. Par exemple, certains fabricants devront mettre en place une ou des investigation(s) clinique(s) pour des dispositifs médicaux pour lesquels la preuve de conformité avait été auparavant apportée par une revue de littérature et par les données cliniques existantes seulement.

⁵⁷ Règlement (UE) 2017/745 sur les dispositifs médicaux, annexe VIII « Règles de classification », chapitre III « Règles de classification ».

⁵⁸ Règlement (UE) 2017/745 sur les dispositifs médicaux, annexe VIII « Règles de classification », chapitre III « Règles de classification », alinéa 6.3 « Règle 11 ».

D'ici mai 2020, les fabricants devront donc revoir l'ensemble des dossiers techniques des produits de leur portefeuille produits afin d'assurer le « renouvellement » de leur certificat à la fin de la période de transition pour la mise en application du règlement (UE) 2017/745.

La notion même de dispositif médical est élargie dans le règlement (UE) 2017/745 et inclut désormais : (1) des accessoires, (2) des dispositifs incluant un dispositif de diagnostic in vitro, (3) les dispositifs incluant des tissus ou cellules d'origine humaine à titre accessoire, et (4) des dispositifs n'ayant pas de destination médicale⁵⁹, dont la liste est fixée à l'annexe XVI du présent règlement. En effet, le règlement mentionne que « *les dispositifs ayant à la fois une destination médicale et non médicale respectent les exigences applicables aux dispositifs ayant une destination médicale et celles applicables aux dispositifs n'ayant pas de destination médicale.* »⁶⁰.

A la lecture de cette annexe, les dispositifs suivants entrent dans la liste des dispositifs de l'annexe XVI⁶¹ (liste non exhaustive) : les lentilles de contact, les substances ou combinaisons de substances destinées à être injectées dans la peau par injection sous-cutanée ayant un effet de comblement, les épilateurs par lumière pulsée. Les fabricants de ces produits doivent désormais respecter les exigences d'un règlement contraignant en matière d'évaluation clinique, de procédure d'évaluation de la conformité et de surveillance du marché.

⁵⁹ Règlement (UE) 2017/745 sur les dispositifs médicaux, chapitre I « Champ d'application et définitions », article premier « Objet et champ d'application », alinéa 2.

⁶⁰ Règlement (UE) 2017/745 sur les dispositifs médicaux, chapitre I « Champ d'application et définitions », article premier « Objet et champ d'application », alinéa 3.

⁶¹ Règlement (UE) 2017/745 sur les dispositifs médicaux, annexe XVI « Liste des groupes de produits n'ayant pas de destination médicale prévue visés à l'article 1^{er}, paragraphe 2 ».

| | |
|--|---|
|  | Lentilles de contact non thérapeutiques ou autres articles destinés à être introduits dans l'œil ou posés sur l'œil. |
|  | Produits destinés à être totalement ou partiellement introduits dans le corps humain par un moyen invasif chirurgical en vue de modifier l'anatomie ou de fixer des parties anatomiques, à l'exception des produits de tatouage et des piercings. |
|  | Substances, combinaisons de substances ou articles destinés à effectuer un comblement du visage, de la peau ou des muqueuses par injection sous-cutanée, sous-muqueuse ou intradermique ou toute autre mode d'introduction, sauf ceux destinés au tatouage. |
|  | Équipements destinés à être utilisés pour réduire, enlever ou détruire des tissus adipeux, tels que ceux destinés à la liposuccion, la lipolyse et la lipoplastie. |
|  | Équipements émettant des rayonnements électromagnétiques à haute intensité (infrarouge, lumière visible, ultraviolet par exemple) et destinés à être utilisés sur le corps humain, y compris les sources cohérentes et non cohérentes, monochromes et à large spectre, tels que les lasers et les équipements à lumière intense pulsée utilisés pour le resurfaçage cutané, la suppression de tatouages, l'épilation ou d'autres traitements cutanés. |

Figure 5: Liste des dispositifs non médicaux décrits à l'annexe XVI du règlement (UE) 2017/745

iii. Une précision du rôle et des responsabilités des opérateurs économiques

Le règlement (UE) 2017/745 définit des obligations à la charge de tous les opérateurs économiques du cycle de vie du dispositif médical, n'incluant pas seulement les fabricants et les mandataires, mais aussi les responsables de l'évaluation clinique, de l'assemblage, de l'importation et de la distribution. Dans la catégorie des distributeurs seront d'ailleurs concernés les pharmaciens, les grandes surfaces, les prestataires de service et les producteurs de pièces détachées. Ceci est une nouveauté introduite par le règlement (UE) 2017/745.

Le règlement insiste par ailleurs sur la nécessité d'une bonne coopération entre les différents acteurs (principalement le fabricant, le mandataire, le distributeur et l'importateur) pour la surveillance des dispositifs et la circulation des informations entre les opérateurs

économiques, notamment pour la déclaration des informations de surveillance post-commercialisation au fabricant et (lorsque nécessaire) aux autorités compétentes.

Enfin, le règlement (UE) 2017/745 précise les obligations qui incombent aux distributeurs de dispositifs médicaux. Ces obligations sont définies dans l'article 14⁶². Elles concernent toute la chaîne de distribution, allant du fabricant à l'utilisateur final.

Ainsi, désormais, le distributeur sera chargé de vérifier la conformité des produits qu'il met à disposition ainsi que de vérifier le respect par le fabricant de certaines démarches réglementaires :

- Le dispositif porte le marquage CE ;
- Une déclaration de conformité UE a été établie par le fabricant ;
- La notice d'utilisation et l'étiquetage sont conformes aux exigences du règlement ;
- L'IUD (Identifiant Unique du Dispositif) a bien été attribué par le fabricant ;
- Pour les dispositifs importés : l'importateur est clairement identifié sur le dispositif et/ou les documents d'accompagnement ;
- Les conditions de stockage et de transport sont spécifiées et le distributeur est en mesure de les respecter.

Le distributeur sera également chargé de tenir des registres dans le but d'enregistrer les évènements de non-conformité, de réclamations des utilisateurs, et de rappels ou retraits par le fabricant.

Par exemple, le pharmacien ou la grande surface mettant à disposition un dispositif médical impacté par la nouvelle classification du nouveau règlement, devront répondre à ces exigences réglementaires en matière de distribution de dispositifs médicaux. Nous pouvons nous demander si ces nouveaux acteurs de la distribution sont préparés à la mise en application des exigences du règlement (UE) 2017/745. Comment le personnel d'une grande surface pourra s'assurer que le fabricant lui fournissant ne serait-ce qu'un lot de sérum physiologique est en conformité avec le règlement (UE) 2017/745 ?

⁶² Règlement (UE) 2017/745 sur les dispositifs médicaux, chapitre II « Mise à disposition sur le marché et mise en service des dispositifs, obligations des opérateurs économiques, retraitement, marquage CE et livre circulation », article 14 « Obligations générales des distributeurs ».

iv. *La revue de la base de données EUDAMED*

La base de données EUDAMED a premièrement été introduite dans la directive 2007/47/CE. Elle n'a jamais vu le jour et n'est jamais entrée en application.

Le règlement (UE) 2017/745 introduit l'utilisation d'une base de données harmonisée entre tous les Etats Membres afin d'enregistrer toutes les données relatives aux dispositifs médicaux, que ce soient des données relatives aux investigations cliniques, aux fabricants de dispositifs médicaux, aux mandataires, ou aux dispositifs médicaux mis sur le marché européen de ces dispositifs médicaux. Cette base de données est appelée EUDAMED (*European Database for Medical Devices*) et serait l'héritière de la base de données présentée dans la directive 2007/47/CE.

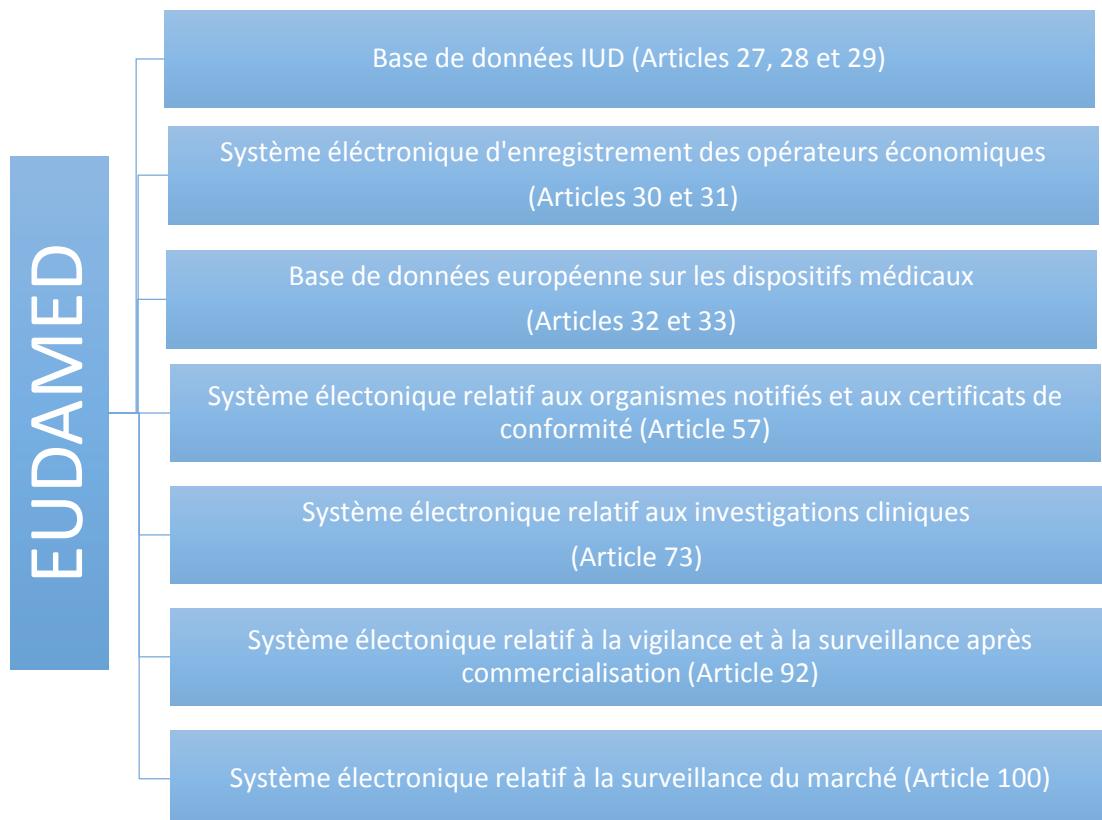


Figure 6: Base de données EUDAMED

La base de données EUDAMED actuellement utilisée au sein de l'Union Européenne ne contient que des données sur les dispositifs médicaux collectées et saisies par les autorités compétentes et par la Commission Européenne. Ces données ne peuvent être accessibles qu'à ces entités.

La base de données proposée par le règlement (UE) 2017/745⁶³ sera gérée par la Commission Européenne, avec la consultation du Groupe de Coordination en matière de Dispositifs Médicaux (GCDM). Le GCDM est une nouveauté introduite par le règlement (UE) 2017/745, dont nous aborderons les rôles et responsabilités dans les prochaines pages.

Cette version de la base de données EUDAMED a pour objectif de fournir davantage de données, plus fiables et plus accessibles. En effet, une partie des données disponibles sur la base EUDAMED ne seront accessibles qu'aux autorités compétentes et à la Commission Européenne. Des données plus larges seront accessibles aux opérateurs économiques et aux organismes notifiés, et enfin, une certaine partie de la base de données sera accessible au grand public et aux professionnels de santé.

L'objectif premier de cet élargissement et de l'amélioration de la base de données est de mettre à disposition du public et des professionnels de santé des données afin d'améliorer la transparence dans le domaine des dispositifs médicaux.

Le second objectif de cette base de données est d'améliorer la traçabilité des dispositifs médicaux mis sur le marché européen, à l'aide de numéros d'identification uniques (que ce soit pour l'identification des opérateurs économiques, des dispositifs médicaux (avec le système IUD), ou des investigations cliniques).

Cette base de données permettra également de réduire les obligations de notification multiples qui peuvent alourdir le travail des opérateurs économiques, en rassemblant toutes les notifications dans la même base de données. Cette base de données renforcera la coordination entre les Etats Membres et permettra de rationaliser et de faciliter les échanges entre les opérateurs économiques, les organismes notifiés, les promoteurs, les Etats Membres et la Commission Européenne.⁶⁴

La mise en service de cette base de données est prévue dans les deux (2) prochaines années (soit à partir de 2019). Les premiers tests sur la base EUDAMED seront effectués courant 2018, afin d'avoir une base opérationnelle courant 2019 et pouvoir y implémenter les données relatives à tous les dispositifs médicaux mis sur le marché européen, à tous les opérateurs économiques, à tous les organismes notifiés et à toutes les investigations cliniques.

⁶³ Règlement (UE) 2017/745 sur les dispositifs médicaux, chapitre II « Mise à disposition sur le marché et mise en service des dispositifs, obligations des opérateurs économiques, retraitement, marquage CE et libre circulation », article 33 « Base de données européenne sur les dispositifs médicaux ».

⁶⁴ Règlement (UE) 2017/745 sur les dispositifs médicaux, considérant (44).

v. Renforcement des exigences en matière d'évaluation clinique

Les exigences en matière d'évaluation clinique sont renforcées dans le règlement (UE) 2017/745, et ces principes s'appliquent à tous les dispositifs médicaux, et de toutes les classes de risques. En effet, dans le dossier technique d'un dispositif médical (quel que soit sa classe de risque), le fabricant doit pouvoir justifier du niveau d'évidence clinique nécessaire pour démontrer la conformité aux exigences de sécurité et de performance, en prenant compte les caractéristiques du produit et sa destination.

Les principes de l'évaluation clinique d'un dispositif médical selon le règlement (UE) 2017/745 sont fortement inspirés de ce qui est décrit dans le guide MEDDEV 2.7/1 Révision 4 sur l'évaluation clinique des dispositifs médicaux.⁶⁵

Cette évaluation clinique se base tout d'abord sur l'évaluation critique de la littérature, mais pour cela le fabricant va devoir démontrer qu'il a un accès de manière suffisante aux données disponibles. Le fabricant devra également avoir une évaluation critique de toutes les investigations cliniques disponibles réalisées, ainsi que prendre en compte les alternatives thérapeutiques proposées, afin de statuer sur le besoin ou non de réaliser une ou des investigation(s) clinique(s).

Le règlement (UE) 2017/745 prévoit également la mise en place d'un Suivi Clinique Après Commercialisation (SCAC) obligatoire pour tous les dispositifs médicaux (quel que soit leur classe de risque). Ce SCAC s'inscrit dans le plan d'évaluation clinique et le suivi post-commercialisation menés par le fabricant.

Ces nouvelles exigences vont conduire à une augmentation importante du nombre de mises en place d'études cliniques afin que les fabricants de dispositifs médicaux puissent disposer de données résultant de l'utilisation du dispositif et puissent confirmer la sécurité et la performance du dispositif médical concerné, ainsi que d'identifier les éventuels risques émergents.

⁶⁵ Guide MEDDEV 2.7/1 revision 4: Guidelines on medical devices: Clinical evaluation: a guide for manufacturers and notified bodies under directives 93/42/EEC and 90/385/EEC (June 2016).

vi. Autres changements :

- La mise en place de groupes d'experts

La publication du règlement (UE) 2017/745 introduit la création de groupes d'experts, compétents dans le domaine des dispositifs médicaux. Ces groupes peuvent avoir plusieurs missions dans le cycle de vie d'un dispositif médical.

Le premier groupe d'experts introduit par le règlement (UE) 2017/745 est le groupe d'experts chargé de l'évaluation des activités d'évaluation de la conformité des organismes notifiés. Ces experts seront en charge de la notification des organismes évaluateurs selon les exigences du règlement (UE) 2017/745 en matière d'organismes notifiés. La commission mettra à disposition une liste des experts nommés pour ces activités, de leurs domaines de compétences et de leurs expertises spécifiques.⁶⁶

Le second groupe introduit par le règlement (UE) 2017/745 est un groupe d'experts cliniques et scientifiques, compétents en matière d'évaluation clinique. Les membres de ces groupes d'experts ou de laboratoires spécialisés sont nommés par la Commission Européenne en fonction de leur expertise clinique, scientifique ou technique de pointe.⁶⁷

Les activités de ces groupes d'experts sont détaillées à l'article 106 « *Avis et conseils scientifiques, techniques et cliniques* » de ce présent Règlement. Pour les dispositifs médicaux de classe III et certains dispositifs de classe IIb, il est convenu par le règlement (UE) 2017/745 qu'un fabricant devrait pouvoir consulter volontairement un groupe d'experts, préalablement à l'évaluation clinique et/ou l'investigation portant sur son ou ses dispositif(s), sur sa stratégie de développement clinique ainsi que sur des propositions d'investigations cliniques.⁶⁸ L'avis émis par ce groupe d'experts doit être documenté dans le rapport d'évaluation clinique du fabricant.

Ce groupe d'experts peut être sollicité dans le cadre de l'évaluation de la conformité des dispositifs de classe III et certains dispositifs médicaux de classe IIb par un organisme notifié. En effet, après avoir établi un rapport sur l'évaluation clinique de ces dispositifs médicaux, l'organisme notifié envoie ce rapport à la Commission Européenne, qui le transmettra au groupe

⁶⁶ Règlement (UE) 2017/745 sur les dispositifs médicaux, chapitre IV « Organismes notifiés », article 40 « Nomination d'experts pour l'évaluation conjointe des demandes de notification ».

⁶⁷ Règlement (UE) 2017/745 sur les dispositifs médicaux, considérant (83).

⁶⁸ Règlement (UE) 2017/745 sur les dispositifs médicaux, chapitre VI « Evaluation clinique et investigations cliniques », article 61 « Evaluation clinique », alinéa 2.

d'experts.⁶⁹ Le groupe d'experts dispose alors de soixante (60) jours pour émettre un avis scientifique sur le rapport sur l'évaluation clinique fourni par l'organisme notifié. Si ce groupe d'experts décide de ne pas émettre d'avis, il dispose de vingt-et-un (21) jours pour informer, via la base de données EUDAMED, l'organisme notifié concerné. Une fois le délai de 21 ou de 60 jours passé, cet organisme notifié pourra alors engager la procédure de certification du dispositif médical concerné par le rapport sur l'évaluation clinique.

Le troisième groupe d'experts abordé dans le règlement (UE) 2017/745 est le Groupe de Coordination en matière de Dispositifs Médicaux (GCDM). Le rôle principal de ce groupe d'experts est de conseiller la Commission Européenne et de l'aider, ainsi que les Etats Membres à assurer une application harmonisée du présent règlement au sein de l'Union Européenne.⁷⁰

Les Etats Membres sont chargés de la nomination de leurs experts nationaux faisant partie du GCDM, à savoir un membre titulaire et un suppléant, pour un mandat de trois (3) ans.⁷¹ Le GCDM est présidé par un représentant de la Commission Européenne, qui ne prend pas part aux votes effectués. En fonction des sujets abordés, peuvent participer aux réunions du GCDM, en qualité d'observateurs, des représentants de l'industrie, des professionnels de santé, des patients ou des consommateurs de l'Union Européenne.⁷² Les rôles et responsabilités du GCDM sont détaillés dans l'article 105 « *Tâches du GCDM* » du règlement (UE) 2017/745.

Les activités du GCDM sont relatives à toutes les étapes de mise en application du présent règlement.⁷³ En effet, le GCDM aura tout d'abord un rôle de contribution à l'évaluation des organismes d'évaluation de la conformité et des organismes notifiés, avec le groupe d'experts chargé de l'évaluation des activités d'évaluation de la conformité des organismes notifiés. Le GCDM aura également un rôle de conseil pour une application efficace et harmonisée du règlement (UE) 2017/745 dans les Etats Membres, en assistant les autorités

⁶⁹ Règlement (UE) 2017/745 sur les dispositifs médicaux, annexe IX « Evaluation de la conformité sur la base d'un système de gestion de la qualité et de l'évaluation de la documentation technique », chapitre II « Evaluation de la documentation technique », section 5.1.

⁷⁰ Règlement (UE) 2017/745 sur les dispositifs médicaux, considérant (82).

⁷¹ Règlement (UE) 2017/745 sur les dispositifs médicaux, chapitre VIII, article 103 « Groupe de coordination en matière de dispositifs médicaux », alinéa 2.

⁷² Règlement (UE) 2017/745 sur les dispositifs médicaux, chapitre VIII, article 103 « Groupe de coordination en matière de dispositifs médicaux », alinéa 7.

⁷³ Règlement (UE) 2017/745 sur les dispositifs médicaux, chapitre VIII, article 105 « Tâches du GCDM ».

nationales compétentes dans leurs activités de coordination, et en répondant à toute question relative à la mise en application du règlement. Le GCDM aura également un rôle de veille, afin de surveiller les progrès techniques dans le domaine des dispositifs médicaux, d'en apprécier les impacts sur le respect des exigences de sécurité et de performances énoncées à l'annexe I du présent règlement, et de statuer sur la mise à jour de cette annexe I en conséquence.

Le GCDM a, à ce jour publié ses deux (2) premiers guides.⁷⁴

Nous ne savons pas à partir de quand ces groupes d'experts seront opérationnels. En revanche, nous pouvons espérer qu'ils le seront au courant de l'année à venir, afin d'aider les fabricants de dispositifs médicaux à se mettre en conformité avec les exigences du règlement (UE) 2017/745.

- L'introduction des spécifications communes

Les Exigences générales en matière de Sécurité et de Performance (par la suite nommées ESP) sont définies dans l'annexe I le règlement (UE) 2017/745⁷⁵. Les ancêtres des ESP sont les Exigences Essentielles, qui étaient définies dans l'annexe I de la directive 93/42/CEE et dans l'annexe 1 de la directive 90/385/CEE.

Les exigences générales sont étendues. Tout d'abord on observe un nombre plus importants d'exigences (13 exigences essentielles dans la directive 93/42/CEE, 16 exigences essentielles dans la directive 90/385/CEE, contre 23 ESP dans le règlement (UE) 2017/745). Cependant, les thèmes et sujets abordés dans ces exigences restent comparables avec les exigences des directives européennes sur les dispositifs médicaux, avec quelques exceptions. Par exemple, l'évaluation clinique était définie dans les exigences essentielles des directives européennes, alors qu'elle est définie dans un article à part entière dans le règlement (UE) 2017/745.

Les principaux changements concernent :

- Les exigences des dispositifs médicaux incorporant une substance considérée séparément comme un médicament ;

⁷⁴ MDCG 2018-1 Draft guidance on BASIC UDI-DI and changes to UDI-DI & MDCG 2018-2 Future EU medical device nomenclature : Description of requirements.

⁷⁵ Règlement (UE) 2017/745 sur les dispositifs médicaux, annexe I « Exigences générales en matière de sécurité et de performance ».

- Les exigences des dispositifs médicaux incorporant un ou des tissus d'origine biologique ou animale ;
 - Les exigences d'étiquetage des dispositifs médicaux ;
 - La cyber-sécurité des dispositifs médicaux.
- Impact des actes délégués et des actes d'exécution

Le règlement (UE) 2017/745 prévoit de déléguer à la Commission Européenne l'adoption d'actes délégués conformément à l'article 290 du traité sur le fonctionnement de l'Union Européenne.⁷⁶ Ces actes permettront à la Commission Européenne de modifier certains éléments non essentiels du règlement (UE) 2017/745.⁷⁷

De plus, afin d'assurer des conditions uniformes d'exécution du règlement (UE) 2017/745 au sein des Etats Membres, il convient de conférer à la Commission Européenne des compétences d'exécution, appelées actes d'exécution.⁷⁸ Ces compétences devraient être exercées en conformité avec le règlement (UE) n°182/2011 du Parlement Européen et du Conseil.⁷⁹

Nous nous pencherons dans les prochaines pages sur l'impact de ces actes délégués et actes d'exécution sur la mise en application du règlement (UE) 2017/745, notamment en matière d'évaluation clinique et sur les activités de mandataire.

A travers cette première partie, nous avons pu dresser l'état des lieux du contexte réglementaire actuel encadrant la mise sur le marché des dispositifs médicaux, par l'étude des directives européennes sur les dispositifs médicaux et de leurs exigences. En effet, à travers cette première partie, nous avons pu étudier les directives 93/42/CEE sur les dispositifs médicaux et 90/385/CEE sur les dispositifs médicaux implantables actifs et leurs exigences en

⁷⁶ Traité sur le fonctionnement de l'Union Européenne (version consolidée au 26 octobre 2012), chapitre 2 « Actes juridiques de l'Union, procédures d'adoption et autres dispositions », section 1 « Les actes juridiques de l'Union », article 290.

⁷⁷ Règlement (UE) 2017/745 sur les dispositifs médicaux, considérant (90).

⁷⁸ Règlement (UE) 2017/745 sur les dispositifs médicaux, considérant (91).

⁷⁹ Règlement (UE) n° 181/2011 du Parlement européen et du Conseil du 16 février 2011 établissant les règles et principes généraux relatifs aux modalités de contrôle par les Etats Membres de l'exercice des compétences d'exécution par la Commission. (JO L 55 du 28.2.2011, p13).

matière de marquage CE, d'évaluation clinique et d'investigations cliniques, pour finir le rôle du mandataire dans le contexte réglementaire actuel. Nous avons pu également soulever quelques critiques sur la réglementation actuelle des directives européennes.

Suite à cela, nous avons étudié l'histoire de la publication du règlement (UE) 2017/745, les raisons de cette publication, ainsi que les principaux changements développés dans ce règlement, tels que la réorganisation de la supervision des organismes notifiés, la nouvelle classification des dispositifs médicaux, et la revue de la base de données EUDAMED.

Nous allons désormais nous focaliser sur deux changements du règlement (UE) 2017/745 : l'évaluation clinique et les activités de mandataire.

II. Impact de la publication du règlement (UE) 2017/745 sur l'évaluation clinique

A. Une nouvelle définition de l'évaluation clinique

1. Les raisons de la nouvelle vision de l'évaluation clinique

Le règlement (UE) 2017/745 sur les dispositifs médicaux, publié le 5 avril 2017, introduit la notion d'investigation clinique d'une autre manière que dans les directives européennes actuelles. Tout d'abord, une annexe entière est dédiée à l'évaluation clinique (l'annexe XIV, partie A), et une seconde annexe est dédiée aux investigations cliniques (annexe XV).

Ces changements traduisent le besoin de placer l'investigation clinique au cœur de l'évaluation clinique, ainsi que le besoin de renforcer la démonstration de la performance clinique et de la sécurité des dispositifs médicaux mis sur le marché européen.

Nous nous pencherons dans les prochaines pages sur les nouvelles exigences du règlement (UE) 2017/745 en matière d'évaluation clinique et d'investigations cliniques. Nous allons également évaluer l'impact de ce nouveau règlement pour les acteurs de la recherche clinique.

2. Le cadre réglementaire de l'évaluation clinique vu par le règlement (UE) 2017/745

La partie A de l'annexe XIV, dédiée à l'évaluation clinique, redéfinit en détail les activités des fabricants dans le cadre de l'évaluation clinique, où s'inscrira l'investigation clinique. Dans un premier temps, les fabricants établissent leur **plan d'évaluation clinique** qui comprend toutes les exigences générales en matière de sécurité et de performance qui doivent être appuyées par des données cliniques. Le plan d'évaluation clinique doit aussi préciser la destination du dispositif, les groupes cibles prévus (en indiquant les indications et contre-

indications au dispositif), ou les bénéfices cliniques recherchés (en s'appuyant sur des paramètres précis).

Enfin, le plan d'évaluation clinique comporte un **plan de développement clinique**. Le plan de développement clinique décrit les objectifs attendus des investigations exploratoires (études FIM, études pilotes) nécessaires ou non à la réalisation d'études confirmatoires (études pivot) et décrit également le Suivi Clinique Après Commercialisation (SCAC).

Le recensement et l'évaluation des données cliniques disponibles ayant un intérêt (à partir de la littérature scientifique) fait partie intégrante du plan d'évaluation clinique. Le règlement (UE) 2017/745 précise⁸⁰ qu'à ce niveau de l'évaluation clinique, toutes les questions non résolues par les données cliniques disponibles (à travers la revue de littérature), devront trouver une réponse au travers d'une ou de plusieurs investigations cliniques portant sur le dispositif médical concerné par l'évaluation clinique.

En pratique, la revue de la littérature scientifique pour en extraire des données cliniques se fait avant la mise en place du plan d'évaluation clinique car elle servira à étayer ce dernier.

Le contenu du rapport d'évaluation clinique n'a pas été modifié par la publication du règlement (UE) 2017/745. Il est toujours demandé au fabricant de fournir ce rapport à l'organisme notifié avec la documentation qui alimente l'évaluation de la conformité du dispositif concerné par l'évaluation clinique, peu importe les résultats obtenus par cette évaluation clinique. Ce rapport d'évaluation clinique doit également être alimenté tout au long du cycle de vie du dispositif médical à partir des données cliniques que le fabricant obtient dans le cadre de la surveillance du marché (le Suivi Clinique Après Commercialisation, SCAC).

Le règlement (UE) 2017/745 apporte davantage de précisions que les directives européennes actuelles sur l'évaluation clinique. Ceci s'explique par le manque de clarté des directives actuelles sur l'évaluation clinique. Certains fabricants, qui s'affranchissaient d'une évaluation clinique, en s'appuyant notamment sur les données cliniques provenant de dispositifs équivalents, ne pourront plus le faire. En effet, le règlement (UE) 2017/745 précise que les questions d'équivalence doivent s'appuyer sur une justification scientifique appropriée

⁸⁰ Règlement (UE) 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux, annexe XIV « Evaluation clinique et suivi clinique après commercialisation », partie A « Evaluation clinique »

(sur le plan technique, biologique et clinique)⁸¹, qui doit être revue et validée par l'organisme notifié concerné. Cela signifie qu'il sera désormais beaucoup plus difficile, voire impossible, de s'affranchir d'une évaluation clinique et d'une investigation clinique, lorsque cela est applicable.

3. Les nouvelles exigences en matière d'évaluation clinique

Les fabricants de dispositifs médicaux devront mettre en place une stratégie clinique dès le début du projet de développement de leur dispositif médical, quelle que soit sa classe de risque. En effet, l'introduction de l'annexe XVI du règlement (UE) 2017/745 dans le champ de la réglementation des dispositifs médicaux va impacter les activités d'évaluation clinique des fabricants de dispositifs médicaux.

Le paragraphe 2 du chapitre 1 du règlement (UE) 2017/745 indique que celui-ci s'applique également aux dispositifs non médicaux listés dans l'annexe XVI du présent règlement. Les dispositifs listés dans cette annexe **ne sont pas considérés comme des dispositifs médicaux** mais devront pourtant obéir aux mêmes règles de sécurité en termes d'évaluation clinique, de preuve de conformité et de suivi après commercialisation. Pour rappel, les dispositifs listés à l'annexe XVI du règlement (UE) 2017/745 comprennent entre autre les équipements destinés l'épilation par lumière pulsée ou à la suppression des tatouages.

Ainsi, des investigations cliniques peuvent être exigées pour ces dispositifs non médicaux listés à l'annexe XVI du règlement, sauf si la prise en compte des données cliniques existantes provenant d'un dispositif médical analogue est dûment justifiée, lorsque ces données cliniques existent. Pour ce faire, les fabricants de ces dispositifs non médicaux devront se baser sur des données comparables provenant d'un dispositif médical (ayant donc une finalité médicale) analogue.

Les comités d'éthique européens seront-ils compétents pour revoir les dossiers d'investigations cliniques concernant des dispositifs qui ne tombaient pas sous le joug de la réglementation des dispositifs médicaux ? Les tatoueurs et les esthéticiennes, qui se verront

⁸¹ Règlement (UE) 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux, annexe XIV « Evaluation clinique et suivi clinique après commercialisation », partie A « Evaluation clinique », alinéa 3.

prendre le rôle d'investigateurs pour la collecte de données d'études cliniques auront-ils la sensibilisation et la formation nécessaire pour garantir la qualité de ces données collectées ?

Ce sont autant d'interrogations qui devront être résolues dans les prochains mois et avant le mois de mai 2020, date d'entrée en vigueur du règlement (UE) 2017/745.

B. Une nouvelle appréhension des investigations cliniques

1. La définition des investigations cliniques selon le règlement (UE) 2017/745

Selon le règlement (UE) 2017/745, une investigation clinique est « *toute investigation systématique impliquant un ou plusieurs participants humains destinée à évaluer la sécurité ou les performances d'un dispositif;* »⁸²

La définition de l'investigation clinique telle que proposée par le règlement (UE) 2017/745 se rapproche fortement de celle proposée par le guide MEDDEV 2.7/4. En revanche, le règlement (UE) 2017/745, contrairement aux directives européennes sur les dispositifs médicaux, offre un cadre réglementaire généreux en matière d'investigations cliniques, depuis la conception du protocole de l'étude clinique, à la terminaison de l'étude et la publication du rapport final de l'étude.

Tout d'abord, le règlement (UE) 2017/745 harmonise ses exigences avec celle du guide MEDDEV 2.7/1 révision 4 de juin 2016, en considérant les investigations cliniques obligatoires pour les dispositifs médicaux de classe III et tous les dispositifs médicaux implantables afin de prouver leur conformité aux exigences générales de sécurité et de performance.⁸³

La grande nouveauté introduite par le règlement (UE) 2017/745 est le système électronique relatif aux investigations cliniques⁸⁴. Ce système électronique sera géré et tenu à jour par la Commission Européenne et a pour but (1) de créer des numéros d'identification

⁸² Règlement (UE) 2017/745 du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, chapitre I « Champ d'application et définitions », article 2 « Définitions », alinéa 44).

⁸³ Règlement (UE) 2017/745 sur les dispositifs médicaux, considérant (63).

⁸⁴ Règlement (UE) 2017/745 du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, chapitre VI « Evaluation clinique et investigations cliniques », article 73 « Système électronique relatif aux investigations cliniques ».

uniques des investigations cliniques ; (2) de servir de point d'entrée pour toute demandes ou notifications relatives aux investigations cliniques ; (3) de servir à l'échange d'informations relatives aux investigations cliniques entre les différents Etats Membres et entre les Etats Membres et la Commission ; (4) et également de servir à la notification des évènements indésirables graves et des défectuosités de dispositifs.

La demande d'autorisation de mise en place d'une investigation clinique auprès d'un ou de plusieurs Etats Membres est déposée par le promoteur (ou son représentant légal) via le système électronique précédemment décrit. Ce système électronique devrait harmoniser les modalités de soumissions des études cliniques entre tous les Etats Membres et donc simplifier le travail de préparation mené par les fabricants et les CRO (*Contract Research Organisation*) en amont de ces études.

Le règlement (UE) 2017/745 dédie un article aux études cliniques post-commercialisation⁸⁵. Le règlement distingue deux types d'études post-commercialisation : les investigations cliniques menées pour approfondir l'évaluation d'un dispositif déjà muni du marquage CE, **dans les limites de sa destination prévue**, et les investigations cliniques conduites afin d'évaluer un dispositif médical déjà muni du marquage CE, **en dehors de sa destination prévue**.

Les exigences réglementaires des Etats Membres pour la mise en place d'études portant sur un dispositif marqué CE utilisé en dehors de sa destination prévue sont semblables à celles d'une étude pré-commercialisation. De plus, le règlement précise que si les études post-commercialisation impliquent des procédures additionnelles à celles déjà menées dans des conditions normales d'utilisation du dispositif et que ces procédures supplémentaires sont invasives ou lourdes, le promoteur se doit d'informer les Etats Membres au moins trente jours avant que l'investigation clinique ne commence, via le système électronique précédemment décrit. Une procédure dite invasive ou lourde est une procédure qui n'aurait pas été effectuée dans la pratique courante pour ce patient là, et dont les risques additionnels engendrés pour le patient sont à prendre en compte. Par exemple, cela peut être un examen d'imagerie par injection de produits de contraste. La complétion d'un questionnaire visant à l'évaluation de la

⁸⁵ Règlement (UE) 2017/745 du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux chapitre VI « Evaluation clinique et investigations cliniques », article 74 ‘Investigations cliniques concernant des dispositifs portant le marquage CE’.

qualité de vie du patient (tel que le questionnaire EQ5D), quant à elle, n'est pas considérée comme une procédure invasive ou lourde.

2. Renforcement de la base de données EUDAMED

La base de données EUDAMED contiendra un système électronique relatif aux investigations cliniques.⁸⁶ Ce système électronique servira d'outil de coopération entre les Etats Membres et permettra aux promoteurs d'introduire, volontairement, une demande unique pour plusieurs Etats Membres pour la conduite de l'investigation clinique.⁸⁷ La déclaration des évènements indésirables graves survenant pendant l'investigation clinique en question se fera sur ce système électronique.

Dans un souci de préservation du droit à la protection des données à caractère personnel, ce type de données pouvant être générées au cours d'une étude ne seront pas enregistrées dans la partie publique base de données EUDAMED.⁸⁸

3. Harmonisation des exigences européennes en matière d'investigations cliniques

a. *Demande d'autorisation auprès des Etats Membres*

L'harmonisation des exigences européennes en matière d'investigations cliniques ne concernent pas les aspects dits « intrinsèquement nationaux, locaux et éthiques » d'une investigation clinique, comme les caractéristiques du consentement éclairé du patient. C'est-à-dire que cette harmonisation ne concerne que les demandes d'autorisations faites auprès des autorités compétentes nationales. En effet l'examen éthique d'une investigation clinique est

⁸⁶ Règlement (UE) 2017/745 sur les dispositifs médicaux, chapitre VI « Evaluation clinique et Investigations cliniques », article 73 « Système électronique relatif aux investigations cliniques ».

⁸⁷ Règlement (UE) 2017/745 sur les dispositifs médicaux, considérant (46).

⁸⁸ Règlement (UE) 2017/745 sur les dispositifs médicaux, considérant (67) et règlement (UE) 2017/745 sur les dispositifs médicaux, chapitre VI, article 73 « Système électronique relatif aux investigations cliniques », alinéa 4.

réalisé par un comité d'éthique conformément au droit national.⁸⁹ Les Etats Membres sont chargés de vérifier que l'examen réalisé par les comités d'éthique nationaux sont compatibles avec les procédures d'évaluation par les autorités compétentes nationales, décrites dans le présent règlement.

Comme cité précédemment, le promoteur d'une investigation clinique menée à travers plusieurs Etats Membres, effectue une demande unique d'autorisation sur le système électronique relatif aux investigations cliniques. C'est-à-dire qu'afin de pouvoir mener une investigation clinique dans plusieurs Etats Membres, un fabricant ou son sous-traitant pourra effectuer une demande unique pour tous les Etats Membres, via la base de données EUDAMED.⁹⁰ La procédure d'évaluation de la demande unique se fera sous la direction d'un Etat coordinateur. Le choix de l'Etat coordinateur est laissé au promoteur de l'investigation clinique.

Les Etats Membres pourront participer sur une base de volontariat à ce système d'évaluation coordonnée pendant une période de sept (7) ans. A l'issue de cette période de sept (7) ans, tous les Etats Membres devront participer à l'évaluation coordonnée des investigations cliniques, si les retours des Etats Membres à la Commission Européenne sur cette procédure d'évaluation sont positifs.

b. Procédure d'évaluation d'une investigation clinique par les Etats Membres

L'Etat Membre concerné dispose d'un délai de dix (10) jours pour informer via le système électronique le promoteur de l'investigation clinique que son dossier de demande d'autorisation est complet.⁹¹ Dans le cas contraire, le promoteur dispose alors de dix (10) jours

⁸⁹ Règlement (UE) 2017/745 sur les dispositifs médicaux, chapitre VI « Evaluation cliniques et investigations cliniques », article 62 « Exigences générales relatives aux investigations cliniques conduites pour établir la conformité des dispositifs », alinéa 3.

⁹⁰ Règlement (UE) 2017/745 sur les dispositifs médicaux, considérant (68).

⁹¹ Règlement (UE) 2017/745 sur les dispositifs médicaux, chapitre VI « Evaluation cliniques et investigations cliniques », article 70 « Demande relative aux investigations cliniques », alinéa 1.

pour compléter le dossier via le système électronique relatif aux investigations. L’Etat Membre peut allonger ce délai de vingt (20) jours au maximum.⁹²

Pendant la période au cours de laquelle la demande d’autorisation est évaluée par l’Etat Membre, ce dernier peut demander des informations complémentaires au promoteur. Pour les dispositifs médicaux de classe I et les dispositifs non invasifs de la classe IIa et IIb, l’investigation clinique peut commencer dès que le promoteur est informé que son dossier est complet.

Pour les autres dispositifs médicaux (les dispositifs invasifs de la classe IIa et IIb, et les dispositifs médicaux de classe III), l’Etat Membre dispose de quarante-cinq (45) jours pour notifier l’autorisation au promoteur. Ce délai peut être rallongé de vingt (20) jours afin de permettre à l’Etat Membre de consulter le groupe d’experts mentionné à l’article 106 du règlement (UE) 2017/745.⁹³

Il faudra donc compter un délai moyen compris entre 10 et 75 jours pour recevoir l’avis final d’une autorité compétente suite à une demande d’autorisation pour une investigation clinique. Dans le cas d’une étude multicentrique, il faudra également compter 6 jours supplémentaires pour la validation du choix de l’Etat Membre coordinateur.

Bien que ces délais semblent être de longues périodes, ce sont des délais fixes et invariables entre les Etats Membres. Cela permettra aux acteurs de la recherche clinique de pouvoir évaluer au mieux les délais avant de débuter une étude en Europe.

⁹² Règlement (UE) 2017/745 sur les dispositifs médicaux, chapitre VI « Evaluation cliniques et investigations cliniques », article 70 « Demande relative aux investigations cliniques », alinéa 3.

⁹³ Règlement (UE) 2017/745 sur les dispositifs médicaux, chapitre VI « Evaluation cliniques et investigations cliniques », article 70 « Demande relative aux investigations cliniques », alinéa 6, b).

C. L'impact du règlement (UE) 2017/745 sur les activités d'évaluation clinique et d'investigations cliniques pour les acteurs du dispositif médical

Les fabricants de dispositifs médicaux et les autres acteurs impliqués dans les investigations cliniques de dispositifs médicaux (par exemple les CRO), dont les activités reposent sur la mise en place et la conduite d'investigations cliniques doivent se préparer dès aujourd'hui pour l'introduction de ce nouveau système réglementaire.

1. Impact sur le département de la Qualité

Le département de la Qualité est l'un des piliers d'une entreprise désirant mener une investigation clinique dans le respect des normes ISO 13485⁹⁴ et ISO 14155⁹⁵. C'est donc l'un des premiers départements impactés par le nouveau règlement.

En effet, afin de pouvoir s'assurer de la bonne transition entre les deux systèmes réglementaires, le système Qualité d'une entreprise menant une investigation clinique doit pouvoir démontrer que toutes les actions nécessaires ont été entreprises pour s'assurer de la conformité au règlement (UE) 2017/745.

Tout d'abord le département Qualité d'une entreprise menant une investigation clinique peut appréhender le changement de réglementation en modifiant ses procédures internes relatives aux investigations cliniques, comme par exemple les procédures de soumission aux comités d'éthique, de notification aux autorités compétentes, ou les procédures de qualification des centres investigateurs.

Les actions menées par les entreprises menant une ou des investigation(s) clinique(s) peuvent aller de moyens humains à la mise en place d'outils de traçabilité spécifiques. Nous détaillerons dans les prochaines lignes certaines actions qui peuvent être mises en place par ces entreprises.

⁹⁴ ISO 13485 : Dispositifs médicaux – Systèmes de management de la qualité – Exigences à des fins réglementaires (mars 2016)

⁹⁵ NF EN ISO 14155 « Investigations cliniques des dispositifs médicaux pour sujets humains : Bonnes pratiques cliniques » (mars 2011).

2. Formation des collaborateurs

Afin d'assurer une conformité aux exigences du règlement en matière de soumission pour la demande d'autorisation initiale pour une investigation clinique, une entreprise menant une ou des investigation(s) clinique(s) doit s'assurer que ses collaborateurs ont tous la même compréhension et interprétation du règlement (UE) 2017/745.

Pour ce faire, une entreprise menant une investigation clinique se doit de former au nouveau règlement l'ensemble des collaborateurs en charge des activités réglementaires et opérationnelles.

Ces formations peuvent porter sur les modalités de soumission initiale d'une investigation clinique⁹⁶, comme sur le contexte réglementaire de l'évaluation clinique⁹⁷. Pour ce faire, certains membres d'une entreprise menant une ou des investigation(s) clinique(s) doivent participer à des formations proposées par des organismes extérieurs, afin de pouvoir former les autres membres de la société.

De plus, le règlement (UE) 2017/745 requiert « *une description détaillée des procédures cliniques et des essais diagnostiques utilisés au cours de l'investigation clinique et, notamment, des informations sur tout écart par rapport à la pratique clinique courante.* »⁹⁸. Ceci implique qu'au-delà des connaissances réglementaires ou de gestion de projets cliniques, les collaborateurs doivent être en mesure d'interagir avec les investigateurs sur des questions de pratiques médicales courantes dans chaque domaine thérapeutique étudié.

L'entreprise peut donc proposer des formations aux membres des départements des Affaires Réglementaires ou des Opérations Cliniques sur les domaines thérapeutiques pour lesquels l'entreprise entreprend une ou des investigation(s) clinique(s).

A noter qu'au-delà de leur formation sur des domaines thérapeutiques particuliers, les collaborateurs d'une entreprise menant une ou des investigation(s) clinique(s) peuvent, afin de s'assurer de la véracité des informations fournies pour la demande d'autorisation, contacter les

⁹⁶ Conformément au règlement (UE) 2017/745, annexe XV « Investigations cliniques », chapitre II « Documentation relative à la demande d'investigation clinique ».

⁹⁷ Conformément au règlement (UE) 2017/745, annexe XIV « Evaluation clinique et suivi clinique après commercialisation », partie A « Evaluation clinique ».

⁹⁸ Règlement (UE) 2017/745, annexe XV « Investigations cliniques », chapitre II « Documentation relative à la demande d'investigation clinique », alinéa 2.8.

centres investigateurs. En effet, sélectionnés pour leur expérience dans le domaine thérapeutique étudié, les médecins investigateurs peuvent apporter leur aide quant à la pratique courante des médecins, qui peut varier au sein d'un même pays, ainsi que d'un pays à l'autre.

3. Mise en place d'outils de traçabilité

La mise en place d'outils de traçabilité peut être une aide pour les entreprises menant une ou des investigation(s) clinique(s). Ces outils sont particulièrement recommandés pour les entreprises menant plusieurs investigations cliniques simultanément. Sont concernés les entreprises possédant plusieurs dispositifs médicaux sous investigation clinique, ou les CRO (*Contract Research Organisation*) car la multiplicité des projets et des collaborateurs impliqués est un risque à prendre en compte.

a. Traçabilité des formations des collaborateurs

Le département Qualité peut par exemple, mettre en place un tableau de suivi des formations des collaborateurs, afin de s'assurer que tous ses collaborateurs aient la bonne interprétation des exigences du règlement (UE) 2017/745 en matière d'investigations cliniques.

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|---------------|--|----------------------|---|----------------------|--------------------------|----------------------|
| | Généralités sur le Règlement (UE) 2017/745 | Date de la formation | Investigations cliniques selon le Règlement (UE) 2017/745 | Date de la formation | Domaine thérapeutique XX | Date de la formation |
| | Formateur: XXX | | Formateur: XXX | | Formateur: XXX | |
| 4 Michel B. | Oui | 01/08/2017 | Non | | Oui | 14/11/2017 |
| 5 Patricia A. | Oui | 01/08/2017 | Oui | 05/10/2017 | Oui | 14/11/2017 |
| 5 Josiane V. | Oui | 01/08/2017 | Oui | 05/10/2017 | Oui | 14/11/2017 |
| 7 René L. | Non | | Non | | Oui | 14/11/2017 |
| 3 Martine M. | Oui | 01/08/2017 | Non | | Oui | 14/11/2017 |
| 9 Michel B. | Non | | Oui | 05/10/2017 | Oui | 14/11/2017 |
| 0 Patricia A. | Oui | 10/09/2017 | Non | | Oui | 14/11/2017 |
| 1 Josiane V. | Oui | 10/09/2017 | Non | | Oui | 14/11/2017 |
| 2 René L. | Non | | Oui | 05/10/2017 | Oui | 14/11/2017 |
| 3 Martine M. | Non | | Non | | Non | |
| 4 Michel B. | Non | | Non | | Non | |
| 5 Patricia A. | Oui | 10/09/2017 | Oui | 05/10/2017 | Non | |
| 6 Josiane V. | Oui | 10/09/2017 | Non | | Oui | 14/11/2017 |
| 7 René L. | Non | | Oui | 05/10/2017 | Oui | 14/11/2017 |
| 8 Martine M. | Non | | Non | | Non | |

Figure 7: Exemple d'outil de traçabilité des formations aux exigences du règlement (UE) 2017/745 en matière d'investigations cliniques

b. Traçabilité des projets en cours dans l'entreprise

Le département Qualité d'une entreprise menant des investigations cliniques doit également mettre en place un outil de traçabilité des projets cliniques en cours au sein de l'entreprise. Cet outil est applicable qu'il s'agisse d'un fabricant de dispositifs médicaux ou d'une CRO.

En effet, pendant la période de transition de 3 ans proposée par le règlement (UE) 2017/745, certains nouveaux projets seront mis en place selon les exigences de ce nouveau règlement, alors que d'autres seront encore mis en place selon la réglementation actuelle (à savoir les directives européennes sur les dispositifs médicaux).

Cet outil peut prendre la forme d'un tableau de suivi des projets avec comme indication principale le processus réglementaire suivi, à savoir la réglementation européenne actuelle (les directives européennes sur les dispositifs médicaux) ou le règlement (UE) 2017/745. Ce type d'outil de traçabilité permettra aux entreprises menant des investigations cliniques de s'assurer qu'à la fin de la période de transition de 3 ans, la totalité des projets cliniques dans lesquels elle est engagée seront en pleine conformité avec les exigences du règlement (UE) 2017/745.

| | | | |
|---------------------------------------|--|---|--|
| | Etude de faisabilité (<i>First In Man</i>) LVAD Code projet : RS1021 | Etude pivot (<i>Objectif marquage CE</i>) TAVI Code projet: VN2345 | Etude après commercialisation prothèse de hanche Code projet: LK8976 |
| Chef de projet Réglementaire | Michel B. : Formation Règlement (UE) 2017/745 reçue le 01/08/2017 | Josiane V. : Formation Règlement (UE) 2017/745 reçue le 01/08/2017 | Martine M. : Formation Règlement (UE) 2017/745 reçue le 01/08/2017 |
| Chef de projet Clinique | Patricia A. : Formation Règlement (UE) 2017/745 reçue le 01/08/2017 | René L. : Formation Règlement (UE) 2017/745 non reçue. | Patricia A. : Formation Règlement (UE) 2017/745 reçue le 01/08/2017 |
| France | | | |
| Date autorisation ACN (si applicable) | 23/04/2016 | En cours | 24/05/2016 |
| Date avis comité d'éthique | 14/02/2016 | En cours | 05/06/2016 |
| Statut Règlement (UE) 2017/745 | Autorisations reçues avant la publication du RDM: amendement à venir, soumission sur EUDAMED à confirmer | L'étude a été soumise en France selon les exigences de la Loi Jardé et de la Directive 93/42/CEE. | Autorisations reçues avant la publication du RDM: amendement à venir, soumission sur EUDAMED à confirmer |
| Opérations cliniques | | | |
| Formation des collaborateurs | Chefs de projets : formations reçues ARC : formations en cours | Chefs de projets : formations en cours ARC : formations en cours | Chefs de projets : formations reçues ARC : formations en cours |
| Italie | | | |
| Date autorisation ACN (si applicable) | | 23/12/2017 | 30/10/2016 |
| Date avis comité d'éthique | | 11/11/2017 | 20/09/2016 |
| Statut Règlement (UE) 2017/745 | | L'étude a été soumise en Italie selon les exigences nationales italiennes actuelles | Autorisations reçues avant la publication du RDM: amendement à venir, soumission sur EUDAMED à confirmer |
| Opérations cliniques | | | |
| Formation des collaborateurs | | Chefs de projets : formations en cours ARC : formation reçue | Chefs de projets : formations reçues ARC : formations en cours |
| Allemagne | | | |

Figure 8: Tableau de suivi des projets en cours

D. Etude de cas : l'exemple de la France

Après avoir étudié le contexte réglementaire de l'évaluation clinique et des investigations cliniques selon les directives européennes sur les dispositifs médicaux, et analysé l'impact de la publication du règlement (UE) 2017/745 sur les investigations cliniques, intéressons-nous plus particulièrement au cas de la France. Quelle est la réglementation actuelle en France en matière d'investigations cliniques ? Comment la publication du règlement (UE) 2017/745 va impacter les investigations cliniques en cours et à venir en France ?

1. Le contexte réglementaire français actuel

Penchons-nous tout d'abord sur la transposition des directives européennes sur les dispositifs médicaux dans la loi nationale française.

La transposition des directives européennes sur les dispositifs médicaux dans les réglementations nationales de chaque Etat Membre entraîne une forte divergence des exigences de ces Etats en matière d'investigations cliniques. Voyons l'exemple de la France, qui a publié en fin d'année 2016 le décret d'application de la loi Jardé, entraînant une modification radicale de la façon d'appréhender les investigations cliniques en France.

La loi n°2012-300 du 5 mars 2012⁹⁹ relative aux Recherches Impliquant la Personne Humaine, est entrée en application en fin d'année 2016, par la publication du décret d'application n°2016-1537 du 16 novembre 2016¹⁰⁰. Plus connus sous le nom de « **Loi Jardé** », ces textes introduisent des changements majeurs dans l'environnement réglementaire français applicable aux investigations cliniques existant depuis 30 ans avec la loi Huriet-Serusclat.

⁹⁹ Loi n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine du code de la santé publique.

¹⁰⁰ Décret n°2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine.

| LOI HURIET révisée (2004) | LOI JARDE modifiée (2016) |
|--|---|
| 1. Recherches biomédicales | 1. Recherche interventionnelles (RIPH1) |
| 2. Recherches portant sur les soins courants | 2. Recherches interventionnelles à risques et contraintes minimes (RIPH2) |
| 3. Recherches non interventionnelles/observationnelles | 3. Recherches non interventionnelles (RIPH3) |

Figure 9: Récapitulatif des études pré et post Loi Jardé

La nouvelle loi distingue trois types de Recherches Impliquant la Personne Humaine (RIPH)¹⁰¹. Une classification de trois niveaux de risque pour le patient a été définie :

- Les recherches « **interventionnelles** » (RIPH1) qui correspondent aux anciennes recherches biomédicales de la loi Huriet ; ces recherches comportent une intervention sur la personne, non justifiée par sa prise en charge habituelle, c'est-à-dire une intervention non dénuée de risques sur les personnes. On compte parmi ces recherches, celles portant sur des médicaments, sur les autres produits de santé (mentionnés à l'article L.5311-1, dont les dispositifs médicaux), et aussi sur des recherches ne portant pas sur des produits de santé (par exemple des recherches portant sur des denrées alimentaires).
- Les recherches « **à risques et contraintes minimes** » (RIPH2) dont la liste a été fixée par un arrêté¹⁰² ; Ces recherches peuvent comporter l'utilisation de produits de santé, mais ceux-ci sont alors utilisés dans les conditions habituelles d'utilisation. Elles peuvent comporter des actes peu invasifs (prélèvements veineux sanguins, imagerie non invasive...).
- Les recherches « **observationnelles** » ou « **non-interventionnelles** » (RIPH3) ; Ce sont les recherches qui ne comportent aucun risque ni aucune contrainte, et dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits sont utilisés de manière habituelle. Ce peut être par exemple des observations portant sur l'observance des traitements, ou la comparaison des pratiques d'un centre de soin à un autre.

¹⁰¹ Article L.1121-1 du code de la santé publique.

¹⁰² Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 2° de l'article L.1121-1 du code de la santé publique.

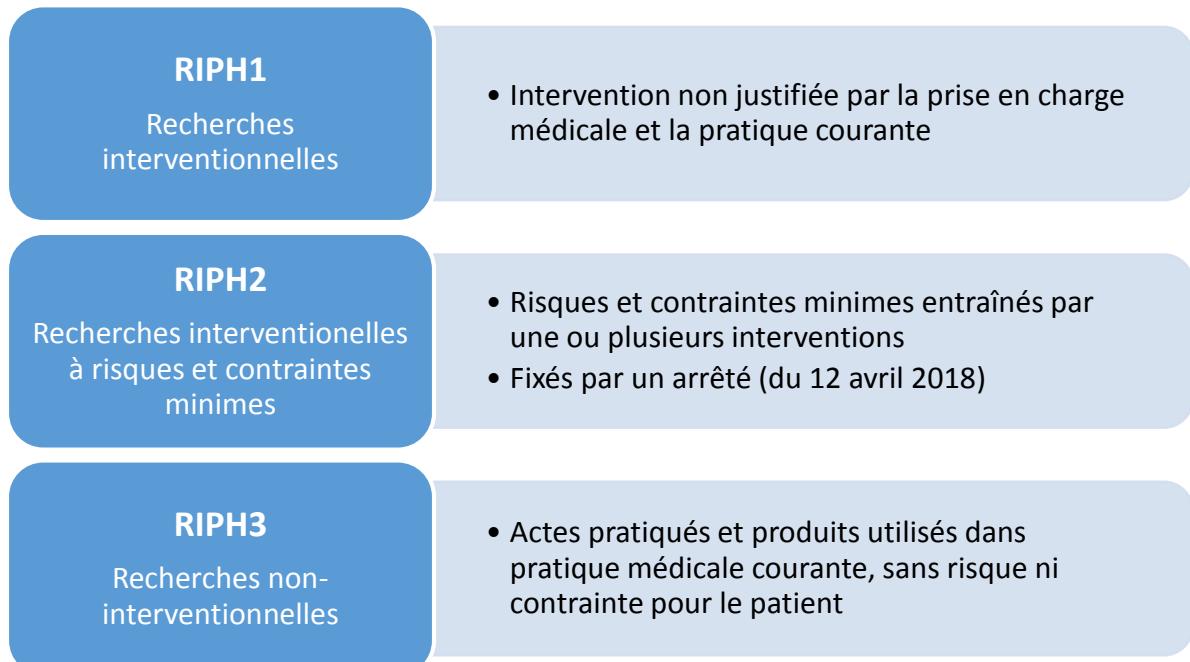


Figure 10: Récapitulatif des recherches impliquant la personne humaine selon la loi Jardé

La nouveauté de la publication de la loi Jardé réside dans l'introduction des recherches non interventionnelles dans le champ de la loi.

Les recherches interventionnelles (ou RIPH1) peuvent concerter des dispositifs marqués CE ou non. Les recherches interventionnelles peuvent donc être des études pré-commercialisation comme des études post-commercialisation. Ces études restent soumises à un double contrôle réglementaire, composé de l'avis préalable d'un Comité de Protection des Personnes (CPP) et d'une autorisation de l'autorité compétente française, l'ANSM.

Les recherches à risques et contraintes minimes (ou RIPH2) s'apparentent à l'ancienne qualification d'études en « soins courants » utilisée sous la loi Huriet, mais incluent d'autres catégories de recherches parfois difficiles à qualifier sous l'ancienne réglementation. Les RIPH2 ne peuvent être menées que sur des dispositifs médicaux marqués CE. Ces études requièrent un avis préalable du CPP et une notification de cet avis auprès de l'ANSM. Afin de déterminer si une recherche peut être catégorisée comme une recherche à risques et contraintes minimes, l'arrêté du 12 avril 2018¹⁰³ est venu fixer la liste des procédures considérées comme portant des risques et contraintes minimes pour le patient.

¹⁰³ Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 2° de l'article L.1121-1 du code de la santé publique.

Les recherches observationnelles ou non interventionnelles (ou RIPH3) relèvent désormais de la loi Jardé, alors que cette catégorie d'étude était initialement régie par loi Informatique et Liberté de 1978¹⁰⁴. La loi Jardé rend désormais obligatoire l'avis préalable d'un CPP et la notification de cet avis auprès de l'ANSM lorsque cette étude est menée sur des dispositifs marqués CE, et qu'elle ne comporte aucun risque ni aucune contrainte pour le patient. L'obtention d'un avis par le CPP rendra désormais possible la publication par les investigateurs des données issues de ces études dans des revues scientifiques (seulement après que l'étude ait été publiée sur un site de publication des données cliniques, tel que le site <http://www.clinicaltrials.gov>).

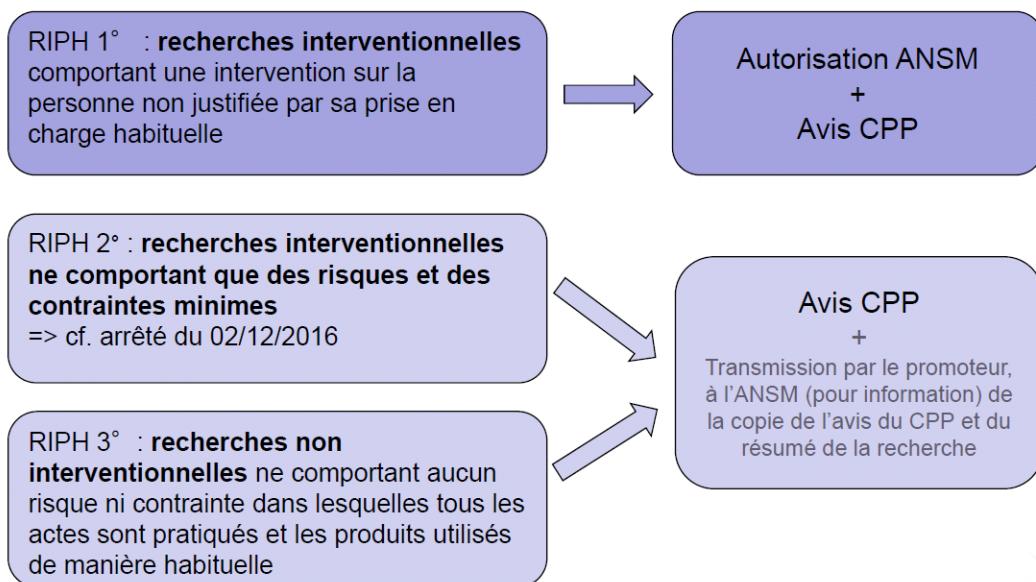


Figure 11: Processus d'autorisation des RIPH auprès d'un CPP et de l'ANSM

Un des grands changements entraînés par la publication du décret d'application de la loi Jardé est l'introduction du tirage au sort des CPP. En effet, la compréhension de la technologie mise en œuvre dans un dispositif médical est essentielle lors de la revue du dossier de recherche. Ce nouveau système introduit un degré d'incertitude dans le processus de revue des dossiers par les CPP. En effet, certains CPP n'ont pas une grande expérience dans le domaine des

¹⁰⁴ Loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.

investigations cliniques de dispositifs médicaux. Certains centres investigateurs ont une activité plus développée dans certains domaines thérapeutiques. Ces centres attirent donc plus d'études cliniques portant sur ce domaine thérapeutique. Les CPP de ces centres ont donc une appétence plus développée pour la revue des dossiers portant sur ces aires thérapeutiques. L'introduction de la désignation des CPP par tirage au sort répartit aléatoirement les dossiers sur le territoire français, attribuant donc des dossiers de demande d'autorisation à des CPP n'étant pas habitués à la recherche clinique portant sur certaines aires thérapeutiques.

De plus, les CPP ne sont plus responsables de la revue de la méthodologie de la recherche, cette compétence a été transférée à l'ANSM, dans le cadre des études interventionnelles (RIPH1) seulement. L'ANSM est désormais chargée d'effectuer une revue approfondie des données de biocompatibilité fournies par le promoteur de l'étude.

L'ANSM a publié au mois de juin 2017 un guide destiné aux promoteurs encadrant le format des dossiers de demande d'autorisation déposés (pour les RIPH1 seulement). Les exigences de l'ANSM entraînent des contraintes administratives impactant le travail des promoteurs. Ceci a été relevé par l'AFCRO (Association Française des CRO), France Biotech et d'autres groupes de réflexion, à travers une lettre ouverte destinée à la Ministre de la Santé, alertant de la diminution des études cliniques mises en place en France.¹⁰⁵

Les délais de revue des dossiers soumis pour avis ne sont, quant à eux, quasiment pas impactés par cette nouvelle réglementation nationale. L'ANSM dispose de 60 jours pour émettre ou non une autorisation (dans le cas des RIPH1). Les CPP quant à eux, disposent de 60 jours pour émettre un avis, dans le cas des RIPH1, et de 45 jours pour les RIPH2 et 3.

Seule exception : les études non interventionnelles sont désormais soumises pour avis préalable au CPP mais l'obtention d'une autorisation du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) et de la Commission Nationale de l'Informatique et Libertés (CNIL) n'est plus nécessaire, depuis

¹⁰⁵ « Lettre Ouverte : Lutter contre la délocalisation des essais cliniques », adressée au Ministère des Affaires sociales et de la Santé, le 13 décembre 2017.

l'introduction de la Méthodologie de Référence MR-003 en juillet 2016¹⁰⁶, ce qui simplifie les procédures et les délais pour les promoteurs d'investigations cliniques.

Les études engagées avant le 18 novembre 2016 ne seront pas soumises à la loi Jardé pendant 5 ans. Il y aura donc une coexistence de deux systèmes réglementaires pendant cet intervalle.

En conclusion, la nouvelle réglementation française sur les recherches impliquant la personne humaine introduit en France une nouvelle façon d'appréhender la recherche clinique. Cette nouvelle législation est intervenue à moins de quelques mois de la publication du règlement (UE) 2017/745 sur les dispositifs médicaux. Ceci va une nouvelle fois bouleverser le cadre législatif français des investigations cliniques puisque la loi Jardé devra être amendée pour s'aligner avec les exigences en matière d'investigations cliniques du règlement (UE) 2017/745.

2. Impact de la publication du règlement (UE) 2017/745 sur la recherche clinique en France

Les promoteurs d'investigations cliniques, doivent prévoir de nouveaux changements pour leurs études en cours et à venir en France. En effet, comme nous l'avons abordé précédemment dans ce travail, la publication du règlement (UE) 2017/745 va venir une fois de plus chambouler la mise en place et la conduite des investigations cliniques.

En quoi les investigations cliniques menées en France seront-elles impactées par la publication du règlement (UE) 2017/745 ? Comment les autorités nationales françaises, les comités d'éthiques, ainsi que les promoteurs vont-ils appréhender ces changements ?

Prenons l'exemple des dispositifs listés à l'annexe XVI du règlement (UE) 2017/745. Comme cité précédemment, certains de ces dispositifs non médicaux devront être sujets à des investigations cliniques pour démontrer leur sécurité et leur conformité aux exigences du règlement. Ces dispositifs non-médicaux entrent *à priori* dans la catégorie des études non-

¹⁰⁶ Délibération n°2016-263 du 21 juillet 2016 portant homologation d'une méthodologie de référence relative aux traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches dans le domaine de la santé ne nécessitant pas le recueil du consentement exprès ou écrit de la personne concernée (MR-003).

interventionnelles (RIPH3). En effet, « *les recherches non-interventionnelles sont entendues comme toute recherche dans le cadre de laquelle le ou les produits sont prescrits ou utilisés de manière habituelle sans procédure inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance et qui se conforment à la [...] notice d'utilisation [...]* »¹⁰⁷. N'oublions pas de rappeler l'objectif des RIPH qui vise à **développer les connaissances biologiques ou médicales**.

Ces dispositifs non-médicaux semblent se trouver dans un vide réglementaire, car ils ne revendiquent pas de finalité médicale, donc les investigations cliniques portant sur ces dispositifs non médicaux ne permettront pas de développer les connaissances biologiques ou médicales.

Afin de s'affranchir des investigations cliniques, les fabricants de ces dispositifs pourront baser leur évaluation clinique sur des données provenant de dispositifs analogues ayant une destination médicale et reposant sur une technologie similaire. Comment ces fabricants pourront choisir le dispositif médical analogue sur lequel s'appuyer ? Il semble donc complexe pour ces fabricants de pouvoir s'affranchir des investigations cliniques.

A titre de rappel, les dossiers de demande d'autorisation de RIPH3 sont revus par les comités d'éthiques. Ces comités d'éthiques auront-ils la compétence pour revoir les dossiers de demande d'autorisation des investigations cliniques portant sur des dispositifs non médicaux ? Pour information, la capacité des CPP français est limitée à 4500 dossiers par an. On peut donc légitimement se demander si les CPP auront la capacité d'absorber cette nouvelle charge de travail.

De plus, les dispositifs non médicaux, n'étant pas des produits de santé, ne tombent pas sous le joug de l'ANSM.

Il faut donc trouver des solutions pour rendre possible la future application du règlement (UE) 2017/745 en France, notamment pour ce qui concerne les dispositifs non médicaux. Sera-t-il possible de demander une période de transition plus longue pour ces dispositifs non-médicaux ? Les dossiers de demande d'autorisation déposés auprès des CPP pourront-ils être allégés, afin de faciliter le travail des fabricants et des CPP ? Comment mettre en place un suivi médical pour des sujets « traités » avec des dispositifs non-médicaux ? Il faudra trouver des réponses à toutes ces questions avant le 26 mai 2020, date à laquelle tous les dispositifs non-

¹⁰⁷ Code de la Santé Publique, article L1121-1, section 3.

médicaux mis sur le marché européen et français devront être en conformité avec les exigences du règlement (UE) 2017/745.

Les utilisateurs des dispositifs non médicaux peuvent-ils être considérés comme des patients ? Comment collecter des données de santé à caractère personnel sur des « patients » de façon anonyme ? Comment collecter le consentement de ces patients inclus dans des études cliniques ?

Dans le cadre de ces investigations cliniques, des esthéticiennes ou des tatoueurs se verront prendre le rôle d'investigateurs d'études cliniques. Ont-ils la formation en recherche clinique (formés au BPC : Bonnes Pratiques Cliniques, par exemple) nécessaires pour mener à bien de tels projets ?

III. Impact de la publication du règlement (UE) 2017/745 sur les activités de mandataire

A. Une nouvelle définition du mandataire dans le règlement (UE) 2017/745

Le règlement (UE) 2017/745 définit le mandataire comme étant : « *toute personne physique ou morale établie dans l'Union, ayant reçu et accepté un mandat écrit d'un fabricant, situé hors de l'Union, pour agir pour le compte du fabricant aux fins de l'accomplissement de taches déterminées liées aux obligations incombant à ce dernier en vertu du présent règlement.* »¹⁰⁸. Nous nous pencherons dans les pages suivantes sur cette définition et sur l'impact qu'elle aura sur les activités et responsabilités du mandataire au sein de l'Union Européenne.

Contrairement à la définition présente dans les directives actuelles sur les dispositifs médicaux, la notion de mandat apparaît dans la définition même du mandataire. Ce mandat doit pouvoir être fourni aux autorités compétentes nationales si besoin.¹⁰⁹

B. Les nouvelles exigences pour les mandataires selon le règlement (UE) 2017/745

1. Responsabilité et activités du mandataire selon le règlement (UE) 2017/745

L'article 11 du règlement (UE) 2017/745 est entièrement dédié aux responsabilités et rôles du mandataire selon le mandat signé avec le fabricant.

¹⁰⁸ Règlement (UE) 2017/745 sur les dispositifs médicaux, article 2 « Définitions », section 32.

¹⁰⁹ Règlement (UE) 2017/745 sur les dispositifs médicaux, article 11 « Mandataires », section 3.

a. Responsabilité du mandataire selon le règlement (UE) 2017/745

L’article 11 du règlement rappelle avant tout que le contrat signé entre un fabricant et un mandataire ne doit en aucun cas affranchir le fabricant des responsabilités qui lui incombent selon l’article 10 (paragraphes, 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11 et 12) de ce présent règlement.¹¹⁰

En effet, l’évaluation de la conformité aux exigences essentielles, l’établissement d’un système de gestion des risques, la réalisation d’une évaluation clinique, la création et la mise à jour de la documentation technique d’un dispositif médical, la mise en place et la gestion d’un système de management de la qualité, etc., sont des activités pour lesquelles le fabricant de dispositifs médicaux engage sa responsabilité au sein de l’Union Européenne.

Cependant, le mandataire est davantage responsable des dispositifs inscrits dans le mandat signé. En effet, d’après l’article 11, du règlement (UE) 2017/745, « *le mandataire et le fabricant sont solidairement responsables des dispositifs défectueux, selon des modalités identiques* »¹¹¹ dans le cas où un fabricant n’aurait pas satisfait à une de ses obligations décrites dans l’article 10 du règlement.

Les mandataires devront donc contracter une assurance produit responsabilité civile au même titre que les fabricants. Les contrats actuellement signés avec les fabricants devront être amendés pour intégrer ces nouvelles exigences. En effet, le mandataire, engageant sa responsabilité, devra effectuer une revue approfondie des documents techniques dès leur réception et au moment de l’enregistrement de ces dispositifs auprès des autorités compétentes nationales pour leur mise sur le marché.

Ceci conduira un certain nombre de mandataires à cesser leurs activités, par manque de moyens humains ou financiers.

b. Activités du mandataire selon le règlement (UE) 2017/745

Le mandataire a pour obligation de vérifier que la documentation technique et la déclaration de conformité pour le dispositif médical concerné par le mandat ont été établies. Le mandataire peut demander à vérifier la documentation technique du dispositif et du fabricant

¹¹⁰ Règlement (UE) 2017/745 sur les dispositifs médicaux, article 11 « Mandataires », section 4.

¹¹¹ Règlement (UE) 2017/745 sur les dispositifs médicaux, article 11 « Mandataires », section 5.

avant de signer le contrat que le liera avec ce fabricant. Le mandataire peut également vérifier que le fabricant a appliqué une procédure d'évaluation de la conformité pour son dispositif.¹¹² En effet, le mandataire ne pourra que vérifier la bonne réalisation de ces procédures et documentations, car ces activités sont des obligations du fabricant, mentionnées à l'article 10 du règlement (UE) 2017/745, qui ne peuvent pas être déléguées au mandataire.

Le mandataire devra conserver et mettre à disposition des autorités compétentes nationales le mandat qui le lie au fabricant, la documentation technique, la déclaration de conformité et les éventuels certificats de conformité délivrés par un organisme notifié.¹¹³ La durée de conservation de ces documents a été allongée par rapport à la durée de conservation demandée par les directives actuelles sur les dispositifs médicaux.

Il sera demandé aux mandataires de conserver la documentation des dispositifs médicaux non implantables pendant une durée de dix (10) ans (et non plus de cinq (5) ans), à compter de la date de mise sur le marché du dernier dispositif visé par la déclaration de conformité UE. Pour les dispositifs médicaux implantables (y compris les dispositifs médicaux implantables actifs, qui n'ont plus de classification à part), les mandataires devront conserver la documentation applicable pendant une durée de quinze (15) ans à partir de la mise sur le marché du dernier dispositif visé par la déclaration de conformité UE.

Le mandataire reste le premier contact des autorités compétentes nationales pour toutes les demandes d'informations, de transmission de demandes d'échantillons ou d'accès à un dispositif, ou pour toute question de matériovigilance.

2. Introduction de la base de données EUDAMED

La base de données EUDAMED, abordée précédemment, aura un impact également sur les activités des mandataires. En effet, les mandataires doivent s'enregistrer en tant qu'opérateur économique sur cette base de données, tel que mentionné dans l'article 31 du règlement (UE) 2017/745. Cet enregistrement générera un numéro d'identification spécifique au mandataire dans l'Union Européenne.

¹¹² Règlement (UE) 2017/745 sur les dispositifs médicaux, article 11 « Mandataire », section 3, a).

¹¹³ Règlement (UE) 2017/745 sur les dispositifs médicaux, article 11 « Mandataire », section 3, b).

Le mandataire devra également s'assurer que le fabricant du dispositif sujet du mandat a effectué cet enregistrement en tant que fabricant.¹¹⁴

Les informations fournies par les opérateurs économiques pour leur enregistrement sur la base de données EUDAMED concernent le type d'opérateur économique (fabricant ou mandataire), les coordonnées de cet opérateur économique, les coordonnées de la personne chargée de la réglementation (telle que présentée dans l'article 15 du règlement (UE) 2017/745).

L'enregistrement d'un dispositif médical par le fabricant (ou son mandataire), en vue de sa mise sur le marché européen, à travers un ou plusieurs Etats Membres, se fait sur la base de données EUDAMED.

3. Système d'Identification Unique des Dispositifs (IUD)

Le système IUD est une nouveauté du règlement UE (2017/745) qui était complètement inexistante sous les directives européennes.

L'enregistrement du système IUD est effectué par le fabricant sur la base de données EUDAMED et non pas par le mandataire. Cependant le mandataire a l'obligation de vérifier que cet enregistrement a été effectué.¹¹⁵

Le système d'Identification Unique des Dispositifs (IUD) est utilisé pour assurer l'identification et la traçabilité des dispositifs médicaux circulants sur le marché européen. Ce système d'identification ne sera pas applicable aux dispositifs médicaux sous investigations clinique ou aux dispositifs dits « sur-mesure ». Ce système sera obligatoire pour tous les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro marqués CE qui seront mis sur le marché.

L'objectif principal du système d'IUD est d'assurer une traçabilité des dispositifs médicaux circulant sur le marché européen. Ceci permettra la protection et l'amélioration de la santé des patients ainsi que l'amélioration et l'optimisation des soins apportés aux patients. La réalisation de ces objectifs passe par :

¹¹⁴ Règlement (UE) 2017/745 sur les dispositifs médicaux, article 11 « Mandataires », section 3, c).

¹¹⁵ Règlement (UE) 2017/745 sur les dispositifs médicaux, article 11 « Mandataires », section 3, c).

- L'amélioration des méthodes et des déclarations de matériovigilance pour une meilleure surveillance du marché ;
- Faciliter les retraits du marché, les rappels de lot et les autres mesures correctrices ;
- Faciliter les actions menées après commercialisation des autorités nationales ;
- Réduire la probabilité d'apparition d'erreurs médicales dues à une mauvaise utilisation du dispositif¹¹⁶ ;
- Améliorer les politiques d'achat et d'élimination des déchets ainsi que la gestion des stocks par les établissements de santé et d'autres opérateurs économiques, et si possible, être compatible avec d'autres systèmes d'authentification déjà présents dans ces lieux.¹¹⁷

L'exigence du système IUD est applicable à tous les fabricants de dispositifs médicaux. Beaucoup de fabricants ont déjà commencé à s'aligner avec le système américain d'identification des dispositifs médicaux, qui présente beaucoup de similitudes avec le futur système d'IUD européen. En effet, le système d'identification par IUD est une réglementation internationale initiée par la FDA (autorité compétente en matière de produits de santé aux Etats Unis), à travers *l'International Medical Device Regulation Forum* (IMDRF), pour les dispositifs médicaux de classe II et III dans un premier temps. Trois organismes ont été reconnus par la FDA pour la délivrance des codes UDI sur le marché américain : GS1, H1BC et ICCBBA (ce dernier pour les produits d'origine humaine seulement). Ces mêmes organismes sont considérés comme habilités en Europe dans l'attente d'une désignation officielle par la Commission Européenne.¹¹⁸

Ainsi que sein de l'Union Européenne, les codes UDI devront être enregistrés dans la future base de données EUDAMED comme ils le sont aujourd'hui dans la base américaine GUDID.

¹¹⁶ Commission Recommendation of 5 April 2013 on a common framework for a Unique Device Identification system of medical devices in the Union, Section 2. ('Rationale'). <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:099:0017:0024:EN:PDF>

¹¹⁷ Règlement (UE) 2017/745 sur les dispositifs médicaux, considérant (41).

¹¹⁸ « *L'UDI : contrainte ou opportunité pour les industriels du DM ?* » Faraj Abnelnour (ACIDIM) & Alexis Dussol, Revue DeviceMed n°5 (septembre/octobre 2017).

Les Pays-Bas ont été les premiers au sein de l'Union Européenne à intégrer le système d'IUD à leurs exigences nationales, en rendant obligatoires pour le 1^{er} juillet 2018, l'implémentation du système IUD à tous les dispositifs médicaux implantables mis sur le marché néerlandais. Une liste de dispositifs médicaux implantables concernés a été diffusée par l'autorité compétente néerlandaise (le *Health Care Inspectorate*) au début de l'été 2017.

Le système d'identification unique des dispositifs médicaux, une fois mis en œuvre, apportera bien d'autres avantages que l'harmonisation des systèmes de traçabilité des dispositifs médicaux. L'exploitation d'une plateforme régulièrement mise à jour pour le suivi, le catalogage et la saisie d'informations requises pour la conformité à l'IUD peut présenter des avantages importants allant au-delà du seul respect de la nouvelle réglementation européenne.

Tout d'abord, les fabricants de dispositifs médicaux pourront obtenir d'importantes réductions des coûts grâce au contrôle de leurs inventaires. Ils pourront également voir une réduction importante du nombre de produits de contrefaçon circulants sur le marché européen et mondial, et mieux gérer leurs propres produits grâce à un système de traçabilité plus efficace. Enfin, l'IUD permet aux fabricants de procéder à une évaluation approfondie de leurs portefeuilles de produits et de décider si certains produits dépassés doivent être ou non supprimés de leur catalogue.

Conclusion

Cette thèse a été l'occasion d'étudier les nouveautés introduites par le nouveau règlement (UE) 2017/745, plus particulièrement celles relatives à l'évaluation clinique des dispositifs médicaux ainsi qu'aux responsabilités et activités des mandataires. À partir de l'analyse de ces changements, nous avons tâché de mettre en lumière les impacts sur ces activités afin d'évaluer l'ampleur des actions que devront mettre en place les acteurs du dispositif médical.

Afin d'illustrer notre propos, nous avons fait le choix d'évaluer l'impact de ce règlement sur la recherche clinique en France, en prenant en compte l'entrée en vigueur du décret d'application de la loi Jardé du 16 novembre 2016. Il ressort de la combinaison de ces textes que, d'une part, les autorités nationales (l'ANSM et les comités d'éthique) se verront attribuer la revue de dossier de demandes d'autorisation sur de nouveaux types de dispositifs et, d'autre part, les fabricants devront se conformer à des exigences accrues en termes d'évaluation clinique.

Ce constat nous conduit à nous interroger sur une potentielle collaboration entre les autorités compétentes et les acteurs du dispositif médical au sujet de la mise en conformité des dispositifs médicaux avant le 26 mai 2020, date butoir de la période de transition accordée. En effet, au regard des nouvelles responsabilités qui incombent aux acteurs du dispositif médical (à savoir fabricants, acteurs de la recherche clinique, mandataires...), nous pouvons légitimement nous questionner sur la façon dont les autorités compétentes envisagent cette période de transition. De nouveaux guides seront-ils publiés ? Un dialogue sera-t-il institué entre ces parties ? A plus grande échelle, se pose la question de l'implication de la Commission Européenne pendant la transition au-delà de la mise en place des groupes d'experts présentés dans ce travail.

Enfin, ne pouvons-nous pas craindre que ces nouvelles exigences préjudicieront à la prospérité du marché européen des dispositifs médicaux dans la mesure où de nombreux dispositifs risquent d'être retirés des portefeuilles produits des fabricants et de nombreux mandataires seraient contraints de cesser leurs activités.

Table des illustrations

| | |
|--|-----------|
| <u>Figure 1 : Procédures d'évaluation de la conformité pour un dispositif médical de classe III</u> | 19 |
| <u>Figure 2: Les différents opérateurs économiques du dispositif médical</u> | 31 |
| <u>Figure 3: Exemple d'étiquette d'un dispositif médical</u> | 35 |
| <u>Figure 4: Procédure d'évaluation de la demande de notification des organismes d'évaluation de la conformité</u> | 43 |
| <u>Figure 5: Liste des dispositifs non médicaux décrits à l'annexe XVI du règlement (UE) 2017/745</u> | 47 |
| <u>Figure 6: Base de données EUDAMED</u> | 49 |
| <u>Figure 7: Exemple d'outil de traçabilité des formations aux exigences du règlement (UE) 2017/745 en matière d'investigations cliniques</u> | 67 |
| <u>Figure 8: Tableau de suivi des projets en cours</u> | 68 |
| <u>Figure 9: Récapitulatif des études pré et post Loi Jardé</u> | 70 |
| <u>Figure 10: Récapitulatif des recherches impliquant la personne humaine selon la loi Jardé</u> | 71 |
| <u>Figure 11: Processus d'autorisation des RIPH auprès d'un CPP et de l'ANSM</u> | 72 |

Bibliographie

Réglementation européenne :

Règlements européens :

- 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.
- Règlement (UE) n° 181/2011 du Parlement européen et du Conseil du 16 février 2011 établissant les règles et principes généraux relatifs aux modalités de contrôle par les Etats Membres de l'exercice des compétences d'exécution par la Commission. (JO L 55 du 28.2.2011, p13).
- Règlement (CE) n°765/2008 du Parlement Européen et du Conseil du 9 juillet 2008, fixant les prescriptions relatives à l'accréditation et à la surveillance du marché pour la commercialisation des produits et abrogeant le règlement (CEE) n°339/93 du Conseil.

Directives européennes :

- Directive n°93/42/CEE du Conseil du 14 juin 1993 sur les dispositifs médicaux, dernièrement amendée par la directive 2007/47/CE.
- Directive n°90/385/CEE du Conseil du 20 juin 1990 sur les dispositifs médicaux implantables actifs, dernièrement amendée par la directive 2007/47/CE.
- Directive n°98/79/CEE du Parlement et du Conseil du 27 octobre 1998 sur les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, dernièrement amendée par la directive 2007/47/CE.

Guides MEDDEV de la Commission européenne :

- MEDDEV 2.7/1 Revision 4 (June 2016): Clinical evaluation: a guide for manufacturers and notified bodies under Directives 93/42/EEC and 90/385/EEC.
- Guide MEDDEV 2.7/4 (December 2010): Guidelines on medical devices: Guidelines on clinical investigations, a guide for manufacturers and notified bodies.
- MEDDEV 2.12/2 revision 2 (January 2012): Guidelines on medical devices: Post-market clinical follow-up studies, a guide for manufacturers and notified bodies.
- MEDDEV 2.5/10 (January 2012): Guidelines for authorized representatives.

Autres textes de l'Union Européenne :

- Traité sur le fonctionnement de l'Union Européenne (version consolidée au 26 octobre 2012).
- Proposals for Regulations of the European Parliament and of the Council on medical devices, and amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) n°1223/2009 and on in vitro diagnostic medical devices.
- Commission staff working document: Impact assessment on the revision of the regulatory framework for medical devices, SWD (2012) 273 final (26th September 2012).
- Décision n°768/2008/CE du Parlement et du Conseil du 9 juillet 2008, relative à un cadre commun pour la commercialisation des produits et abrogeant la décision 93/465/CEE du Conseil.
- Commission Recommendation of 5 April 2013 on a common framework for a Unique Device Identification system of medical devices in the Union
- Publications du GCDM:
 - o MDCG 2018-1 Draft guidance on BASIC UDI-DI and changes to UDI-DI
 - o MDCG 2018-2 Future EU medical device nomenclature : Description of requirements

Normes :

- NF EN ISO 14155 « Investigations cliniques des dispositifs médicaux pour sujets humains : Bonnes pratiques cliniques » (dernière version publiée en mars 2011).
- ISO 13485 : Dispositifs médicaux – Systèmes de management de la qualité – Exigences à des fins réglementaires (dernière version publiée en mars 2016).

Réglementation française :

- Code de la Santé Publique.
- Loi n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine du code de la santé publique.
- Loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.
- Décret n°2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine.

- Décret n°2016-1716 du 13 décembre 2016 relatif au résumé des caractéristiques du dispositif médical.
- Décision du Conseil d'Etat, 1^{ère} et 4^{ème} chambres réunies, 26 avril 2018, n°407982, inédit au recueil Lebon.
- Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 2^o de l'article L.1121-1 du code de la santé publique.
- Délibération n°2016-263 du 21 juillet 2016 portant homologation d'une méthodologie de référence relative aux traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches dans le domaine de la santé ne nécessitant pas le recueil du consentement exprès ou écrit de la personne concernée (MR-003).

Articles Web :

- « *La nouvelle approche* » par France Normalisation: <http://www.francenormalisation.fr/les-acteurs-de-la-normalisation/la-nouvelle-approche/#>, consulté le 17 mai 2018.
- “*What is the role of the Notified Body?*” par BSI Group – Medical Devices: <https://www.bsigroup.com/en-GB/medical-devices/our-services/What-is-the-role-of-the-notified-body/>, consulté le 17 mai 2018.
- https://europa.eu/european-union/eu-law/legal-acts_fr, consulté le 17 mai 2018.
- “*General Safety and Performance Requirements (Annex I) in the New Medical Device Regulation: Comparison with the Essential Requirements of the Medical Device Directive and Active Implantable Device Directive*” par BSI Group – Medical Devices.

Notes juridiques:

- ANSM Questions/Réponses « Dénotification/cessation d'activité des organismes notifiés (ON) », Mise à jour novembre 2017.
- Note de synthèse du Sénat « *Mission commune d'information portant sur les dispositifs médicaux implantables et les interventions à visée esthétique* », Rapport d'information de Mme Chantal JOUANNO, présidente et M. Bernard CAZEAU, rapporteur.

Articles Presse :

- « *L'UDI : contrainte ou opportunité pour les industriels du DM ?* » Faraj Abnelnour (ACIDIM) & Alexis Dussol, Revue DeviceMed n°5 (septembre/octobre 2017).
- « *Commet faire rimer normalisation avec innovation ?* » Lionel Doris (Fresenius Kabi), Revue DeviceMed n°5 (septembre/octobre 2017).

Vu, le Président du jury,

Signature ⇔

Pr Jean-Marie BARD

Vu, le Directeur de thèse,

Signature ⇔

Pr Gaël GRIMANDI

Vu, le Directeur de l'UFR,

< Cette page est laissée blanche intentionnellement >

Nom – Prénoms : KOUDSIE Sabine

Titre de la thèse : Impact de la publication du règlement (UE) 2017/745 sur la mise sur le marché des dispositifs médicaux

Résumé de la thèse :

La réglementation des dispositifs médicaux est basée sur le principe de « la nouvelle approche », datant de 1985. C'est ainsi que sont apparues les directives européennes sur les dispositifs médicaux. La Commission Européenne est à l'origine de l'entrée en vigueur du règlement (UE) 2017/745 sur les dispositifs médicaux, publié le 5 avril 2017 au Journal Officiel de l'Union Européenne. Une période de transition de trois (3) ans a été accordée aux acteurs du dispositif médical (acteurs de la recherche clinique, mandataires, fabricants...) afin de leur permettre d'appréhender les nouveaux requis induits par ce règlement.

Quels sont les changements introduits par ce nouveau règlement ? De quelle manière seront impactés les acteurs du dispositif médical ? Après avoir développé les exigences du règlement (UE) 2017/745, cette thèse tentera d'apporter des éléments quant aux actions à mettre en place par la mise en conformité avec ce règlement. Cette problématique sera illustrée par l'étude de l'impact du règlement (UE) 2017/745 sur la recherche clinique portant sur les dispositifs médicaux en France.

Au-delà des retombées sur les activités des acteurs du dispositif médical, se pose désormais la question de l'implication et de la collaboration entre les autorités compétentes, les régulateurs et les acteurs du dispositif médical pendant cette période de transition.

MOTS CLÉS : (6 maximum en majuscules, tous les mots clefs doivent être présents dans le résumé) : REGLEMENT ; DISPOSITIF MEDICAL ; RECHERCHE CLINIQUE ; IMPACT ; REQUIS ; TRANSITION

JURY :

PRESIDENT : **Pr Jean-Marie BARD**

ASSESSSEURS : **Pr Gaël GRIMANDI**, Doyen de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (Directeur de thèse)

Mme Emilie CHILAUD, Docteur en Pharmacie

Mme Estelle GEFFARD-DUCHAMP, Ingénieur Biomatériaux

Adresse de l'auteur : 7 rue Claude Pouillet, 75017, Paris