

L'ÉVALUATION CLINIQUE À L'ÈRE DU RÈGLEMENT (UE) 2017/745



Dans quelques mois, les Directives européennes 93/42/CEE relatives aux dispositifs médicaux et 90/385/CEE relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs seront abrogées par le Règlement (UE) 2017/745, dont la date d'application a été reportée au 26 mai 2021.

L'objectif du Règlement est d'instaurer un cadre réglementaire solide, transparent, prévisible et durable pour les dispositifs médicaux et de garantir un haut niveau de sécurité et de protection de la santé tout en favorisant l'innovation. Pour ce faire, un renforcement considérable des exigences réglementaires relatives aux investigations cliniques, à l'évaluation clinique, à la vigilance, à la surveillance du marché, à la transparence et à la traçabilité des dispositifs médicaux est à noter.

A QUOI DE NEUF ?

Même si les grandes lignes de l'évaluation clinique ne changent pas et que le Règlement (UE) 2017/745 reste dans la continuité des Directives 93/42/CEE et 90/385/CEE et conserve la même approche, le Règlement renforce toutefois des exigences en termes d'évaluation clinique et se veut plus précis et plus strict sur certains points, notamment sur la démonstration d'équivalence. Par ailleurs, il introduit de nombreuses nouveautés, en particulier concernant le suivi clinique après commercialisation, la traçabilité des dispositifs à l'aide d'un système unique d'identification des dispositifs (système IUD) ou encore la base de données EUDAMED.

Il ne fait pas de doute que nous assistons à l'avènement d'une nouvelle vision de l'évaluation clinique.

En effet, une Annexe entière est consacrée à l'évaluation clinique (Annexe XIV partie A) et au suivi clinique après commercialisation (Annexe XIV partie B), et une deuxième Annexe est dédiée aux investigations cliniques (Annexe XV).

Comme indiqué à l'Article 10 du Règlement, les fabricants effectuent une évaluation clinique fondée sur des données cliniques fournissant des preuves cliniques suffisantes, conformément aux exigences énoncées à l'Article 61 et à l'Annexe XIV du Règlement (UE) 2017/745.

Le Règlement relatif aux dispositifs médicaux introduit le concept de « preuve clinique suffisante » et aborde d'une autre manière l'investigation clinique, qui figurait déjà dans les Directives.

Ces évolutions reflètent la nécessité de placer l'investigation clinique au cœur de l'évaluation clinique, mais aussi de renforcer la démonstration des performances cliniques et de la sécurité des dispositifs médicaux sur le marché européen.

Ces nouvelles dispositions se traduiront par une augmentation importante du nombre d'études cliniques.

Mais comment cerner la notion de « preuve clinique suffisante » qui n'est pas définie dans le Règlement (UE) 2017/745 ?

Le Guide « MDCG 2020-6 sur le caractère suffisant des données cliniques » donne des indications à propos des données cliniques apportant une preuve clinique suffisante requise pour la démonstration de la conformité aux exigences générales de sécurité et de performance pertinentes, conformément à l'Article 61, paragraphe 1, du Règlement (UE) 2017/745, pour les dispositifs existants et fait le lien avec les sections du MEDDEV 2.7/1 rév.4 qui restent pertinentes dans le cadre du Règlement (UE) 2017/745 et peuvent être utiles pour l'analyse des écarts. De ce qui précède, il est à retenir que l'estimation du caractère « suffisant » est fondée sur la pertinence des données en termes quantitatifs et surtout qualitatifs à partir de critères scientifiques méthodologiquement robustes et cliniquement pertinents. En résumé, le Règlement (UE) 2017/745 est autoporteur et se caractérise par une nette tendance au durcissement afin de garantir plus de transparence et de sécurité.

Comme avec les Directives, une évaluation clinique suit une procédure solide sur le plan méthodologique. Plusieurs voies permettent d'obtenir ces données cliniques (Article 61 du Règlement (UE) 2017/745) :

- analyser les données de la littérature portant sur le dispositif en question ou un dispositif avec lequel l'équivalence a été démontrée, nous reviendrons plus précisément sur ce point ;
- compiler les données propres au dispositif en question provenant des investigations cliniques ou des données de suivi après commercialisation ;
- à cela s'ajoute la nécessité de la prise en compte des alternatives thérapeutiques actuellement disponibles, si elles existent.

Pour les dispositifs médicaux implantables ou de classe III, des investigations cliniques sont requises à moins que le fabricant du dispositif à l'étude justifie, sous certaines conditions qui seront précisées ultérieurement, une équivalence avec un produit concurrent déjà commercialisé.

Si l'investigation clinique reste obligatoire pour tous les dispositifs de classe III et les dispositifs implantables, certaines exceptions ont été décrites dans les sections 4 à 6 de l'Article 61 du Règlement (UE) 2017/745 (dispositif médical déjà certifié conformément aux directives, modification d'un dispositif marqué CE, certains dispositifs médicaux implantables tels que les agrafes, les appareils orthodontiques, les couronnes dentaires, les vis, les cales, et si l'équivalence avec un autre dispositif peut être démontrée conformément à la nouvelle réglementation).

La publication du Règlement (UE) 2017/745 introduit la création de groupes d'experts compétents dans le domaine des dispositifs médicaux. Ces groupes peuvent se voir affecter plusieurs

missions au cours du cycle de vie d'un dispositif médical (Article 106 du Règlement (UE) 2017/745). La décision d'exécution 2019/1396 de la Commission européenne du 10 septembre 2019 fixe les modalités d'application du Règlement (UE) 2017/745 en ce qui concerne la désignation de groupes d'experts dans le domaine des dispositifs médicaux. Cette liste de groupes d'experts est disponible sur le [site Web de la Commission européenne](#).

Pour tous les dispositifs de classe III et les dispositifs actifs de classe IIb destinés à administrer dans l'organisme et/ou à retirer de l'organisme un médicament, le fabricant peut, avant d'effectuer son évaluation clinique et/ou son investigation clinique, consulter un groupe d'experts dans le but d'examiner la stratégie de développement clinique prévue par le fabricant et les propositions d'investigation clinique (Article 61, paragraphe 2 du Règlement (UE) 2017/745).

L'une des autres nouveautés importantes apportées par le règlement est le contrôle des évaluations (scrutiny): Procédure de consultation dans le cadre de l'évaluation clinique (Article 54 du Règlement (UE) 2017/745).

Cette procédure s'applique à ce qui suit :

- dispositifs implantables de classe III et ;
- dispositifs actifs de classe IIb destinés à administrer dans l'organisme et/ou à retirer de l'organisme un médicament.

L'organisme notifié informe les autorités compétentes et la Commission par le biais du système électronique (Article 57 du Règlement (UE) 2017/745) de la nécessité ou non d'appliquer la procédure. Cette notification est accompagnée du rapport d'évaluation sur les évaluations cliniques.

Cette procédure n'est pas requise :

- en cas de renouvellement d'un certificat délivré au titre du présent Règlement ;
- lorsque le dispositif a été conçu en modifiant un dispositif déjà commercialisé par le même fabricant pour la même destination pour autant que le fabricant ait démontré, à la satisfaction de l'organisme notifié, que les modifications n'ont pas d'incidence négative sur le rapport bénéfice/risque du dispositif ou ;
- lorsque l'évaluation clinique a fait l'objet de spécifications communes et la conformité de l'évaluation clinique a été confirmée par l'organisme notifié.

Toutefois, une importante clarification dans le guide « MDCG 2019-3 rév.1 : Interprétation de l'Article 54(2)b du Règlement (UE) 2017/745 » a été publié en avril 2020 concernant le point (b) (dispositif conçu en modifiant un dispositif déjà commercialisé par le même fabricant) car rien n'indiquait si un « dispositif déjà commercialisé » fait référence aux dispositifs déjà commercialisés dans le cadre des Directives ou du nouveau Règlement. Ce point concerne donc les dispositifs déjà certifiés selon les Directives. Il convient de noter que, dans le cas des dispositifs déjà commercialisés dans le cadre des Directives pertinentes, le sens du mot « modification » doit se limiter uniquement aux

modifications nécessaires pour se conformer aux nouvelles exigences légales introduites par le Règlement (UE) 2017/745. En outre, le Groupe de Coordination en matière de Dispositifs Médicaux (GCDM) indique dans ce guide que des clarifications concernant l'applicabilité de l'Article 54(2)b du Règlement (UE) 2017/745 aux dispositifs déjà commercialisés au titre du Règlement (UE) 2017/745 devraient être fournies dans un document d'orientation distinct.

B LES NOUVEAUTÉS CONCERNANT L'ÉQUIVALENCE

Un changement important a été introduit concernant le recours à l'équivalence avec un produit concurrent exigeant un encadrement plus strict.

En effet, outre la nécessité de démontrer l'équivalence sur les trois aspects clinique, biologique et technique dont les critères ont été renforcés par le nouveau règlement (Annexe XIV du Règlement (UE) 2017/745), le fabricant qui souhaite utiliser les données cliniques d'un dispositif équivalent d'un autre fabricant doit satisfaire aux conditions suivantes :

- les deux fabricants ont conclu un contrat qui accorde explicitement au fabricant du deuxième dispositif un accès total et permanent à la documentation technique et ;
- l'évaluation clinique d'origine a été réalisée conformément aux exigences du Règlement (UE) 2017/745 et ;
- le fabricant du second dispositif en apporte la preuve manifeste à l'organisme notifié.

Le GCDM a publié le Guide « MDCG 2020-5 sur l'évaluation clinique – Équivalence » en avril 2020, à destination des fabricants et des organismes notifiés.

Ce guide est très intéressant car l'Article 61 section 5 du Règlement (UE) 2017/745, pourrait être interprété comme exigeant systématiquement un contrat lorsqu'un fabricant souhaite utiliser les données cliniques d'un dispositif équivalent d'un autre fabricant. Toutefois, l'exemption autorisée en vertu de cet Article 61 section 5 du Règlement (UE) 2017/745 fait référence aux critères de l'Article 61 section 4 du Règlement (UE) 2017/745, qui ne concerne que les dispositifs implantables et les dispositifs de classe III. Cette exception a été conservée, ce guide précise que le contrat ne sera requis que pour les dispositifs de classe III et les dispositifs implantables.

Néanmoins, le fabricant doit toujours disposer d'un niveau d'accès suffisant aux données relatives au dispositif équivalent revendiqué, même pour la classe de dispositifs ne nécessitant pas de contrat.

Il est évident que la démonstration de l'équivalence peut s'avérer difficile voire impossible en cas d'accès limité à la documentation technique du dispositif équivalent.

C TRAÇABILITÉ ET TRANSPARENCE

Parmi les autres changements notables, un nouveau système de surveillance après commercialisation sera mis en application afin d'identifier chaque dispositif médical selon son propre code appelé « IUD » (Système d'Identification Unique des Dispositifs, Article 27 du Règlement (UE) 2017/745). L'ensemble de ces données sera répertorié dans la base de données européenne sur les dispositifs médicaux appelée EUDAMED (Article 33 du Règlement (UE) 2017/745). Ce code « IUD », propre à chaque dispositif médical, permettra une traçabilité très précise.

Le système IUD doit s'appliquer à tous les dispositifs, à l'exception des dispositifs sur mesure et des dispositifs faisant l'objet d'une investigation.

L'obligation d'attribution de l'IUD s'applique à compter de la date d'application générale du nouveau Règlement relatif aux dispositifs médicaux (26 mai 2021).

L'obligation de soumission de l'IUD dans la base de données EUDAMED s'applique obligatoirement à compter de 18 mois après la date d'application du Règlement à condition que le module d'enregistrement des dispositifs dans EUDAMED soit pleinement fonctionnel avant cette date (Article 123(3) (d) et (e) du Règlement (UE) 2017/745), sinon 24 mois après la disponibilité de la fonctionnalité dans EUDAMED (Article 34 du Règlement (UE) 2017/745).

Les pratiques et solutions proposées exposées dans le guide « MDCG 2021-1 sur les pratiques administratives harmonisées et les solutions techniques alternatives jusqu'à ce qu'EUDAMED soit pleinement fonctionnelle », n'affectent pas les obligations générales des parties de se conformer aux exigences du Règlement (UE) 2017/745, y compris celles contenues dans les dispositions visées à l'article 123(3) (d) et (e) du Règlement.

Dans le cas des dispositifs implantables et des dispositifs de classe III, le fabricant doit également produire un résumé des caractéristiques de sécurité et de performances cliniques (Article 32 du Règlement (UE) 2017/745). Ce résumé est mis à la disposition du public via EUDAMED.

L'avant-projet de ce résumé est soumis à l'organisme notifié et est validé par ce dernier. Après validation, l'organisme notifié télécharge le résumé des caractéristiques de sécurité et de performances cliniques dans EUDAMED. La Commission européenne a mis à disposition le guide « MDCG 2019-9 : Résumé des caractéristiques de sécurité et des performances cliniques à destination des fabricants et des organismes notifiés », le 26 septembre 2019.

Le nouveau Règlement introduit également l'obligation de fournir, aux patients porteurs d'un dispositif implantable, une carte d'implant (Article 18 du Règlement (UE) 2017/745). Le document d'orientation « MDCG 2019-8 : carte d'implant relative à l'application de l'Article 18 du Règlement (UE) 2017/745 » fournit des informations, entre autres sur les mentions devant figurer sur cette carte.



D SAC ET SCAC

Cette codification des règles de surveillance après commercialisation introduites dans le nouveau Règlement, impose donc, que pour chaque dispositif soit mis en place un système de surveillance après commercialisation (SAC) en fonction de la classe de risque et du type de dispositif (Chapitre VII Section 1 et Annexe III du Règlement (UE) 2017/745).

Le suivi clinique après commercialisation (SCAC) fait partie de ce système de surveillance après commercialisation (SAC) et l'évaluation clinique doit être mise à jour tout au long du cycle de vie du dispositif concerné à l'aide des données cliniques obtenues par le fabricant à la suite de la mise en œuvre de son plan de SCAC.

Un certain nombre de documents sont attendus avec des nouveautés dont le PSUR (rapport périodique actualisé de sécurité) (Article 86 du Règlement (UE) 2017/745) :

- **Plan de surveillance après commercialisation (Plan de SAC) :** méthodes et procédures de surveillance ;
- **Rapport de surveillance après commercialisation :** synthèse des résultats et des conclusions de l'analyse des données obtenues, explication des raisons des actions correctives et préventives ;
- **Plan de SCAC :** méthodes et procédures permettant la mise à jour de l'évaluation clinique après commercialisation, l'identification des effets secondaires, les contre-indications, la mise à jour de l'évaluation bénéfice/risque...
- **Rapport d'évaluation du SCAC :** analyse de la pertinence des résultats du SCAC ;
- **PSUR :** rapport périodique actualisé de sécurité :
 - requis pour les dispositifs médicaux de classe IIa, IIb et III ;
 - comprend les conclusions utilisées pour l'évaluation bénéfice/risque, la synthèse des résultats et des conclusions de l'analyse des données de surveillance (SCAC), le volume des

ventes du dispositif et une estimation de l'ampleur et d'autres caractéristiques de la population utilisant le dispositif et, si possible, la fréquence d'utilisation du dispositif ;

- requiert une mise à jour régulière :
 - IIa : si nécessaire, au moins tous les 2 ans ;
 - IIb : au moins une fois par an ;
 - III : au moins une fois par an.
- pour les dispositifs de classe III ou les dispositifs implantables, les fabricants communiquent les PSUR à leur organisme notifié via le système électronique de vigilance et de surveillance après commercialisation visé à l'Article 92 du Règlement (UE) 2017/745. L'organisme notifié examine les rapports et enregistre son évaluation, ainsi que toute mesure prise, dans le même système électronique mis à la disposition des autorités.

Deux guides traitent de cette nouvelle exigence :

- MDCG 2020-7 concernant le modèle du plan de SCAC ;
- MDCG 2020-8 concernant le modèle de rapport d'évaluation du SCAC.

Par ailleurs, dans l'optique de la nouvelle réglementation visant à assurer davantage de transparence et d'échange d'informations, la notification des déclarations d'incidents graves et les mesures correctives de sécurité comprennent également de nouvelles exigences documentaires toujours via le système électronique relatif à la vigilance et à la surveillance après commercialisation :

- rapport d'incident grave : circonstances, conséquences...
- mesures correctives de sécurité : informations transmises aux utilisateurs, raisons, risques, actions...
- rapport de synthèse : à la place des rapports d'incident lorsque le contexte est connu/maîtrisé. Avec l'accord de l'autorité compétente ;
- rapport de tendances : incident non grave, mais augmentation de la fréquence et/ou de la gravité ;
- rapport d'action corrective : mise en œuvre, preuve d'efficacité.

Conclusion

Parmi les changements les plus importants introduits par le Règlement (UE) 2017/745, nous retiendrions les suivants :

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

Enfin, il faut garder à l'esprit que les guides ne constituent pas une obligation légale et que seules les exigences de la réglementation sont obligatoires et donc prévalent.

De plus, bien que le guide MEDDEV 2.7/1 Rév.4, se soit en partie inspiré du nouveau Règlement et continue de refléter l'état de l'art, il est important de souligner que ses exigences ne vont pas aussi loin que celles du Règlement, et une analyse des lacunes est indispensable.

Sources :

- MDCG 2021-1: *Guidance on harmonised administrative practices and alternative technical solutions until EUDAMED is fully functional, February 2021*
- MDCG 2020-5: *Guidance on Clinical Evaluation - Equivalence, April 2020*
- MDCG 2020-6: *Guidance on Sufficient Clinical Evidence for Legacy Devices, April 2020*
- MDCG 2019-3 rev.1: *Interpretation of article 54(2)b April 2020*
- MDCG 2020-13: *Clinical evaluation assessment report template, July 2020*
- MDCG 2020-7: *Guidance on PMCF Plan Template, April 2020*
- MDCG 2020-8: *Post-Market Clinical Follow-up (PMCF) Evaluation Report Template, April 2020*
- *Règlement (UE) 2017/745 du Parlement Européen et du Conseil du 5 avril 2017 sur les dispositifs médicaux*
- MDCG 2019-4: *Timelines for registration of device data elements in EUDAMED April 2019*

- MDCG 2019-8: *Guidance document implant card on the application of Article 18 Regulation (EU) 2017/745 on medical devices*
- MDCG 2019-9: *Summary of safety and clinical performance - A guide for manufacturers and notified bodies*
- *IMDRF/UDI WG/N48 FINAL: 2019 Unique Device Identification system (UDI system) Application Guide*
- MDCG 2018-3 rev.1: *Guidance on UDI for systems and procedure packs, June 2020*
- *European Commission: Factsheet for Manufacturers of Medical Devices 12/08/2019*
- *European Commission Implementing Decision 2019/1396 of 10 September 2019 laying down detailed rules for the application of Regulation 2017/ 745_ groups of experts in the field of medical devices*
- *Guide MEDDEV 2.7/1 rev.4: Guidelines on medical devices: Clinical Evaluation - A guide for manufacturers and notified bodies under Directives 93/42/EEC and 90/385/EEC*

Pour aller plus loin

FORMATIONS

Comprendre les exigences réglementaires de l'évaluation clinique et du suivi clinique après commercialisation
SA65 | 1 jour | 13 avril 2021 | 13 octobre 2021 | Classe virtuelle

→ [CONSULTER LE PROGRAMME ET S'INSCRIRE](#)

Évaluation clinique des dispositifs médicaux selon la voie de la littérature
SA09 | 1 jour | 14 octobre 2021 | Classe virtuelle

→ [CONSULTER LE PROGRAMME ET S'INSCRIRE](#)

Évaluation clinique selon la voie de l'investigation clinique
SA26 | 1 jour | 15 octobre 2021 | Classe virtuelle

→ [CONSULTER LE PROGRAMME ET S'INSCRIRE](#)

GUIDE

Évaluation clinique des dispositifs médicaux - Résumé des caractéristiques de sécurité et des performances cliniques - Règlement (UE) 2017/745

Il appartient aux fabricants de dispositifs médicaux de préciser et de justifier le niveau de preuve clinique nécessaire pour démontrer la conformité aux exigences générales pertinentes en matière de sécurité et de performances applicables du Règlement (UE) 2017/745. Ce guide rappelle les principes de l'évaluation clinique et détaille les différents éléments devant être inclus dans :



- Le plan d'évaluation clinique
- Le rapport d'évaluation clinique
- Le plan de surveillance après commercialisation y compris le plan de Suivi Clinique Après Commercialisation (SCAC)
- Le rapport d'évaluation du SCAC

L'ensemble de ces éléments constituent une partie de la documentation technique, dans le cadre des procédures de marquage CE des dispositifs médicaux, quelle que soit la classe du dispositif médical.

→ [EN SAVOIR PLUS](#)

Newsletter

Pour ne rien manquer de l'actualité de l'industrie des dispositifs médicaux

[S'inscrire](#)

→ SIÈGE SOCIAL

GMED SAS
1 rue Gaston Boissier
75015 PARIS • FRANCE
+33 (0)1 40 43 37 00
info@lne-gmed.com

→ BUREAU RÉGIONAL

GMED SAS
19 D rue de la Télématique
42000 SAINT-ETIENNE • FRANCE
+33 (0)4 77 10 11 11

→ FILIALE NORD-AMÉRICAINE

GMED NORTH AMERICA, INC
6550 Rock Spring Drive - Suite # 280
BETHESDA, MD 20817 • USA
+1 (301) 495 0477
gmedna@lne-gmed.com