L'évaluation clinique selon le Règlement RDM, annexe IV,
en lien avec les instruments chirurgicaux

Contexte de l'évaluation clinique

Depuis le 25 mai 2021, le nouveau Règlement européen relatif aux dispositifs médicaux (RDM 2017/745) est entré en vigueur. Les nouveaux dispositifs doivent être agréés selon ce Règlement et ne peuvent plus être mis en circulation selon « l'ancienne » Directive 93/42/CEE. On n'a pas attendu l'entrée en vigueur du nouveau Règlement européen RDM pour faire de l'évaluation clinique une partie intégrante de la documentation technique et donc, une obligation pour tout fabricant de dispositifs médicaux. Une évaluation clinique était déjà évoquée et expliquée dans la Directive 93/42/CEE (la DDM). Toutefois, si l'on recherche l'occurrence du terme « évaluation clinique » dans les deux documents, RDM et DDM, on se rend compte à quel point cette notion est mise au premier plan dans le nouveau Règlement : alors que le terme ne se retrouve que 7 fois dans la DDM, on le trouve 121 fois dans le RDM.
L'art. 2, par. 44 du RDM la définit ainsi : « L'évaluation clinique est un processus systématique et planifié visant à produire, collecter, analyser et évaluer en continu les données cliniques relatives à un dispositif, afin de vérifier la sécurité et les performances, y compris les bénéfices cliniques, de celui-ci, lorsqu'il est utilisé conformément à la destination prévue par le fabricant ; »

Une évaluation clinique demande donc une recherche systématique et une analyse de la littérature spécialisée disponible et d'autres données, afin de prouver que le dispositif satisfait aux exigences de sécurité et de performance. L'objectif est de mettre en évidence les bénéfices cliniques et de montrer, dès cette étape, qu'aucun risque élevé n'est lié au dispositif. En l'occurrence, une absence de risque élevé signifie que le ratio bénéfice-risque est positif, et donc que le bénéfice est supérieur aux risques. Mais on se heurte alors au premier défi de l'évaluation : comment prouver avec la littérature que mon dispositif remplit les exigences de sécurité et de performance et apporte des bénéfices cliniques, lorsque je veux mettre sur le marché mon propre dispositif, et qui est probablement extrêmement innovant ? Quand il s'agit de la première mise sur le marché de son propre dispositif, il n'existe que peu ou pas du tout de données dans la littérature. Il faut alors faire intervenir la

notion de dispositif équivalent. On appelle dispositif équivalent, un dispositif ayant de fortes ressemblances avec notre propre dispositif. Le RDM parle ici « d'équivalence ». L'Annexe XIV, paragraphe 3 définit les trois catégories formant l'équivalence en question, à savoir les caractéristiques techniques, biologiques et médicales. Selon ce paragraphe, on ne considère qu'un dispositif est équivalent à un autre que s'il n'existe pas entre eux de différence cliniquement significative. Pour préciser les choses à ce sujet, on peut aussi s'appuyer sur le Guide 2020-5 du MDCG. Celui-ci inventorie les exigences, précise certains points parmi les catégories et compare en même temps les exigences du RDM par rapport au Guide MEDDEV 2.7/1, Rév. 4, le guide des évaluations cliniques selon la DDM. Les critères pour une équivalence :

- **Équivalence technique :** L'équivalence technique signifie que le dispositif est de conception équivalente ou similaire, est utilisé dans des conditions similaires et possède des propriétés physicochimiques qui coïncident. En employant le terme « similaire », le RDM laisse ici un peu de liberté d'interprétation. On doit ici comprendre que les principes sont comparables et qu'ils mènent, en dernier ressort, au même résultat. Il faut aussi comprendre que cette « similarité » ne doit pas avoir d'impact sur l'intention clinique. Le RDM va même encore plus loin, puisqu'il évoque également les algorithmes logiciels. Ceux-ci aussi doivent présenter des principes opératoires et des méthodes de développement similaires.

- **Équivalence biologique :** Ici, le RDM souhaite que le fabricant vérifie que, pour son dispositif médical et les dispositifs potentiellement équivalents, les mêmes substances viennent au contact avec les mêmes tissus humains, et présentent des caractéristiques similaires pour ce qui est des produits de dégradation ou du relargage de substances. Cette vérification doit couvrir une période comparable, donc, similaire. La distinction entre « similaire » (similar) et « équivalent » (same) faite dans le Règlement doit être comprise exactement ainsi. Sur ce point, il est donc important que deux dispositifs comparables proviennent réellement de la même matière ou utilisent les mêmes substances pour leur effet clinique. Pour ce qui est de l'exposition, le RDM laisse à nouveau un peu plus de latitude, mais il ne faut quand même pas non plus trop assouplir la notion.

- **Équivalence clinique :** Ce paragraphe est probablement le plus significatif, puisqu'il se réfère directement à l'indication clinique et à la destination du dispositif médical. Dans le cas d'un dispositif équivalent, l'indication doit évidemment être la même. Ici aussi, le RDM est strict et ne donne aucune marge de manœuvre pour ce qui est de l'indication. Seul le niveau de gravité ou le stade peuvent être « similaires » et ont le droit d'être évalués en conséquence.

Dans l'évaluation clinique, en plus des recherches dans la littérature sur des dispositifs équivalents et les données les concernant, on doit introduire également les résultats de la surveillance après commercialisation. L'analyse du marché après la mise en circulation est une des obligations des fabricants et génère des données précieuses pour l'évaluation clinique. On y trouve les informations du marché et sur la gestion des réclamations, mais également des notifications provenant de bases de données pertinentes, telles que celles des différentes agences nationales du médicament (BfArM, ANSM).

Les instruments chirurgicaux et les défis à relever

En matière de développement, de fabrication, d'usage et de surveillance des dispositifs médicaux, le RDM contient des exigences qui constituent des obstacles nettement plus grands par rapport à la situation légale précédente. Les modifications, notamment en matière de contenu de la documentation technique ainsi que sur l'évaluation clinique et la surveillance après commercialisation, placent les fabricants devant des défis multiples. L'étendue des nouvelles exigences va fréquemment entraîner une procédure d'évaluation de conformité plus stricte et plus longue pour les dispositifs médicaux. Ce qui sera un poids supplémentaire pour de nombreuses entreprises, sans parler du nombre restreint d'organismes notifiés et de l'apparition de la pandémie due au Coronavirus.

Le RDM ne fait pas de distinction entre un dispositif conçu pour un très grand marché ou plutôt pour des affections rares. Il est probable qu'il n'y aura quasiment plus d'exceptions pour des applications de niches, par exemple à destination de petits groupes de patients. Chaque entreprise qui souhaite se lancer sur le marché des dispositifs médicaux devra satisfaire aux exigences du nouveau cadre légal du RDM, et devra donc aussi rédiger et produire une évaluation clinique pour ces dispositifs médicaux (voir les Annexes II et III du RDM).

Ceci s'applique également au secteur de la chirurgie et concerne évidemment toutes les entreprises de techniques médicales à Tuttlingen et dans sa région. En effet, dans le RDM, on trouve aussi des modifications sur les instruments chirurgicaux réutilisables, notamment, l'introduction d'un nouveau sous-groupe de la classe de risque I, la classe Ir, qui concerne les dispositifs chirurgicaux réutilisables.

RDM, Annexe VIII, point 2.3 :

On entend par « instrument chirurgical réutilisable », un instrument destiné à accomplir, sans être raccordé à un dispositif médical actif, un acte chirurgical tel que couper, forer, scier, gratter, racler, serrer, rétracter ou attacher, et destiné par le fabricant à être réutilisé après avoir été soumis aux procédures appropriées, telles que nettoyage, désinfection et stérilisation.

Cela signifie une nouvelle certification pour les fabricants des dispositifs concernés. Le fabricant devra mener avec un organisme notifié une procédure définie soit par l'Annexe IX, chapitre I (système de gestion qualité), soit par l'Annexe XI, partie A (assurance qualité de production) du RDM. Pour ces dispositifs, l'intervention de l'organisme notifié dans ces procédures est toutefois limitée « aux aspects liés à la réutilisation du dispositif, en particulier le nettoyage, la désinfection, la stérilisation, la maintenance et l'essai de fonctionnement, ainsi que la notice d'utilisation correspondante. »

Exigences en matière de recherche dans la littérature

L'étape la plus importante, une fois que l'on a compris les notions de produits équivalents et de données disponibles, c'est la recherche proprement dite dans la littérature. Car au fil des années, que ce soit depuis l'introduction du RDM ou par différents guides, les exigences en la matière se sont renforcées, mais ont surtout été définies plus précisément. Alors que par le passé, une évaluation clinique était rédigée en toute bonne foi, il existe désormais des exigences précises définissant la recherche de littérature, l'évaluation de celle-ci puis, l'évaluation proprement dite. En l'occurrence, on trouvera de bonnes recommandations dans le Guide N56 du forum International Medical Device Regulators Forum (IMDRF).

Tout d'abord, il est important que le processus de recherche soit vérifiable et retraçable et qu'il s'appuie sur une pratique scientifique courante. La personne (ou le groupe de personnes) ayant réalisé les recherches doit être identifiée et nommée dans le rapport ultérieur. La date de la recherche ou la durée doivent aussi être définies clairement, de même que la période comprise. Lors de la première rédaction d'une évaluation clinique, il est certainement conseillé de prendre en considération une période la plus longue possible, et même, toute la littérature existante jusqu'à la date de la rédaction. Pour les dispositifs médicaux qui s'appuient sur des procédés plus anciens déjà connus, il faut bien entendu soigneusement évaluer si une littérature spécialisée doit être considérée, et laquelle, ou si

les résultats qu'elle contient sont déjà obsolètes. Ceci a pour objectif de pouvoir vérifier quelle littérature a été prise en compte, et de prouver que la recherche a été circonscrite et reflète l'état actuel des connaissances.

Si on doit actualiser l'évaluation clinique d'un dispositif pendant sa durée de vie, procédure qui est également exigée par la loi, le rapport de recherche démontre que la recherche a été réalisée de manière complète. Lors d'une actualisation, on peut bien entendu considérer le laps de temps écoulé entre la dernière évaluation et la date actuelle. En l'occurrence, il faut évidemment rechercher si de nouvelles découvertes changent quelque chose dans l'évaluation du dispositif médical. Si par exemple, pendant ce laps de temps, on a reconnu que des substances ou des matières utilisées représentent un risque (potentiel) pour l'utilisateur ou le patient, il faut en tenir compte et le signaler. Il ne s'agit ici que d'un exemple pour illustrer, car de telles découvertes désastreuses devraient normalement avoir déjà été reconnues avant une actualisation, et avoir déjà déclenché une mesure. Il est également important de réfléchir, avant de commencer la recherche, sur les critères d'inclusion ou d'exclusion de documents de la littérature. Il faut définir à l'avance les critères qui font qu'une certaine littérature sera prise en considération et que certaines sources seront ignorées. Là aussi, la décision devra s'appuyer sur des critères scientifiques reconnus et ne devra pas être arbitraire. Il est donc recommandé de limiter vos recherches à des plates-formes courantes (par exemple, PubMed, etc.) ou d'exclure les articles rédigés dans des langues que les personnes effectuant la recherche ne maîtrisent pas. De même, si un mot-clé donne trop de résultats, par exemple parce qu'il est donné sous une forme trop générale, il faut encadrer la recherche.

Ceci nous amène directement au prochain point crucial : le choix des mots-clés. Il s'agit ici de faire un choix approprié permettant des résultats de bonne qualité et sécurisés concernant le dispositif (ou des dispositifs équivalents), mais pas trop généraliste de manière à ne pas générer une quantité ingérable de données. En revanche, un mot-clé trop spécialisé peut trop réduire le nombre de résultats ou ne pas en fournir qui permettraient de confirmer les déclarations sur le dispositif. Pour faire un choix équilibré, il faut donc un peu de doigté, du travail scientifique sérieux et aussi de l'expérience. Si les résultats sont insuffisants, il faut éventuellement élargir la recherche, s'ils sont trop nombreux, décider de nouveaux critères de choix et de limitation.

Le schéma 1 montre un processus de recherche tel que conseillé par l'IMDRF. Là aussi, le Guide N56 ainsi que le MEDDEV 2.7/1 rév. 4, vous fournissent des conseils pour vous aider à contrôler le contenu d'une publication.

La recherche dans la littérature est donc un processus complexe qui, pour être bien réussi, s'appuie sur une pratique scientifique et une certaine habitude de ce genre de méthode de travail, et bien entendu, une connaissance du dispositif.

Récapitulatif

L'évaluation clinique est une démarche systématique et scientifique permettant d'évaluer s'il existe des risques liés à mon dispositif médical, si celui-ci correspond à l'état actuel de la technique et s'il fournit les performances cliniques prévues. Ces données récupérées dans la littérature sont évaluées pour être intégrées dans le rapport d'évaluation clinique. En l'occurrence, il est possible, et parfois nécessaire, de s'appuyer sur des données d'autres dispositifs si ceux-ci sont considérés comme équivalents ou similaires. Des guides pertinents fournissent de bonnes recommandations pour réaliser correctement et systématiquement la recherche et l'évaluation des données dans la littérature, et pouvoir évaluer les dispositifs par rapport à leur équivalence. Le RDM exige une évaluation clinique comme faisant partie du processus d'évaluation de conformité, et devant être suivie et actualisée tout au cours de la vie du dispositif.

On garantit ainsi que toutes les informations nécessaires dans l'état actuel de la technique et de la science sont prises en compte et que le dispositif médical est sûr selon les connaissances les plus récentes, pour le patient, l'utilisateur et les tiers.

- Schéma 1 : Algorithme de recherche selon le Forum international des régulateurs des dispositifs médicaux, l'IMDRF (Source : groupe de travail sur l'évaluation des dispositifs médicaux de l'IMDRF – IMDRF MDCE WG N56)
- Utilisation d'instruments chirurgicaux