

Les dispositifs médicaux

Evolution du cadre juridique

# PLAN

- Les dispositifs médicaux
- Les affaires relatives aux dispositifs médicaux
- Présentation - Règlement (UE) 2017/745
- Classification
- Procédure
- Organismes notifiés
- Certification
- Partage d'information
- Investigations et études

- Les dispositifs médicaux

# Statistiques

- Plus de 500 000 dispositifs médicaux et dispositifs de diagnostic in vitro sur le marché
- Plus de 500 000 personnes dans environ 25 000 entreprises, la plupart étant des microentreprises ou des petites et moyennes entreprises

# Statistiques

- 100 milliards d'euros de ventes annuelles sur le marché européen
- 6 à 8 % du produit des ventes annuelles de dispositifs médicaux et 10 % de celui des ventes annuelles de dispositifs de diagnostic in vitro sont réinvestis chaque année dans la recherche


# Statistiques

- Données du répertoire des signalements de matériovigilance de l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM),
- Nombre d'incidents lié en France à ces implants aurait doublé en dix ans, avec plus de 18.000 cas en 2017 et environ 158.000 incidents en dix ans

# Nouvelle approche

- Depuis les années 80, la « nouvelle approche », s'est progressivement imposée
  - codifie très précisément les différentes étapes de l'évaluation, *in vitro*, chez l'animal et en clinique pour permettre la mise sur le marché et l'attribution d'un prix de remboursement
- Croissance rapide des dépenses de soins

# Histoire

- Années 80  problèmes
- L'affaire relative à une nouvelle valve cardiaque à disque
  - la valve Bjork Shiley convexo-concave, censée être supérieure à un modèle précédent qui avait fait ses preuves
  - comportait un risque élevé de fracture du système de contention du disque, responsable du décès brutal du patient
- Disparition du fabricant
- Prise de conscience de la nécessité d'une évaluation rigoureuse de tout nouveau produit avant sa mise sur le marché



# Mise sur le marché

- Pression des malades
  - pour que ces nouveaux dispositifs soient rapidement autorisés et disponibles en clinique humaine
- Les malades sont dans l'attente de nouveaux dispositifs
- La pression de l'industrie
  - ouverture d'un nouveau marché

- Les affaires relatives aux dispositifs médicaux

# Prothèses PIP

- 2000, la Food and Drug Administration avait déjà menacé PIP de poursuites après avoir constaté de graves malfaçons sur des implants salins et avait envoyé une lettre d'avertissement
- avoir signalé plus de 120 plaintes en France et dans d'autres pays sur ce produit

# Statistiques – Prothèses PIP

- Poly Implant Prothèse (PIP)
- entreprise française créée en 1991
- troisième rang mondial du secteur des implants mammaires
- 100 000 unités produites par an
- exportait près de 80 % de sa production hors de France
- 400 000 femmes concernées

# Définition

- Le règlement européen 2017/745 du 5 avril 2017, qui remplace définitivement les directives 93/42/CEE (4) et 90/385/CEE (5) en 2021
- Définition d'un dispositif médical

# Prothèses PIP

- « manque de documentation »
- « audits de qualité insuffisants »
- « absence de formation des ouvriers aux consignes de qualité »

# Prothèses PIP

- 2005, plaintes déposées en Grande-Bretagne contre PIP concernant des ruptures de prothèses et des problèmes de santé
- Société condamnée à verser 1,4 million d'euros
- Elle n'est pas inquiétée par la justice française et la certification de son produit pas remise en cause
- 2006, des plaintes concernant des prothèses défectueuses déposées en France, et des chirurgiens esthétiques français tentent d'attirer l'attention des autorités en 2008 et 2009

# Prothèses PIP

- Président de la société
- 4 ans d'emprisonnement ferme pour « escroquerie et tromperie aggravée » et 75 000 euros d'amende, ainsi qu'à une « interdiction définitive d'exercer une activité professionnelle en lien avec le monde sanitaire »



# Implant files

- Implant Files
- enquête du Consortium international des journalistes d'investigation,
- 250 journalistes
- 59 médias internationaux
- Publiée à partir du 25 novembre 2018

# Implant files

- les implants vaginaux
- les implants mammaires texturés Allergan, provoquant le lymphome anaplasique à grandes cellules
- L'implantation transcathéter d'une valve aortique ou remplacement percutané de valve aortique, appelée couramment TAVI selon l'acronyme anglais (« *transcatheter aortic valve implantation* » dont TAVR « *transcatheter aortic valve replacement* » est un synonyme fréquent en anglais), est un traitement du rétrécissement aortique serré de l'adulte. Il consiste à remplacer la valve aortique du cœur par une prothèse valvulaire par voie artérielle

# Présentation des dispositifs médicaux

# Définition

- « tout instrument, appareil, équipement, logiciel, implant, réactif, matière ou autre article, destiné par le fabricant à être utilisé, seul ou en association, chez l'homme pour l'une ou plusieurs des fins médicales précises suivantes :
- diagnostic, prévention, contrôle, prédiction, pronostic, traitement ou atténuation d'une maladie ; diagnostic, contrôle, traitement, atténuation d'une blessure ou d'un handicap ou compensation de ceux-ci ; investigation, remplacement ou modification d'une structure ou fonction anatomique ou d'un processus ou état physiologique ou pathologique ; communication d'informations au moyen d'un examen in vitro d'échantillons provenant du corps humain, y compris les dons d'organes, de sang et de tissus ;
- et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens »

# Définition

- importante hétérogénéité du secteur du DM
- Dispositifs aussi divers que des pansements, des lunettes de vue, des stimulateurs cardiaques ou des appareils d'imagerie médicale
- Définition d'un DM inscrite dans le règlement 2017/745
  - élargie par rapport aux directives antérieures sur les DM et intègre explicitement la finalité médicale
  - Le champ d'application du règlement couvre, outre les DM, leurs accessoires et des produits sans finalité médicale, notamment à finalité esthétique, à l'annexe XVI du règlement

# Evolution des DM

- À l'origine, ils étaient essentiellement conçus pour produire une action matérielle sur le corps humain (le plus souvent mécaniquement)
- Aujourd'hui, leur fonction devient de plus en plus immatérielle
- De nombreux dispositifs consistent simplement en des logiciels autonomes destinés à produire une information médicale
- Cette caractéristique - le fait de fournir une information et non plus de produire une action directe sur le corps humain - se retrouve également avec les réactifs biologiques

# Finalité médicale

- Dispositif médical : fait référence à une utilisation dans un objectif de santé
- Maladie
- Blessure ou handicap

# Différentes natures

- Un instrument : objet fabriqué en vue d'une utilisation particulière pour faire ou créer quelque chose, pour exécuter ou favoriser une opération.
  - Ex : instrument chirurgical : bistouri
  - Instrument de mesure : tensiomètre
- Appareil : Ensemble d'instrument, d'outils de dispositifs pour mener à bien une tâche
  - Appareils de correction auditive
  - IRM-scanner - échographe



# Différentes natures de DM

- Un équipement : morceau d'un instrument ou un appareil
  - Ex : batterie d'un lecteur de glycémie – aiguille d'une seringue
- Une matière, un produit
  - Ex : un alliage dentaire

# Différentes natures de DM

- Un accessoire :
  - Matériel d'entretien du dispositif médicale ( liquide d'entretien pour les lentilles de contact)
- Un logiciel
  - Logiciels d'imagerie médicale – logiciels d'analyse du rythme cardiaque

# dispositif médical implantable

- C' est tout dispositif médical conçu pour être implanté en totalité dans le corps humain par une intervention chirurgicale et destiné à y rester
- Dispositif qui est partiellement introduit dans le corps par une intervention chirurgicale et destiné à y rester pendant au moins 30 jours après l'intervention
- Exemples de dispositifs médicaux implantables : des prothèses de hanche, des implants mammaires

# Nouveaux dispositifs médicaux implantables

- Nouveaux dispositifs médicaux implantables qui viennent remplacer des dispositifs plus anciens ou permettre de nouveaux traitements
  - les nouvelles valves portées sur des stents, qui viennent concurrencer les interventions chirurgicales de remplacement des valves cardiaques, puisqu'elles peuvent être implantées sans anesthésie générale, par une simple ponction des artères fémorales
  - Les cœurs artificiels qui viennent compléter la panoplie des systèmes d'assistance circulatoire ou de remplacement cardiaque pour la prise en charge des patients présentant une insuffisance cardiaque avancée

# dispositif médical implantable actif

- Parmi les dispositifs médicaux implantables, il existe une sous-catégorie: le dispositif médical implantable actif
- le terme « actif » signifie que pour fonctionner, ce dispositif est dépendant d'une source d'énergie. Les exigences appliquées à ce type de dispositif sont les mêmes que celles relatives à un dispositif médical de classe III, c'est-à-dire les dispositifs médicaux avec le niveau de risque le plus élevé
- Exemples de dispositifs médicaux implantables actifs : les pacemakers, les défibrillateurs, les implants cochléaires

# dispositif médical invasif

- Il s'agit d'un dispositif médical qui pénètre partiellement ou entièrement à l'intérieur du corps, soit par un orifice du corps, soit à travers la surface du corps.
- Ex : Sonde urinaire – un scalpel

# Le dispositif de diagnostic in vitro

- Un dispositif médical de diagnostic *in vitro* peut être un produit réactif, un matériau d'étalonnage ou de contrôle, une trousse, un instrument ou un appareil. Il est utilisé dans l'examen *in vitro* d'échantillons provenant du corps humain (par exemple : du sang ou des tissus)
- Il permet d'obtenir des informations sur l'état de santé d'un patient comme par exemple en contrôlant l'évolution du taux de glucose dans le sang d'un patient diabétique
- Exemples de dispositifs médicaux in vitro : un test pour mesurer le taux de glucose (sucre) dans le sang, un test de grossesse, un réactif pour l'évaluation du risque d'une anomalie congénitale (ex trisomie 21)

# Les dispositifs médicaux sur mesure

- Article R 5211-6 § 1 CSP
- Est considéré comme dispositif sur mesure tout dispositif médical fabriqué spécifiquement suivant la prescription écrite d'un praticien dûment qualifié, ou de toute autre personne qui y est autorisée en vertu de ses qualifications professionnelles, et destiné à n'être utilisé que pour un patient déterminé.
- Ex : semelle orthopédique – appareil dentaire



- Règlement (UE) 2017/745

# Les objectifs de la réforme

- Le législateur européen a voulu renforcer le cadre réglementaire applicable aux dispositifs médicaux
- Impose des exigences plus strictes
  - accroissement des obligations pesant sur les opérateurs économiques
- Rôle étendu conféré aux autorités de contrôle

# Les objectifs de la réforme

- Extension des obligations mises à la charge des opérateurs économiques (fabricants, mandataires, importateurs et distributeurs) s'opère, dans le cadre du Règlement, à deux niveaux
  - l'augmentation du nombre des obligations mises à la charge de ces trois opérateurs dans la chaîne d'approvisionnement
  - un renforcement des responsabilités pesant sur chacun, avec de nombreuses situations de cumul potentiel de responsabilité

# Le fabricant

- Le fabricant est l'opérateur économique central de la chaîne d'approvisionnement du dispositif médical
- Il doit maîtriser parfaitement la chaîne de distribution de ses produits
- Le fabricant est la personne physique ou morale qui fabrique ou remet à neuf un dispositif ou fait concevoir, fabriquer ou remettre à neuf un dispositif, et commercialise ce dispositif sous son nom ou sous sa marque

# Le fabricant

- Nouvelles obligations en matière d'évaluation clinique avec des procédures d'évaluation clinique pour toutes les catégories de produits - quelle que soit leur classification
- procédure particulièrement lourde et stricte pour les produits les plus innovants
- Le recours à la procédure d'équivalence, utilisée de manière fréquente et usuelle par les fabricants jusqu'à présent, par référence aux sources bibliographiques, devient l'exception, particulièrement pour les dispositifs médicaux de classe III

# Personnes qualifiées

- Les fabricants disposent d'une personne qualifiée
  - veille au respect de la réglementation, pharmacien responsable de l'industrie pharmaceutique
- Elle doit posséder des connaissances spécialisées dans le domaine des dispositifs médicaux et justifier soit d'une expérience professionnelle de 5 ans, soit d'un diplôme et d'une expérience professionnelle de 2 ans
- La personne désignée aura pour mission de veiller à la conformité des produits, d'établir et mettre à jour la documentation technique et la déclaration de conformité, et d'assurer la surveillance post-commercialisation et la matériovigilance
- Elle devra faire le lien avec les autorités compétentes, notamment en cas de contrôles ou d'investigations

# Surveillance

- Ce renforcement pèse sur l'ensemble de la chaîne d'approvisionnement des dispositifs médicaux - et concerne également les distributeurs et les importateurs
- Cette obligation incombe en premier lieu aux fabricants
- Ceux-ci devront ainsi, pour chaque dispositif médical, établir un plan de surveillance après la commercialisation, tenant compte de la classe et du type de dispositif concerné

# Plan de surveillance

- Méthodes et procédures mises en œuvre pour permettre l'actualisation de l'évaluation clinique du dispositif médical et les éventuelles contre-indications observées, avec pour finalité une mise à jour du rapport bénéfice/risque du dispositif médical concerné
- L'application de ce plan de surveillance devra donner lieu à la rédaction de rapports contenant une synthèse des résultats obtenus et les conclusions tirées par le fabricant



# Fabriquant

- Pour les dispositifs médicaux de classe IIa, IIb et III, les fabricants devront également rédiger un rapport périodique actualisé (et mis à jour chaque année) de sécurité
- Rapport plus complet que le rapport de surveillance, qui devra préciser les principales constatations dans le cadre du suivi clinique post- commercialisation, le volume des ventes, l'estimation des populations utilisatrices concernées ainsi que la fréquence d'utilisation du dispositif médical

# Les mandataires

- Pour les fabricants qui ne sont pas établis dans l'Union européenne, le mandataire
  - désignation est dans ce cas obligatoire
  - veille à la conformité des dispositifs produits par ces fabricants
  - sert de point de contact à ces derniers dans l'Union européenne
- Le mandataire : toute personne physique ou morale établie dans l'Union ayant reçu et accepté un mandat écrit d'un fabricant, situé hors de l'Union, pour agir pour le compte du fabricant aux fins de l'accomplissement de tâches déterminées liées aux obligations incombant à ce dernier en vertu du présent règlement

# Chaîne d'approvisionnement

- Chacun des opérateurs économiques impliqués dans la chaîne d'approvisionnement d'un dispositif médical doit vérifier que le précédent opérateur intervenant dans la chaîne a agi conformément au Règlement
- Les importateurs et les distributeurs doivent s'assurer indépendamment et pour leur propre compte, et avant toute mise sur le marché du dispositif, que le fabricant, et le dispositif lui-même soient conformes aux exigences du règlement

# Règles pour les distributeurs

- Les distributeurs ne sont toutefois tenus d'aucune obligation d'étiquetage, à la différence des importateurs
- L'obligation pesant sur les opérateurs économiques de s'enregistrer dans la base de données EUDAMED semble ne pas s'appliquer aux distributeurs
- En effet, l'article 30 du Règlement fait uniquement référence au fabricant et, le cas échéant, au mandataire et importateur.
- Il en est de même de l'Annexe VI qui ne mentionne pas le distributeur

# Règles pour les distributeurs

- En France, le fabricant, le mandataire ou le distributeur doit communiquer à l'ANSM les dispositifs médicaux de classes IIa, IIb, et III ou les dispositifs médicaux implantables actifs qu'il met en service pour la première fois sur le territoire français
- le distributeur peut ne pas être enregistré auprès de l'autorité en cette qualité vis-à-vis des dispositifs spécifiques dont il a la charge de la distribution

# Contrôle des produits de santé

- Les modalités de contrôle des produits de santé entrant sur le marché de l'Union européenne relèvent des autorités compétentes désignées par chaque Etat membre
  - Le considérant 26 du nouveau règlement de 2017 le rappelle dans ces termes exacts et renvoie, pour la France, aux compétences de surveillance classiques de l'ANSM
- renforcement des pouvoirs de la Commission européenne en matière de désignation et de contrôle des ON

- Classification des dispositifs médicaux

## Classe I : risque faible

- Classe I: Faible degré de risque DM non stérile et sans fonction de mesurage → DM non invasifs, instruments chirurgicaux réutilisables, pansements de plaies
- Ex : scalpels, attelles, bandes de contention...



# Classe IIa: Degré moyen de risque

- DM stérile avec fonction de mesurage, DM invasif destiné à un usage temporaire, dispositif actif → instruments de diagnostic, dispositifs destinés à conduire ou stocker du sang, fluides ou tissus, DM invasifs type chirurgical
- Ex: couronnes dentaires, agrafes cutanées, lentilles de contact...

# Classe IIb : Potentiel élevé de risque

- DM invasif à long terme → implants chirurgicaux long terme, dispositifs de contraception ou protection des MST, DM actifs destinés au contrôle ou monitoring de l'administration d'un liquide biologique ou potentiellement dangereux
- Ex: endoprothèse œsophagienne, pompe à perfusion, suture interne...

# Classe III

- Classe III: Potentiel très sérieux de risque DM invasif en contact avec le cœur, système circulatoire central ou le SNC
- DM fabriqué à partir de tissus d'origine animale ou associé à des médicaments Ex: valve cardiaque mécanique ou biologique, stent coronaire actif, implants mammaires, prothèses de hanche, prothèses de genou...

# Règles de classification

- la classification est fonction de la destination
- les classifications sont séparées pour les combinaisons de DM
- le logiciel hérite de la classe d'un DM qu'il commande
- il faut considérer l'utilisation sur la partie du corps la plus critique
- Si plusieurs règles s'appliquent alors la classe la plus sévère est retenue

# Règles de classification

- La directive 93/42/CEE proposait 18 règles pour 56 critères
- Le règlement fait évoluer ceci : 22 règles et 80 critères.
- Tendance à durcir la classification (ajouts de 11, 7, 6 et 1 critères menant respectivement aux classes III, IIb, IIa et I)
- De nouveaux critères donnent par exemple une classe III pour les implants mammaires, les DMI en contact avec la colonne vertébrale, les DM intégrant des nanomatériaux avec un potentiel d'exposition au moins moyen, les DM avec fonction de diagnostic déterminant largement la prise en charge...

# Conditions de la classification

- Définir la classe d'un dispositif médical (DM) est une nécessité pour tout fabricant, dans l'UE
- C'est cette classe qui va permettre de définir les contraintes pour établir la conformité du produit aux exigences réglementaires
- Il existe quatre classes pour les DM, par ordre de criticité: I, IIa, IIb et III

La dimension critique est fonction du risque potentiel pour le patient, le personnel soignant ou toute autre personne intervenant lors de l'utilisation du dispositif

# Conditions de la classification

- 3 sous-classes pour les produits de classe I:
- **Class Is:** Produit de classe I distribué à l'état stérile
- **Classe Im:** Produit de classe I avec une fonction de mesurage
- **Classe Ir:** Produit de classe I qui est re-nettoyé pour être ré-utilisé
- Et pour ces 3 sous-classes, un Organisme Notifié est nécessaire pour la certification. Mais uniquement pour la spécificité de la sous-classe (Stérilisation, Fonction de mesurage ou Validation du re-nettoyage)

# Durée d'utilisation

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






# Les règles de classification des Dispositifs Médicaux

- Les règles de classification des dispositifs médicaux sont basés sur la vulnérabilité du corps humain
- La classification prend en compte le risque potentiel associé avec la méthode de développement et de fabrication

# RÈGLE 8 du règlement

## : IMPLANTS PASSANT EN CLASSE III

- Cette règle existante dans la directive a été précisée, et détaille les exceptions de classification de certains implants se retrouvant en classe III.
  - Implant mammaire ou treillis chirurgicaux : Ila, IIb, III  III
  - Implant articulaire partiel ou total IIb  III
  - Implant du rachis IIb  III

# Evolution de la classification

- Tous les dispositifs implantables et les dispositifs invasifs de type chirurgical pour un usage à long terme relèvent de la classe IIb
- Exception pour les dispositifs suivants :
  - Au contact des dents (Classe IIa),
  - Au contact du cœur, du système circulatoire central et système nerveux central (Classe III),
  - Ayant un effet biologique ou étant absorbés totalement ou en majorité (Classe III),
  - Destinés à subir une transformation chimique dans le corps (Classe III),
  - Destinés à administrer des médicaments (Classe III),
  - Implantables actifs ou accessoires (Classe III),
  - Implants mammaires ou treillis chirurgicaux (Classe III),
  - prothèses articulaires totales ou partielles (Classe III) exceptés les composants annexes (vis, cales, plaques, instruments),
  - prothèses discales ou de dispositifs implantables entrant en contact avec la colonne vertébrales (Classe III).

# Les produits frontière

- Les produits frontière avec les dispositifs médicaux Selon l'article R.5211-2 du CSP, les dispositifs médicaux destinés à l'administration d'un médicament sont régis par les dispositions du CSP concernant les médicaments ou les dispositifs médicaux, selon que le médicament est dissociable ou non du dispositif
- La classification d'un produit frontière en tant que médicament ou DM dépend souvent de la décision du fabricant

# Evolution

L'apposition, sur l'étiquette et sur tous les niveaux de conditionnement supérieurs, des supports d'IUD rentrera en vigueur à différentes dates, en fonction de la classe de risque :

- DM implantables et classe III : 26 mai 2021
- Classes IIa et IIb : 26 mai 2023
- Classe I : 26 mai 2025
- Pour les DM réutilisables, le support IUD doit être apposé sur le dispositif lui-même.

- Procédure

# Procédure

- La répartition des responsabilités de tous les acteurs a été codifiée
- Trois principaux acteurs : le fabricant, les organismes notifiés et l'autorité compétente
- Le fabricant est à l'origine de la demande
  - Il choisit la classe du dispositif médical en fonction de ses caractéristiques et de l'usage qui en sera fait
  - Il prépare le dossier en respectant rigoureusement les règles édictées pour chaque classe de dispositif, décrivant le concept, les procédures de fabrication, les résultats de tous les tests pratiqués et le projet de notice d'utilisation
- L'organisme notifié examine et évalue le dossier présenté, effectue ou fait effectuer les contrôles et les essais nécessaires et finalement délivre le certificat d'examen CE

# Procédure

- Pour tous les DM, exceptés ceux de la classe 1, l'apposition du marquage est subordonné à l'obtention d'un certificat CE, délivré par un organisme appelé organisme notifié (ON) qui est habilité par les autorités compétentes
- En France, l'autorité compétente est l'ANSM
- Il peut y avoir plusieurs organismes notifiés par pays
- L'organisme notifié français pour les dispositifs médicaux est le GMED
- L'organisme notifié évalue la conformité de la procédure suivie par le fabricant. En fonction notamment de la classe du DM, l'évaluation du dispositif médical est réalisée par le biais d'examen du dossier de conception du DM fourni par le fabricant ou par le biais d'essais sur le produit lui-même



# Procédure

- Le dispositif médical doit atteindre les performances qui lui sont assignées par le fabricant; les risques éventuels doivent être acceptables au regard des bienfaits apportés au patient
- Une fois sur le marché, le DM est placé sous la responsabilité du fabricant qui le commercialise et en assure donc la surveillance. Des audits sont conduits périodiquement chez le fabricant par l'organisme notifié
- Le marquage CE fait l'objet d'un renouvellement périodique
  - L'ANSM intervient dans la surveillance et le contrôle du marché et peut être amenée à prendre des mesures sur les DM pouvant aller jusqu'à leur retrait du marché

- Organismes notifiés

# Organismes notifiés

- Tout fabricant de dispositifs médicaux classés IIa, IIb ou de classe III ainsi que ceux de la classe I mis sur le marché à l'état stérile, a l'obligation d'initier une procédure d'évaluation de la conformité de son produit dont le succès conditionnera son arrivée sur le marché
- L'évaluation de conformité ne peut être réalisée que par un ON habilité à délivrer les certificats de conformité, justifiant que le dispositif est conforme aux exigences de la réglementation en vigueur

# Organismes notifiés

- Un DM doit être conforme aux exigences générales en matière de sécurité et de performances qui lui sont applicables
- Ces exigences dépendent de différents critères dont la destination du DM et sa classe de risque
  - Elles sont énoncées dans l'annexe I du règlement 2017/745 pour les DM et DM implantables actifs (DMIA).

# Organismes notifiés

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

# Organismes notifiés

- La demande de certification est à déposer par le fabricant auprès de l'ON de son choix parmi les quelques 65 désignés, dont la liste est parue au JOUE, dans sa rubrique communications C 302 de 2003
- Cette liste est tenue à jour régulièrement par la Commission et est mise en ligne sur le dispositif électronique NANDO

# Relation fabricant - ON

- le fabricant ne peut plus contracter avec plusieurs ON simultanément pour faire évaluer le même dispositif médical afin de s'assurer d'obtenir plus facilement la certification de son dispositif médical
- Il est donc tenu de passer un seul contrat avec pour nouvelle obligation préalable, à la charge de l'ON, de présenter au fabricant qui en fait la demande, un devis précédant toute intervention, accompagné du descriptif complet de la procédure utilisée
- Toute acceptation du devis devra faire l'objet d'un contrat commercial

# Le changement d'ON

- Le fabricant a la possibilité de résilier le contrat qui le lie à un ON particulier pour souscrire un nouveau contrat avec un autre organisme notifié, mais de façon successive et non plus conjointe
- Le transfert de contrat devra se faire alors selon les modalités d'un accord  
sous seing privé entre le fabricant, l'ON entrant et si possible avec l'ON évincé



- **Certification**

# Certification

- Pour vendre un DM, le concepteur doit la faire certifier auprès de l'un des organismes européens accrédités par les agences nationales
- Un fabricant de prothèses n'a pas l'obligation de présenter physiquement son produit à l'agence de certification
  - il peut se contenter de remplir un dossier technique
- Cette étape permet d'obtenir un marquage CE ("conformité européenne")
  - garantit la conformité du produit à un cahier des charges
  - mais ne garantit pas l'efficacité du produit
- Une fois le marquage CE apposé, la commercialisation de ces dispositifs est ensuite réalisée "sous la responsabilité de leur fabricant"

# Certification

- Le marquage CE octroyé dans un État membre autorise la commercialisation sur tout le territoire de l'Union européenne
- Pour détenir un marquage CE, il faut obtenir un certificat de conformité délivré par un organisme notifié, à la suite d'une évaluation de la conformité du dispositif médical à la réglementation
- Cette évaluation comprend notamment une évaluation du rapport d'évaluation clinique rédigé par le fabricant du dispositif médical

# Marquage CE

- Si c'est un organisme notifié (ON) qui délivre le certificat CE de conformité autorisant la commercialisation du DM dans tous les pays de l'UE:
  - où xxxx est le n° d'identification de l'organisme
  - Si c'est une «auto-certification» (DM de classe I)
- Les autorités compétentes nationales ont un pouvoir d'intervention en aval de la mise sur le marché en fonction d'information susceptibles de remettre en cause la conformité du DM (issue de la vigilance et du contrôle du marché)

# Exigences cliniques pour le marquage CE

- Le règlement 2017/745 renforce les exigences de l'évaluation clinique (EC)
- Elle comprend notamment la phase de collecte des données cliniques déjà disponibles dans la littérature mais également la mise en place des éventuelles investigations cliniques (également nommées essais cliniques) nécessaires
- Dans un nombre restreint de situations, il est possible de faire appel à la notion « d'équivalence »

- **Expertise**

# Groupe de coordination des DM (GCDM)

- Le groupe de coordination des dispositifs médicaux est composé de deux membres nommés par chaque État membre qui représentent l'autorité compétente de cet État membre et qui sont choisis pour leurs compétences et leur expérience dans le domaine des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*
- Le rôle du GCDM est d'assister les autorités compétentes des États membres, de contribuer à l'élaboration d'orientations et de normes et de donner des conseils à la Commission

# GCDM

- Le GCDM participe à la désignation et à la surveillance des organismes notifiés, ainsi qu'au contrôle de l'évaluation réalisée par les organismes notifiés, notamment de l'évaluation du rapport d'évaluation clinique
- Le GCDM est également impliqué dans le contrôle de la réalisation d'évaluations et le contrôle de la conduite d'investigations cliniques par les fabricants
- Le GCDM rend ses avis par consensus ou faute de consensus, à la majorité de ses membres. Son action concourt à une harmonisation de l'application des textes et à un règlement rapide des divergences entre États membres
- Le GCDM est consulté par la Commission en cas de litige sur la qualification d'un produit ou sur la classification d'un dispositif médical, pour la gestion de la base de données européenne Eudamed ou dans le cadre de la surveillance du marché avant la prise de décision par la Commission



- Partage d'informations

# EUDAMED

- La base de données Eudamed comprend différents systèmes électroniques : en matière d'évaluation clinique, le système électronique relatif aux investigations cliniques ainsi que celui relatif à la vigilance et à la surveillance après commercialisation
- Le système électronique relatif aux investigations cliniques permet, aux États membres, aux organismes notifiés et à la Commission européenne, de partager des informations
- Coopération entre États membres
- Ce système permet donc de diminuer les délais de transmission de l'information et d'accélérer la prise de décision sur l'investigation

# EUDAMED

- ▶ Quelques spécifications sur l'interface:
  - ▶ L'interface utilisateur sera proposée dans toutes les langues de l'UE
  - ▶ L'interface doit répondre aux canons du web
  - ▶ Proposer un moteur de recherche
- 
- ▶ Et un rappel des finalités :
  - ▶ Informer le public des dispositifs mis sur le marché et des certificats attribués par des ON
  - ▶ Permettre l'identification des opérateurs économiques
  - ▶ Permettre un accès aux données publiques déposées par les fabricants

# EUDAMED – opérateurs éco

- ▶ Les opérateurs regroupent les fabricants, distributeurs, mandataires, importateurs
- ▶ Les investisseurs sont également concernés
- ▶ Toutes les données d'identification seront disponibles, seules les informations confidentielles ne seront pas affichées (données personnelles, les données commerciales, informations sur les investigations cliniques échangées entre les États membres et la Commission)

# EUDAMED- ON

- ▶ Liste des organismes notifiés
- ▶ Liens vers la base NANDO, qui contient le scope des notifications (en fonction de codes de dispositifs)
- ▶ Liste des certificats accordés par les organismes notifiés
- ▶ Liste des certificats *refusés* par les ON
- ▶ Informations sur les certificats délivrés, modifiés, suspendus, amendés ...
- ▶ Liste des ON par État membre et résumé des audits réalisés par ces États
- ▶ Résumé des activités de contrôle des ON par les États membres
- ▶ Historique des justifications des ON en cas de non-respect des avis des panels d'experts européens

# EUDAMED

- ▶ Liste des IUD-ID de base et informations sur les dispositifs associés
- ▶ Pouvoir faire des exports des résultats de recherche dans la base IUD, incluant les données sur les DM associés à l'IUD
- ▶ Pouvoir faire des recherches dans la nomenclature européenne des dispositifs médicaux (MDN)

# EUDAMED

- ▶ Résumé des performances cliniques et de sécurité
- ▶ Liste des investigations cliniques dans l'UE
- ▶ Liste des applications et notifications
- ▶ Mise à jour des essais
- ▶ Résumé de l'investigation
- ▶ Rapport d'investigation
- ▶ Lien vers des informations complémentaires (notamment de sécurité)
- ▶ Liste des événements de vigilance et informations associées

# Evolutions

Renforcement de la transparence

Création d'un résumé des caractéristiques de sécurité et des performances cliniques (art 32)

DM de classe III et implantables

Renforcement de la traçabilité

Mise en place d'un Identifiant unique du dispositif médical (art 27)

Composé de deux parties

- IUD -Dispositif propre au couple DM/fabricant
- IUD –Production pour l'unité de production ou le conditionnement



# Résumé des caractéristiques (art 32)

- Dans le cas des dispositifs implantables et de classe III
- Fabricant produit réalise un «résumé des caractéristiques de sécurité et des performances cliniques»
- Document validé par l'ON et enregistré dans EUDAMED
- Carte d'identité du DM et notamment Identité du fabricant, nom du DM, IUD  
Destination, indication ou contre indication, populations cibles
- Références aux normes et spécification communes
- Résumé de l'évaluation clinique et informations pertinentes
- Profil des utilisateurs Risques résiduels, précautions

- Investigations et études

# Évaluation clinique

- Il appartient au fabricant de planifier, réaliser et documenter une évaluation clinique
- Il précise et justifie
  - le niveau de preuve clinique nécessaire pour démontrer la conformité aux exigences de sécurité et performance du règlement qui dépendent des caractéristiques et de la destination du dispositif.
  - L'évaluation clinique du DM doit suivre une procédure définie et méthodologiquement fondée sur
    - une évaluation critique des publications scientifiques pertinentes
    - des résultats de toutes les investigations cliniques disponibles
    - la prise en compte des alternatives actuellement disponibles

# Voies différentes

Plusieurs voies permettent d'obtenir les données cliniques

- Analyser les données de la littérature
- Compiler les données propres à votre dispositif
- Utiliser les données d'un dispositif équivalent
- Procéder à une investigation clinique impliquant le dispositif, pour obtenir des données "inédites"

Le recours à une équivalence est la solution la plus simple

- elle est réservée aux dispositifs non-innovants

# Plan de surveillance

- Le règlement 2017/745 exige du fabricant un plan de surveillance après commercialisation afin de permettre l'actualisation des connaissances sur le DM, tout au long du cycle de vie de celui-ci
- Il intègre un suivi clinique après commercialisation (SCAC) qui correspond à un processus continu de mise à jour de l'évaluation clinique *via* lequel le fabricant collecte et évalue de manière proactive les données cliniques
  - déjà obligatoire depuis mars 2010
- Pour certains DM, la réalisation d'une investigation clinique sera nécessaire pour obtenir le marquage CE

# Investigation clinique

- Dans le cas des dispositifs implantables et des dispositifs de classe III, des investigations cliniques (IC) doivent être conduites, sauf si les trois critères suivants sont respectés
  - le dispositif a été conçu en modifiant un dispositif déjà commercialisé par le même fabricant
  - l'équivalence avec ce dispositif est démontrée et approuvée par l'ON
  - l'évaluation clinique du dispositif actuellement commercialisé suffit à démontrer la conformité du dispositif modifié avec les exigences pertinentes en matière de sécurité et de performance

# Notion d'équivalence

- En effet, deux dispositifs sont considérés comme équivalents s'il est possible de vérifier à la fois
  - l'équivalence clinique (destination, localisation, population...)
  - l'équivalence technique (spécifications, propriétés, installation...)
  - l'équivalence biologique (biocompatibilité, tissus, matériaux...).

# Equivalence

- Les caractéristiques doivent être similaires
  - il n'y aurait pas de différence cliniquement significative en ce qui concerne la sécurité et les performances cliniques du dispositif
- Les questions d'équivalence s'appuient sur une justification scientifique appropriée



# Résumé des caractéristiques des dispositifs

- En France, depuis le 1er juillet 2017, les fabricants ou les mandataires de DM implantables et de DM de classe III - à l'exception des DM sur mesure - doivent transmettre, par voie électronique, à l'ANSM un résumé des caractéristiques du dispositif (RCD)
- Article R5211-66-1 du Code de la santé publique
  - éléments d'identification, d'utilisation, de description et d'évaluation clinique du DM
- L'article 32 du règlement 2017/745 prévoit que le fabricant produise un résumé des caractéristiques de sécurité et des performances cliniques (RCD) pour les dispositifs implantables et les dispositifs de classe III
- Le RCD sera validé par l'ON. Il est destiné à l'utilisateur/ patient

# Essais cliniques

- L' ANSM intervient pendant la phase des essais cliniques conduits en France par l'évaluation et l'autorisation des recherches impliquant la personne humaine
- Le règlement européen 2017/745 fait converger les règles avec celles qui vont entrer en vigueur en application du règlement européen sur les essais cliniques des médicaments

# Investigations cliniques

Le règlement 2017/745 précise que, dans le cas des dispositifs implantables et des dispositifs de classe III, des investigations cliniques (IC) doivent être conduites, sauf si les trois critères suivants sont respectés

- le dispositif a été conçu en modifiant un dispositif déjà commercialisé par le même fabricant
- l'équivalence avec ce dispositif est démontrée et approuvée par l'ON
- l'évaluation clinique du dispositif actuellement commercialisé suffit à démontrer la conformité du *dispositif* modifié avec les exigences pertinentes en matière de sécurité et de performance

# Investigation clinique

L'investigation clinique est la voie la plus difficile car longue, risquée et chère

Elle est néanmoins obligatoire pour tous les dispositifs de classe III et implantables

- sauf cas particuliers (dont : DM déjà CE selon la directive; modification d'un dispositif CE; certains DM implantables comme les agrafes ou les appareils d'orthodontie; et si l'équivalence avec un autre dispositif peut être démontrée sur la base du dossier technique complet du DM équivalent)

# Exemples

Stent à élution Cypher® (Cordis, Johnson & Johnson), approuvé par la FDA en 2003 pour être commercialisé dans le traitement des lésions coronariennes de novo

efficacité et sa tolérance avaient fait l'objet de deux études cliniques comparatives chez plus de 1200 patients avant sa mise sur le marché

Quelques mois après sa commercialisation, le dispositif avait été implanté chez plusieurs milliers de patients

Des cas de thromboses ont été rapportés par le système de matériovigilance nord-américain, sans qu'il soit possible par ce biais de déterminer si les cas déclarés, au regard du nombre de dispositifs implantés, représentaient une réelle augmentation du risque de thrombose

# Exemples

Pour pouvoir poursuivre l'évaluation du DM, le fabricant a mis en place une étude clinique portant sur le suivi post-marketing du DM dans 367 centres dans le monde

L'analyse des données provenant de 15 157 patients inclus dans ce registre a montré un taux de 0,87% de thromboses, démontrant la sécurité du DM en pratique courante d'utilisation

# Exemples

Les prothèses articulaires ont fait l'objet de la mise en place de nombreux registres

Ces DM implantables utilisés depuis les années 1950 représentent un volume d'activité important, avec environ 230 000 implants posés par an en France jusqu'en 2010 selon des pratiques chirurgicales hétérogènes

Ces prothèses sont responsables de complications pouvant conduire à leur reprise chirurgicale et peuvent avoir des conséquences majeures pour le patient

En 2010, la société DePuy a retiré du marché ses implants de resurfaçage et systèmes monoblocs ASR™ pour prothèse totale de hanche, à couple de frottement métal-métal, en raison de taux de révisions importants observés à 3 et 5 ans

L'analyse des données cliniques du Registre national d'Angleterre et des Pays-de-Galle, établi en 2003, a confirmé que les taux d'échec des prothèses totales de hanches à couple de frottement métal-métal étaient supérieurs aux autres couples de frottement

 recommande l'arrêt de leur utilisation