
RAPPORT D'ALTERNANCE

IDS 195 - Conformité réglementaire des dispositifs médicaux de classe III : Enjeux et responsabilités du chargé d'affaires réglementaires dans le processus d'obtention du marquage CE

Master 2 Ingénierie de la Santé (IdS)

Parcours : Dispositif médical et affaires réglementaires
(DMAR)

Auteur : Aure MOISSET

Tuteur académique : Jean-Matthieu PROT

Tuteur entreprise : Sylvie ZELNIK-KATZ

2022 - 2023

Permalien

travaux.master.utc.fr/formations-master/ingenierie-de-la-sante/ids195-conformite-reglementaire-des-dispositifs-medicaux-de-classe-iii-enjeux-et-responsabilites-du-charge-daffaires-reglementaires-dans-le-processus-dobtention-du-marquage-ce/

Remerciements

Je souhaiterais remercier l'ensemble des personnes ayant participé au bon déroulement de mon apprentissage.

Je souhaiterais remercier madame Elisabeth Bacou, responsable affaires réglementaires, pour m'avoir accueillie au sein de son service, pour la confiance qu'elle a placée en moi, d'avoir répondu à mes questions et d'avoir fait en sorte de me faire découvrir un maximum de chose.

Un grand merci à ma tutrice Sylvie Zelnik-Katz, chargée d'affaires réglementaires globale, pour avoir eu la patience de m'apprendre les ficelles du métier et avoir répondu à mes questions.

Je remercie Jay Pandey, responsable réglementaire pour les soins spécialisés, les vaccins et les DMDIV, pour la confiance qu'il a eu et l'opportunité qu'il m'a offert en découvrant un nouvel aspect des affaires réglementaires.

Je remercie de manière plus générale l'ensemble de mon équipe pour leur accueil chaleureux, leur collaboration et leur partage de connaissances. Leur contribution et accompagnement au sein de cette année ont enrichi ma compréhension du domaine et m'a permis d'acquérir des compétences précieuses.

Je souhaiterais remercier Monsieur Jean-Matthieu Prot, enseignant-chercheur à l'UTC, pour son précieux soutien, sa disponibilité et ses conseils tout au long de mon alternance.

Un grand merci à l'ensemble de l'équipe enseignante qui avec leurs savoirs nous ont fournis les outils nécessaires à une transition sereine vers la vie professionnelle. Un grand merci pour leur engagement et leur contribution significative à notre formation.

Enfin, je remercie mes proches, ma famille et mes amis pour leur soutien indéfectible et leurs encouragements tout au long de mes études.

Résumé

Le rôle de la conformité réglementaire dans le domaine des dispositifs médicaux est d'une importance capitale. En tant que chargé d'affaires réglementaires, la responsabilité est de veiller à ce que les dispositifs médicaux respectent les normes et réglementations en vigueur dans le but de garantir leur sécurité et leur efficacité.

Cet engagement est essentiel pour garantir la sécurité des patients, accéder au marché, préserver l'image de marque et respecter les obligations légales. Les chargés d'affaires réglementaires ont pour rôle de veiller à ce que les dispositifs médicaux répondent aux normes et réglementations applicables, contribuant ainsi à la santé publique et à la confiance dans le secteur des dispositifs médicaux.

C'est dans ce cadre que s'inscrit ce mémoire méthodologique en s'intéressant premièrement au processus de réponse à l'organisme notifié dans le cadre d'obtention du marquage CE d'un dispositif médical, et deuxièmement en analysant les exigences liées aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* dans le cadre du développement d'un essai clinique aux Etats-Unis.

Mots-clés : Dispositif médical, DMDIV, Règlement (UE) 2017/745, marquage CE, organisme notifié, essai clinique, pre-IND, FDA

Abstract

The role of regulatory compliance in the field of medical devices is of the utmost importance. As a regulatory affairs officer, the responsibility is to ensure that medical devices comply with current standards and regulations in order to guarantee their safety and efficacy.

This commitment is essential to ensure patient safety, market access, brand image and compliance with legal obligations. The role of Regulatory Affairs Officers is to ensure that medical devices comply with applicable standards and regulations, thereby contributing to public health and confidence in the medical devices sector.

It is in this context that this report is written, looking firstly at the process of responding to the notified body in the context of obtaining CE marking for a medical device, and secondly analysing the requirements linked to *in vitro* diagnostic medical devices in the context of developing a clinical trial in the United States.

Keywords : medical device, IVD, Regulation (EU) 2017/745, CE marking, notified body, clinical trial, pre-IND, FDA

Table des matières

I	Introduction	11
II	Sanofi : leader pharmaceutique	13
II.1	Présentation de l'entreprise ¹	13
II.2	Présentation de l'équipe	15
II.3	Notre dispositif médical	16
III	Stratégies et bonnes pratiques réglementaires pour assurer le maintien du marquage CE d'un <i>legacy device</i>	19
III.1	Marquage CE et legacy device	19
III.1.1	Marquage CE	19
III.1.2	Changement de réglementation et legacy device	20
III.1.3	Situation actuelle	24
III.2	Maintien à jour du dossier technique sous directive MDD	24
III.2.1	Mise à jour annuelle du dossier technique selon la MDD 93/42	25
III.2.2	Veille réglementaire	27
III.3	Obtention du marquage CE sous règlement MDR	29
III.3.1	Évaluation par l'organisme notifié	29
III.3.2	Réponse à l'organisme notifié	31
III.3.3	Un apprentissage précieux pour l'amélioration continue	38
IV	Les dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i> au sein d'un pre-IND : 1ère étape du processus d'essai clinique aux Etats-Unis	39
IV.1	Contexte de la mission	39
IV.2	Spécificité des CDx d'investigation dans le cadre d'un essai clinique	42
IV.3	Rédaction de la soumission du pre-IND meeting	45
IV.3.1	Analyse de risques de notre dispositif	46

1. Sources : Intranet et rapport interne de Sanofi

IV.3.2 Réponse de la FDA	47
IV.4 Défis et bénéfices d'une mission particulière	48
V Bilan personnel et professionnel	49
V.1 Compétences acquises	49
V.2 Compétences en cours de développement et à acquérir	50
V.3 Lien avec la formation théorique	51
VI Conclusion	53

Table des figures

II.1	Arbre généalogique de l'entreprise Sanofi	14
II.2	Les différentes entités mondiales de Sanofi (Source : Auteur)	14
II.3	Description des quatre entités de Sanofi (Source : Auteur)	15
II.4	Organigramme des affaires réglementaires au sein de Sanofi	16
III.1	Calendrier du marquage CE avant l'amendement pour les <i>legacy device</i> de classe III (Source : Auteur)	23
III.2	Calendrier actuel du marquage CE pour les <i>legacy device</i> de classe III (Source : Auteur)	24
III.3	Procédure de certification d'un dispositif médical de classe III	30
III.4	Calendrier du processus d'obtention du marquage CE de notre dispositif (Auteur : GRA Device)	33
IV.1	Ensemble des réunions possibles avec la FDA durant le développement d'un produit pharmaceutique (Source : Auteur)	40
IV.2	Les quatre étapes d'un essai clinique [12]	40
V.1	Tableau récapitulatif de l'ensemble des savoirs acquis et renforcés durant mon année d'alternance (Source : Auteur)	50

Liste des symboles

ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AR	Affaires réglementaires
CDx	Companion diagnostic
CEP	Clinical Evaluation Plan (en) - Plan d'évaluation clinique (fr)
CER	Clinical Evaluation Report (en)- Rapport d'évaluation clinique (fr)
DM	Dispositif médical
DT	Dossier Technique
FDA	Food and Drug Administration
GCDM	Groupe de coordination en matière de dispositifs médicaux
GSPR	General safety and performance requirements (en) - Exigences générales en matière de sécurité et de performance (fr)
IDE	Investigational Device Exemption
IND	Investigational New Drug
IND	Investigational New Drug
IRB	reviewing institutional review board
IUD	Unique Device Identification (en) - Identifiant unique des dispositifs (fr)
IVDD	In Vitro Diagnostic Medical Device Directive
MDD	Medical Devices Directive
MDR	Medical Devices Regulation

NICE National Institute for Health and Care Excellence

OMS Organisation Mondiale de la Santé

ON Organisme Notifié

Pre-IND Pre Investigational New Drug meeting

PSUR Periodic safety update report (en) - Rapport périodique actualisé de sécurité (fr)

R&D Recherche et Développement

SMQ Système de Management de la Qualité

SSCP Safety and Clinical Performance (en) - Résumé des Caractéristiques de Sécurité et des Performances Cliniques (fr)

UE Union Européenne

UKCA UK Conformity Assessed



Introduction

Les dispositifs médicaux jouent un rôle essentiel tout au long de notre parcours de soin, bénéficiant à l'ensemble de la population, que ce soit en tant que professionnels de soins ou en tant que patients. Leur champ d'application est vaste et englobe différentes catégories, intervenant notamment dans la prévention, le dépistage, le diagnostic, la thérapie, le suivi et l'amélioration de la qualité de vie des utilisateurs [17]. Toutefois, en raison des risques qu'ils peuvent présenter, ils sont soumis à une réglementation rigoureuse qui a récemment évolué au sein de l'Union Européenne. Cette évolution survient après de nombreux scandales et suite à une évolution fulgurante de la technologie couplé au nombre de nouveaux dispositifs médicaux émergent sur le marché européen.

C'est en 2021 qu'entre en vigueur les deux nouveaux règlements ayant pour but d'apporter une cohérence entre la législation européenne et d'intensifier la sécurité et la surveillance de ces produits [11] [6]. Le monde des dispositifs médicaux doit alors de plier aux exigences du règlement 2017/745 (UE) relatifs aux dispositifs médicaux et du règlement 2017/746 (UE) relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*. Le marquage CE est une pierre angulaire de la conformité réglementaire pour les dispositifs médicaux, et son obtention revêt une importance capitale dans le domaine de la santé. Avec l'introduction du nouveau règlement relatif aux dispositifs médicaux, l'obtention du marquage CE a pris une nouvelle dimension, mettant l'accent sur la sécurité, la performance, la qualité des produits et une responsabilité davantage renforcée pour les fabricants, mandataires et distributeurs.

Certains de ces dispositifs déjà sur le marché doivent donc obliger de transitionner vers le marquage CE sous le nouveau règlement, c'est le cas des *legacy devices* [4]. C'est dans ce cadre que s'inscrit mon alternance au sein du service des affaires réglementaires chez Sanofi.

Ce mémoire retrace les différentes missions qui m'ont été confiée durant cette année d'alternance. Je commencerai par une brève présentation de l'entreprise et du service m'ayant accueilli. J'aborderai ensuite l'ensemble des activités gravitant autour du marquage CE et du rôle que les affaires réglementaires incarnent dans ce processus cruciale.

Je traiterais ensuite de ma seconde mission, une découverte d'un autre aspect du métier de chargée d'affaire réglementaire au sein d'une équipe chargée de développer des essais cliniques comportant un dispositif médical de diagnostic *in vitro*. Je dresserais enfin un bilan personnel sur mon année d'apprentissage au sein de Sanofi.

Sanofi : leader pharmaceutique

II.1 Présentation de l'entreprise ¹

Fondée en 1973 suite à la décision du groupe pétrolier ELF Aquitaine ayant pour vocation de se diversifier dans le secteur de l'hygiène et de la santé, l'entreprise résulte de la création de la filiale *Omnium Financier Aquitaine pour l'Hygiène et la Santé* dont provient le nom commercial Sanofi.

Après avoir été introduite en bourse en 1980, elle est internalisée suite à diverses acquisitions et regroupements de sociétés françaises et étrangères. En 1994, l'acquisition des activités des médicaments sur ordonnance de *Sterling Winthrop Pharmaceuticals* permet la transformation de l'entreprise en grand groupe pharmaceutique mondial.

En 1999, l'ensemble des actionnaires de Sanofi décident alors de fusionner leurs différents groupes afin de créer Sanofi-Synthélabo. L'entreprise acquiert ensuite en 2004 Aventis, un groupe agrochimique et pharmaceutique européen pour but de devenir Sanofi-Aventis, troisième groupe mondial de la pharmacie. Le groupe est ensuite rejoint en 2010 par Genzyme, entreprise américaine de biotechnologie spécialisée dans le secteur des maladies rares. Le groupe a retrouvé le nom Sanofi depuis mars 2011.

Un arbre récapitulatif de l'historique de Sanofi est présent sur la figure [II.1](#). Aujourd'hui, Sanofi est l'une des 1ère entreprises pharmaceutiques française et est leader dans son domaine en France. Employant 100 000 collaborateurs sur près de 100 pays, avec 70 sites de production et 20 sites de Recherche et Développement (R&D), elle figure parmi les 5 première sociétés de l'industrie pharmaceutique mondiale.

Bien que sa principale activité soit le développement de médicament et de vaccin, elle possède également des dispositifs médicaux (DM) commercialisés dans 170 pays. Sanofi a pour devise « *Empowering Life* » pouvant être traduit par "Donner toute sa force à la vie", ce qui reflète son objectif d'améliorer la vie des patients ainsi de ceux qui les accompagnent en prenant en compte leurs besoins.

1. Sources : Intranet et rapport interne de Sanofi

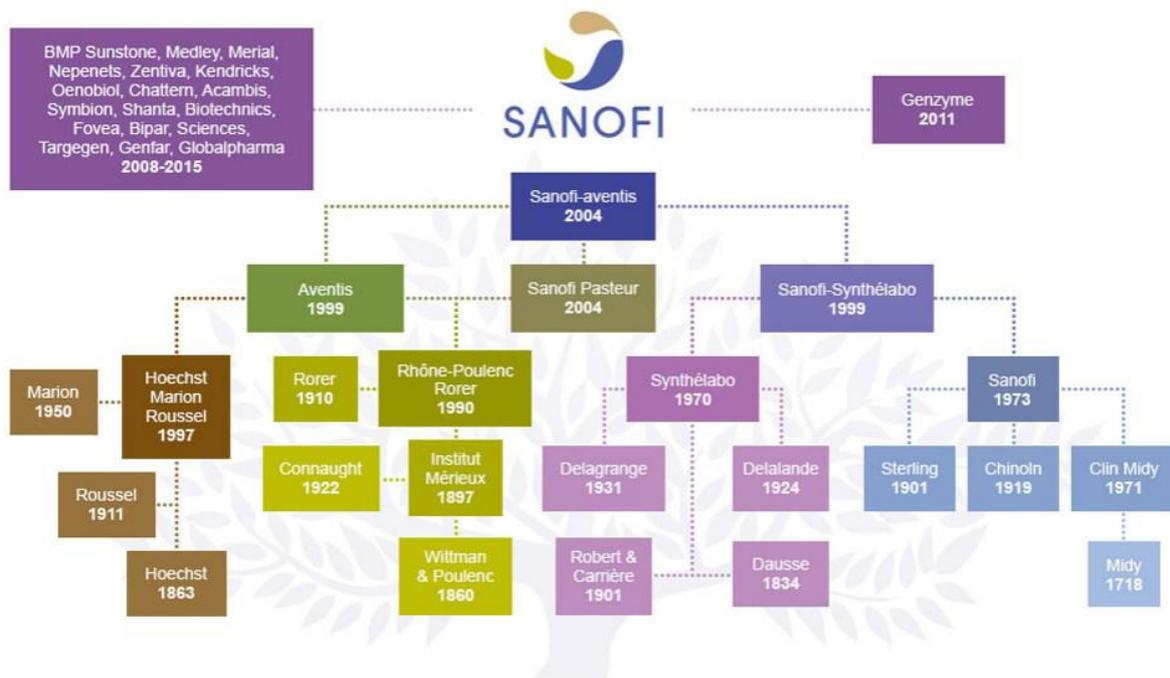


FIGURE II.1 – Arbre généalogique de l'entreprise Sanofi

Ses activités sont divisées en 4 entités mondiales intégrant des franchises mondiales ainsi que des organisations commerciales et médicales pays pour chacune des entités comme présentés sur la figure II.2. Elles ont pour but de transformer des innovations scientifiques et médicales en solutions de santé dans divers domaines.



FIGURE II.2 – Les différentes entités mondiales de Sanofi (Source : Auteur)

Depuis 2020, Sanofi est structurée en 3 grandes entités commerciales globales comme décrit au sein de la figure II.3 : Médecine de spécialités, Vaccins et Médecine Générale. La Santé Publique possède une entité commerciale autonome, dotée de fonctions de Production et R&D intégrées ainsi que des fonctions Support et informatique dédiées. L'objectif est de renforcer la rapidité et l'agilité de cette activité et d'intensifier sa transformation digitale de manière à préserver sa compétitivité.

3 grandes entités globales			1 entité globale autonome
Médecine générale	Médecine de spécialités	Vaccins	Santé Grand Public
	Immunologie		
	Maladies rares	Grippe	Allergie, toux et rhume
Diabète	Maladies hématologiques	Polio, coqueluche, Hib	Douleur
Cardiovasculaire	rares	Vaccins de rappel	Santé digestive
Produits établis	Neurologie	Méningite & autres vaccins	Suppléments nutritionnels
	Sclérose en plaques	Virus respiratoire syncytial	
	Oncologie		

FIGURE II.3 – Description des quatre entités de Sanofi (Source : Auteur)

Sanofi a pour ambition de prévenir, traiter et guérir des maladies tout au long de la vie en mettant à disposition des médicaments, vaccins, dispositifs médicaux et compléments alimentaires. Bien que son portfolio contienne principalement des médicaments, une réelle volonté de s'orienter vers les dispositifs médicaux est visible depuis plusieurs années.

Réalisant mon stage au sein du service des affaires réglementaires des dispositifs médicaux, la présentation se concentrera sur ce service ainsi que les DM développés par cette unité.

II.2 Présentation de l'équipe

Les affaires réglementaires (AR) des dispositifs médicaux ont un rôle indispensable dans le développement et commercialisation de ces derniers. Les exigences concernant les DM ne cessent de croître comme on peut le voir avec la nouvelle réglementation Européenne 2017/745 faisant référence à leur certification CE.

Leur rôle principal est de d'assurer de la conformité du DM avec la réglementation en vigueur que ce soit avant, pendant et après leurs mises sur le marché. Pour mener à bien ce but, les personnes travaillant au sein des AR ont plusieurs missions comme rédiger et réaliser les dossiers d'enregistrement à l'export, rédiger les dossiers techniques de marquage CE, maintenir à jour ces différents dossiers, analyser et communiquer au sein de l'entreprise les différentes exigences applicables, être en charge de la communication avec l'organisme notifié (ON), les autorités compétentes et les auditeurs externes.

L'équipe française des affaires réglementaires globales des dispositifs médicaux est composée de 3 personnes. Le groupe au niveau mondial est quant à lui composé d'une quinzaine de collaborateurs, répartis-en 5 équipes étant sous l'autorité de la Responsable Affaire Réglementaires Globales Head GRA Devices comme illustré sur la figure [II.4](#).

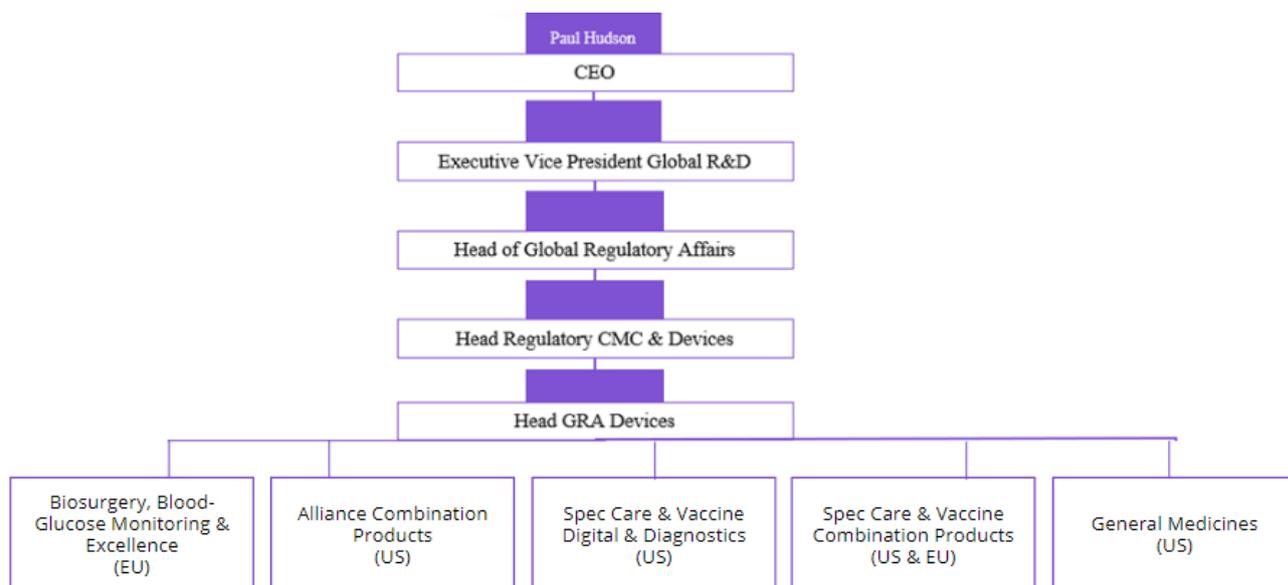


FIGURE II.4 – Organigramme des affaires réglementaires au sein de Sanofi

L'équipe française travaille avec un certain nombre de collaborateurs présents à travers le monde tandis que les filiales sont responsables de la réglementation du pays dans lequel elles se situent tandis que la fonction globale sert de support et de coordonnateur.

II.3 Notre dispositif médical

Notre dispositif médical (DM) est un dispositif implantable, injectable, résorbable et comporte des substances animales.

Ce dispositif est classé comme un DM de classe III d'après le règlement (UE) 2017/745 [5] :

- **Règle 8 :**

Tous les dispositifs implantables et les dispositifs invasifs de type chirurgical pour un usage à long terme relèvent de la classe IIb, sauf :

[...] — s'ils ont un effet biologique ou sont absorbés en totalité ou en grande partie, auxquels cas ils relèvent de la classe III,

[...]

- **Règle 18 :**

Tous les dispositifs fabriqués à partir de tissus ou de cellules d'origine humaine ou animale, ou de leurs dérivés, non viables ou rendus non viables, relèvent de la classe III, sauf si ces dispositifs sont fabriqués à partir de tissus ou de cellules

d'origine animale, ou de leurs dérivés, non viables ou rendus non viables et sont des dispositifs destinés à entrer en contact uniquement avec une peau intacte.

Son certificat CE sous la directive 93/42/EEC (MDD) a pris fin avant l'entrée en vigueur de la nouvelle réglementation, sa certification devait donc rapidement être remplacée par un certificat CE sous le règlement 2017/745 ou MDR afin de pouvoir continuer de bénéficier de sa mise sur le marché et donc sa commercialisation au sein de l'Union Européenne.

Notre produit est un dispositif médical ayant obtenu le marquage CE depuis plus de 20 ans en faisant un *legacy device*. Ce terme est employé pour les DM couverts par une certification CE valide établie sous la MDD et qui sont toujours mis sur le marché après la date du 26 mai 2021, date d'application de la MDR.

III

Stratégies et bonnes pratiques réglementaires pour assurer le maintien du marquage CE d'un *legacy device*

III.1 Marquage CE et legacy device

III.1.1 Marquage CE

Au sein de l'Union Européenne (UE), les dispositifs médicaux (DM) peuvent être commercialisés si et seulement s'ils ont un marquage CE selon le règlement (UE) 2017/745 et qu'ils respectent la norme ISO 13485 relative au système de management de la qualité des entreprises fournissant des dispositifs médicaux. Ce règlement énonce les exigences générales en matière de sécurité et de performances auxquelles le dispositif doit se conformer, telles que décrites dans l'Annexe I. Il définit également les exigences spécifiques que chaque dispositif doit respecter en fonction de sa classe et de sa nature, afin d'être éligible au marquage CE. L'apposition de ce marquage démontre de la conformité aux exigences du dispositif, il s'agit d'une exigence légale pour tous les dispositifs médicaux vendus dans l'Union Européenne [14].

L'utilisation du marquage CE pour les dispositifs médicaux présente plusieurs avantages pour les fabricants, les distributeurs, les professionnels de la santé et les patients. Voici quelques-unes des principales utilisations du marquage CE pour les dispositifs médicaux :

1. Conformité réglementaire

Le marquage CE indique que le dispositif médical répond aux exigences de sécurité et de santé de l'Union Européenne. Les fabricants doivent suivre des normes strictes de conception, de fabrication et de qualité pour obtenir le marquage CE.

2. Libre circulation

Le marquage CE permet aux fabricants de vendre leurs produits dans tous les pays de l'Union européenne sans avoir à satisfaire aux exigences nationales spécifiques de chaque pays.

3. Meilleure protection des patients

Le marquage CE garantit que les dispositifs médicaux répondent à des normes de sécurité élevées, ce qui réduit les risques pour les patients et améliore la qualité des soins de santé.

4. Transparence

Le marquage CE assure une transparence accrue pour les professionnels de la santé et les patients. Les informations sur la sécurité et les performances des dispositifs médicaux sont disponibles dans une base de données publique en ligne, ce qui facilite la prise de décision éclairée en matière de santé.

En résumé, le marquage CE est essentiel pour garantir la sécurité et la qualité des dispositifs médicaux vendus dans l'UE. Il permet aux fabricants de prouver que leurs produits sont conformes aux normes de sécurité les plus élevées, ce qui profite à tous les acteurs de la chaîne d'approvisionnement en matière de santé, y compris les patients.

III.1.2 Changement de réglementation et legacy device

III.1.2.1 Une nouvelle réglementation

Depuis les années 1990, l'accès des dispositifs médicaux sur le marché européen est réglementé par les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE (MDD). Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), il existe actuellement plus de 10 000 catégories de dispositifs médicaux ce qui nécessite un contrôle approfondi qui couvre le cycle entier d'un DM que ce soit de leur conception jusqu'à leur fin de commercialisation et de vie [16]. C'est dans ce cadre, qu'en 2017, une révision de ces directives a donné naissance au Règlement (UE) 2017/745 (MDR) afin d'assurer un contrôle plus rigoureux de ces dispositifs. Ce règlement est rentré en application le 26 mai 2021, suite à un report d'un an en lien avec la crise sanitaire de la Covid-19.

Le but de ce nouveau règlement est de renforcer la sécurité, la qualité et la fiabilité des DM mais également la transparence de l'information que ce soit pour le consommateur ou les professionnels de santé.

Les changements apportés par le MDR par rapport à la MDD sur lesquels je me suis focalisée sont les suivants [5] [11] :

-
- Un renforcement des exigences concernant les données cliniques, en particulier sur les démonstrations par équivalence avec un dispositif existant mais aussi une obligation d'investigation clinique lors de la commercialisation d'un implant ou d'un dispositif de classe III (classe de risque la plus élevée des dispositifs médicaux).
 - La surveillance après commercialisation est elle aussi consolidée bien que déjà obligatoire depuis la Directive Européenne 2007/47/CE. Son processus devient plus formalisé avec notamment la rédaction de rapports périodiques de surveillance et la présence d'un suivi clinique après commercialisation (le SCAC).
 - Une base de données publique Eudamed (avec plusieurs niveaux accessibles selon son statut : patient, distributeur, fabricant, organisme notifié, autorité compétente) comprenant les informations principales sur les différents dispositifs présents sur le marché ainsi que les données de vigilance et de surveillance.
 - Le résumé des caractéristiques de sécurité et des performances cliniques est écrit de manière à être clair pour l'utilisateur auquel le dispositif est destiné et, le cas échéant, pour le patient, et il est mis à la disposition du public via Eudamed.
 - Les exigences générales en matière de sécurité et de performances (GSPR) qui ont remplacé les *essential requirements* sous la MDD. Les GSPR permettent de s'assurer que le dispositif médical est sûr et efficace et ne compromettent pas l'état clinique ou la sécurité des patients ni la sécurité ou la santé des utilisateurs ou, le cas échéant, d'autres personnes, étant entendu que les risques éventuels liés à leur utilisation constituent des risques acceptables au regard des bénéfices pour le patient et compatibles avec un niveau élevé de protection de la santé et de la sécurité, compte tenu de l'état de l'art généralement admis.

Ce ne sont cependant pas les seules nouveautés impactant notre produit :

- Une mesure pour garantir la traçabilité et l'identification des dispositifs : l'IUD (Identifiant Unique des Dispositifs médicaux) à apposer sur toutes les étiquettes des dispositifs, directement sur le dispositif s'il est réutilisable et sur les conditionnements.
- Les inspections inopinées vont devenir plus fréquentes, que cela soit de la part des autorités compétentes (comme l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) qui fait régulièrement des audits inattendus) mais aussi de la part des organismes notifiés, moins coutumiers de ce genre de pratiques.

-
- Une augmentation de la vigilance, avec une obligation de déclaration des risques graves (déjà sous la Directive) mais aussi des incidents non graves ainsi qu'une analyse rétrospective de ceux-ci.
 - Prouver que les dispositifs médicaux qui sont invasifs et entrent en contact direct avec le corps humain ne contiennent pas ou n'incorporent pas des substances cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (« CMR ») ou les substances ayant des propriétés perturbatrices du système endocrinien dans une concentration supérieure à 0,1 % en fraction massique (m/m).

Cette nouvelle réglementation implique de nouvelles responsabilités pour les fabricants et le service des affaires réglementaires qui doivent mettre à jour les documentations techniques de leurs DM afin de répondre aux exigences MDR et ainsi pouvoir maintenir le marquage CE. Le MDR oblige également les fabricants à améliorer l'évaluation des données cliniques en renforçant leur collecte mais aussi à améliorer le suivi post-commercialisation par le biais de rapports réguliers d'activité de sécurité des DM.

III.1.2.2 Situation de crise : un amendement pour apaiser la situation

En octobre 2022, les organismes notifiés ont reçu 8 120 demandes de certification RDM et délivrés 1 990 certificats conformes. Les ON présents au au groupe de coordination en matière de dispositifs médicaux (GCDM) estiment que d'ici mai 2024, environ 7 000 certificats pourraient être délivrés si les conditions actuelles restent inchangées. La transition de tous les certificats délivrés au titre des directives vers des certificats MDR pourrait être achevée d'ici décembre 2027, selon les estimations des organismes notifiés [6].

Un écart important est présent entre le nombre de certificats valables délivrés en vertu des directives MDD et *In Vitro Diagnostic Medical Device Directive* (IVDD) qui expireront entre janvier 2023 et le 26 mai 2024 (21 376) et le nombre de certificats MDR délivrés jusqu'en octobre 2022 (1 990). Sur ces 21 376 certificats, 4 311 expireront en 2023 et 17 095 expireront au cours des cinq premiers mois de 2024. 3 509 certificats délivrés au titre de l'IVDD ou de la MDD ont déjà expiré entre mai 2021 et décembre 2022 [6].

Cette situation risque de mettre en danger la sécurité des patients en raison de potentielles pénuries de dispositifs médicaux, et pourrait également impacter négativement les entreprises du secteur des technologies médicales dans l'Union Européenne et leur capacité d'innovation.

C'est pour éviter une telle situation qu'un amendement a été publié au Journal Officiel. Cet amendement prévoit la prolongation de la période de transition par une extension de validité des certificats délivrés sous directives [6].

Seul les *legacy devices* peuvent bénéficier de cette extension de validité à certaines conditions. Les *legacy devices* désignent des dispositifs médicaux, notamment des dispositifs médicaux implantables actifs et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, pour lesquels des certificats conformes aux directives 93/42/CEE, 90/385/CEE ou 98/79/CE sont en vigueur. Malgré l'entrée en vigueur des règlements (UE) 2017/745 ou (UE) 2017/746, ces dispositifs continuent d'être commercialisés ou mis en service [4].

Afin de profiter de l'extension de validité prodigué par cet amendement, il faut entre autre respecter plusieurs conditions :

- Notre certificat MDD délivré par notre ON était encore valable à la date du 26 mai 2021 et n'a pas été sujet à un retrait.
- Avant la date d'expiration de notre certificat, nous avons signé un accord avec un ON afin de certifier notre DM sous MDR.
- Il n'y a eu aucune modification de notre produit en terme de conception et destination entre la MDD et MDR.
- Notre dispositif ne présente pas de risque inacceptable pour la santé ou sécurité des patients
- Nous avons déjà un système de management de la qualité efficace en place

Le certificat CE de notre dispositif a expiré après la date du 26 mai 2021. De plus des dispositifs sont toujours en service et présents sur le marché, notre produit fait donc partie de cette catégorie et peut ainsi bénéficier de l'extension de validité jusqu'au 31 décembre 2027 en raison de sa classification (classe III). Un calendrier récapitulant les grandes étapes concernant notre dispositif en lien avec l'amendement est disponible en figure III.1 et III.2 .



FIGURE III.1 – Calendrier du marquage CE avant l'amendement pour les *legacy device* de classe III (Source : Auteur)

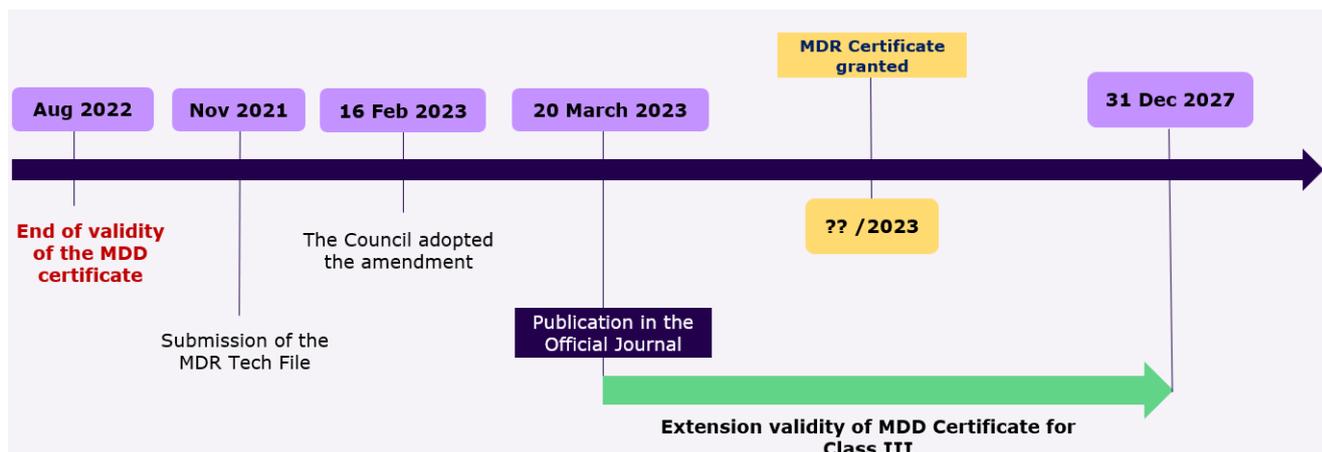


FIGURE III.2 – Calendrier actuel du marquage CE pour les *legacy device* de classe III (Source : Auteur)

III.1.3 Situation actuelle

Nous sommes tenus de mettre régulièrement à jour notre dossier technique en accord avec les exigences de la MDD. De plus, notre produit est éligible à l’amendement publié le 20 mars 2023 au Journal Officiel, ce qui renforce encore davantage cette obligation.

Cependant, malgré les avantages de cet amendement, Sanofi a déjà entamé le processus de certification du produit selon le règlement MDR. Actuellement, nous sommes en pleine évaluation de notre dossier technique et nous devons répondre aux questions de l’organisme notifié. De plus, depuis la sortie du Royaume-Unis de l’UE, l’équipe a également soumis une demande de certification auprès des autorités britanniques afin d’obtenir le marquage UK Conformity Assessed (UKCA) et ainsi pouvoir continuer à alimenter ce marché avec notre dispositif.

Mes missions autour du marquage CE du produit s’articule donc en deux parties :

1. Maintenir le dossier technique sous directive à jour
2. Répondre à l’organisme notifié en vue d’obtenir le marquage CE sous règlement

III.2 Maintien à jour du dossier technique sous directive MDD

L’une des principales missions du service des affaires réglementaires est de maintenir le marquage CE du dispositif afin de pouvoir continuer à en mettre sur le marché dans l’attente de la certification sous le règlement MDR.

Tout au long du cycle de vie du dispositif, la documentation technique est mise à jour en fonction de sa classification, des modifications apportées et des suivis post-production

et post-marché, avec l'intégration des données fournies par le fabricant. Selon le Règlement (UE) 2017/745, « la documentation technique doit permettre l'évaluation de la conformité du dispositif avec les exigences du règlement » [5]. Bien que le règlement fournisse une liste complète de toutes les informations attendues dans un dossier technique (Annexes II et III de la MDR), il ne spécifie aucun format précis. Chaque organisme notifié est ainsi libre d'imposer son propre format. Étant donné que le BSI est l'organisme notifié pour notre produit, la documentation technique a été élaborée conformément à ses exigences présentées au sein du document *MDR Documentation Submissions Best Practices Guidelines* [10].

III.2.1 Mise à jour annuelle du dossier technique selon la MDD 93/42

Bien que l'évaluation du dossier technique du produit selon la MDR soit en cours, il est important de noter que le dossier technique conforme à la MDD doit également être mis à jour annuellement. L'ensemble des documents du dossier ont donc été revus de manière exhaustive afin d'identifier ceux à modifier et ceux devant rester inchangés.

Pour commencer, nous avons mis en place un fichier Excel permettant le suivi annuel de cette mise à jour (un *tracker*). Pour mener à bien cette mission, nous sommes parties d'un brainstorming commun avec l'équipe des affaires réglementaires suivi d'une revue de chaque document en ce questionnant sur ce qui doit être vérifié. A cet effet, nous avons décomposé le dossier technique sous ses différentes parties et annexes en indiquant à chaque fois les vérifications à apporter de manière précise ainsi que les responsables de ces différentes activités.

Ce document de suivi s'avère être très utile car lors d'une revue annuelle du dossier technique certains éléments peuvent être omis malgré une mise à jour régulière lorsque cela est nécessaire. Ainsi le dossier technique sera revu de manière complète et exhaustive.

Lors de la prochaine mise à jour annuelle ce même *tracker* pourra être ré-utilisé et ainsi son efficacité pourra être évaluée. Suivant les retours de l'équipe, le *tracker* pourra être amélioré pour être le plus efficient possible.

Parmi ces informations, nous avons pu mettre à jour selon les différentes parties du dossier technique :

- **Informations générales sur le produit** : nous avons mis à jour le nom du fabricant anciennement "Genzyme Biosurgery" et actuellement "Genzyme Corporation".

Ce "simple" changement a été assez long à mettre en place puisqu'il a fallu faire de nombreuses réunions avec les experts légaux de l'entreprise afin qu'ils nous

conseillent sur les activités à réaliser pour pouvoir mettre en place ce changement de la manière la plus efficace possible. La production a également été impliquée dans ce changement étant donné que l'étiquetage des boîtes de conditionnement de notre produit a également été impacté. Enfin, nous avons dû réaliser un mandat entre *Genzyme Corporation* et *Sanofi BV* suite au changement de nom. Il explique le changement de nom, la date à laquelle ce dernier s'applique. Une fois validé par notre expert légal a pu être publié sur EUDAMED.

- **L'étiquetage du produit** : nous avons mis à jour la dernière version de notre *labelling* relatifs aux boîtes et couvercles des dispositifs approuvés par notre ON comportant le nouveau nom du fabricant ainsi qu'un effet indésirable supplémentaire.

Les équipes impliquées sur ce changement ont été premièrement les équipes de *labelling* qui ont dû s'occuper des changements d'étiquetage concernant le logo ainsi que le rajout d'un effet indésirable sur la notice. Deuxièmement, la qualité a été impliquée afin de valider l'ensemble des processus modifiés. Enfin l'équipe de production a bien sûr été directement impliquée dans les différentes réunions afin de convenir d'un commun accord d'une date à laquelle l'ensemble de ces changements sont implémentés. La principale difficulté a été de coordonner l'ensemble des équipes pour que ces changements soient pris en compte par tous et au même moment.

- **Les certifications** : nous avons mis à jour les dernières versions des certificats de l'ISO 13485 ainsi que ceux relatifs au design et à la qualité de notre produit délivré par notre ON.
- **Informations générales sur le dispositif** : nous avons mis à jour les informations concernant la fabricant (le nom du site de fabrication), la section *purpose* a été mise à jour avec la nouvelle date d'expiration de notre certificat CE et enfin, nous avons modifié le nombre de pays où notre produit est commercialisé tout en y rattachant notre liste de référence d'autorisation de mise sur le marché de notre produit au niveau mondial.
- **Liste de notre gamme de produit** : nous avons mis à jour la liste de nos différents distributeurs ainsi que la présentation des différents produits de notre gamme.
- **Liste des exigences essentielles** : mise à jour de la liste avec les normes concernées par des modifications par rapport à la version précédente, rajout d'une clarification concernant la MDD et UKCA. Cette mise à jour a impliqué le service

qualité, des affaires réglementaires ainsi que l'expert chargé de la biocompatibilité. Une explication plus détaillée de cette partie se trouve en partie [III.2.2](#).

- **Le contrôle et vérification de la conception** : une mise à jour des informations concernées a été effectuée par le service concerné. Notre contribution réglementaire s'est bornée à un simple contrôle des modifications apportées.
- **La fabrication** : une mise à jour de la documentation a été réalisée, un changement des matériaux a également été observé.
- **Essais non cliniques** : mise à jour des informations comme la conformité partielle et les *gap analysis* relative aux modifications des normes impactant notre produit. Cette mise à jour a impliqué le service qualité, des affaires réglementaires ainsi que l'expert chargé de la biocompatibilité. Les actions réalisées ici sont détaillées au sein de la partie [III.2.2](#).
- **PSUR** : ajout de la section dans le DT du MDD. Bien que le PSUR ne soit pas une exigence dans le cadre de la MDD, nous avons choisi de l'inclure dans notre dossier technique dans le but d'harmoniser notre DT MDD avec notre DT MDR. En effet, toutes les exigences supplémentaires demandées par la réglementation peuvent nous permettre d'alimenter notre dossier technique sous MDD afin de le renforcer.

III.2.2 Veille réglementaire

Lors de cette revue annuelle, il est primordial de réaliser une veille réglementaire concernant notre produit. La veille réglementaire est une activité qui consiste à surveiller et à suivre l'évolution des réglementations, des lois et des normes applicables à un domaine spécifique afin de s'assurer que les activités de l'entreprise sont conformes à ces réglementations. Les organismes notifiés sont très regardant sur le respect de l'état de l'art des réglementations et normes, il est donc nécessaire de s'assurer du respect de ces dernières de manière régulière.

Les étapes à suivre pour réaliser une veille réglementaire efficace sont les suivantes :

1. **Identifier les sources**
2. **Définir les sujets d'intérêt**
3. **Collecter l'information**
4. **Analyser l'information**

-
5. Diffuser l'information
 6. Planifier les actions
 7. Mettre en oeuvre les changements
 8. Evaluer la pertinence de la veille réglementaire

Cas concret : ISO 10993 - Évaluation biologique des dispositifs médicaux

L'une des premières veilles réglementaires que nous avons dû effectuer était celle concernant la norme ISO 10993 sur l'évaluation biologique des dispositifs médicaux, étant donné que la dernière mise à jour de cette norme remontait à 2020 [13].

Après avoir identifié les parties de la norme ISO 10993 mises à jour entre 2020 et aujourd'hui, j'ai sélectionné uniquement celles qui concernaient notre produit. Ensuite, j'ai passé en revue ces parties une par une, en comparant la précédente version et la plus récente afin d'identifier les changements. Une fois cette étape effectuée, j'ai analysé ces modifications à l'aide d'une *gap analysis* pour déterminer si elles avaient un impact sur notre produit. Les modifications portaient principalement sur les essais cliniques, mais comme nos tests cliniques ont été réalisés il y a 26 ans et que notre produit est sur le marché depuis lors, nous n'avons pas eu à refaire ces tests. Les non-conformités n'ont pas nécessité de notre part de nouvelles activités ou autres tests à renouveler.

Cependant une mise à jour des documents relatifs la norme ISO 10993 était nécessaire. Cette étape est primordiale car les ON apportent une grande importance à la véracité de notre conformité aux exigences essentielles et surtout à leur dernière version. Ainsi j'ai pu mettre à jour le rapport d'évaluation de la biocompatibilité, la liste des exigences générales en matière de sécurité et de performance pour le dossier technique sous MDR ainsi que la liste des exigences essentielles (GSPR) pour le dossier technique sous MDD avec les différentes informations récoltées au préalable. Une fois validé par la personne responsable de la biocompatibilité, j'ai pu mettre à jour ces documents dans le dossier technique du produit sous MDD mais également dans le dossier technique sous MDR puisque ces documents sont communs à la directive et à la réglementation.

Une des difficultés rencontrées a été de faire correspondre les modifications impactant les exigences essentielles de la MDD avec celles impactant les GSPR. En effet, le principe entre ces deux exigences est similaire : il s'agit des exigences que le DM doit respecter suivant sa classe et son domaine d'utilisation. Seulement, les GSPR sont plus complètes puisqu'elles présentent de nouvelles dispositions et requièrent un niveau de détail plus conséquent pour justifier d'une non applicabilité d'une exigence. Pour cela, j'ai donc comparé les différentes exigences afin de les faire correspondre et mettre à jour les sections correspondantes.

III.3 Obtention du marquage CE sous règlement MDR

Pour obtenir ce marquage, le fabricant doit alors composer un dossier reprenant l'ensemble des preuves démontrant la mise en œuvre des moyens afin d'atteindre les objectifs de santé et de sécurité imposé par la législation. Si un dispositif venait à présenter un risque quelconque pour le patient, il doit être acceptable au vu des bénéfices apportés à ce dernier. Une fois cela mis en place et la documentation technique du DM effectuée, des organismes notifiés se chargent de la certification ou non des DM suite à des évaluations et des audits statuant sur la conformité des produits à répondre aux exigences essentielles énoncées par le MDR. Ces organismes notifiés doivent eux aussi répondre aux nouvelles exigences. Uniquement les DM de classe I sont autorisés à avoir un auto-marquage délivré par le fabricant et ne passe donc pas par un organisme notifié pour l'obtenir ; cependant en cas de mise sur le marché et de non-conformité de ce dit DM, une autorité compétente peut décider de retirer ce produit [9].

À la suite des audits, si le DM est jugé conforme aux exigences essentielles le fabricant se verra délivré un certificat de conformité lui permettant d'apposer le logo CE sur son produit et de le mettre en vente sur le marché européen.

III.3.1 Évaluation par l'organisme notifié

La démonstration de la conformité des produits aux exigences réglementaires est réalisée par le fabricant grâce à l'évaluation de la conformité. La classification du dispositif médical déterminera la méthode d'évaluation de la conformité que le fabricant doit suivre pour apposer le marquage CE sur le dispositif médical. Le choix des annexes et des voies réglementaires varie en fonction de la classe de risque du dispositif médical.

III.3.1.1 Procédure de certification d'un dispositif médical selon le Règlement (UE) 217/745

Le règlement comporte quatre annexes décrivant les différentes procédures de marquage CE [1] :

- Annexe IX : Évaluation de la conformité sur la base d'un Système de Management de la Qualité (SMQ) et de l'évaluation de la Documentation Technique (DT).
- Annexe X : Examen de type
- Annexe XI : Vérification de la conformité du produit
- Annexe XIII : pour les dispositifs sur mesure

La figure III.3 illustre les différentes options de conformité pour les dispositifs de classe III implantables tel que notre produit. Parmi les choix s'offrant à nous, Sanofi a choisi

pour notre produit d'effectuer l'évaluation de son dispositif via l'annexe IX qui se base sur un audit du système complet d'assurance qualité ainsi qu'une évaluation de la documentation technique basée sur la conception, la fabrication et le contrôle final. Il s'agit de la procédure la plus utilisée.

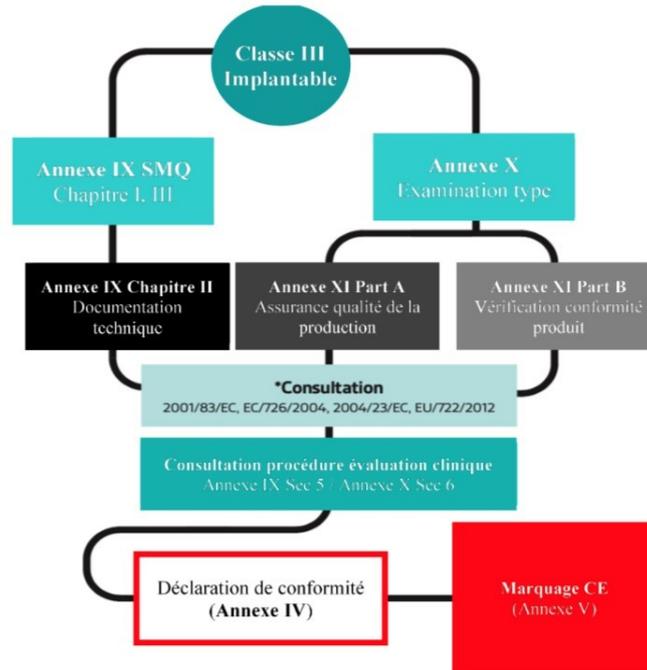


FIGURE III.3 – Procédure de certification d'un dispositif médical de classe III

III.3.1.2 Déroulement de l'évaluation par l'organisme notifié

Le dossier technique est ainsi évalué par un Organisme Notifié afin de vérifier sa conformité avec la MDR. L'ON réalise plusieurs types d'évaluations, telles que des évaluations techniques et cliniques qui sont systématiques, ainsi que d'autres évaluations en fonction des caractéristiques du dispositif médical. Étant donné que notre produit est un dispositif implantable qui contient une substance d'origine animale, il est soumis à une évaluation en microbiologie ainsi qu'à une évaluation sur les tissus d'origine animale.

Chaque évaluation peut comporter jusqu'à trois *rounds* de questions au maximum. Le nombre de rounds est décidé initialement par l'entreprise lors de la signature du contrat avec l'ON. Sanofi a choisi le forfait maximum avec trois *rounds* pour chaque évaluation. Après les trois *rounds*, le dossier technique doit être considéré comme conforme à la réglementation, faute de quoi l'application sera rejetée et le dispositif médical ne sera pas autorisé à porter le marquage CE. L'objectif était au paravent d'obtenir le marquage CE pour mars 2023, certaines réponses aux questions ont malheureusement pris plus de temps que prévu et nous espérons obtenir le marquage CE pour mi-2023.

III.3.2 Réponse à l'organisme notifié

III.3.2.1 Les difficultés rencontrées

L'évaluation de notre produit comportait 3 aspects : clinique, technique et *animal tissue* (virologie, bactériologie). Nous avons parfois rencontré des difficultés lors de la réponse aux questions posées par l'ON pour diverses raisons.

La première difficulté concernant notre DT a été de comprendre la nouvelle réglementation. Etant donné qu'elle était nouvelle pour tous, elle était sujette à interprétation et de nombreuses discussions ont eu lieu afin de choisir la stratégie à adopter pour répondre à ces nouvelles exigences.

En fonction des domaines, les équipes diffèrent, et nous devons composer avec différentes personnes, chacune experte dans leur domaine ainsi qu'avec leur propre manière de travailler et leur emploi du temps respectif. Pour ces mêmes raisons, il a été parfois difficile de faire comprendre l'urgence et l'enjeu de la situation. Certaines équipes sollicitées pour répondre à l'ON avaient d'autres projets en cours et ne s'attendaient pas à devoir travailler sur notre sujet. C'est pour quoi il a fallu être diplomate dans les relations pour que ces équipes remplissent leur tâche à temps et correctement. Nos experts sont orientés médicaments hors les exigences des médicaments et des DM ne sont pas les mêmes, il a donc fallu les accompagner dans la rédaction des documents de réponse à l'ON en leur expliquant les subtilités de ce domaine nouveau pour eux.

Le respect des délais a aussi été une grande difficulté et nous a amenés à parfois demander une extension du délai de réponse afin de pouvoir répondre de la manière la plus adéquate et complète possible. En effet, plus une équipe est composée de personnes, plus il est difficile de trouver des créneaux communs pour travailler ensemble. Il était également parfois difficile d'identifier les bons experts internes lorsque la question posée relevait de différents domaines puisque nos experts virologues et bactériologiques se trouvent dans d'autres départements.

Une des difficultés à laquelle je ne m'attendais pas a été la compréhension des questions. En effet, à plusieurs reprises nous avons été obligés de demander des précisions ou une explication supplémentaire (*via* des visioconférences) quant à la question posée par notre ON car il nous était impossible d'être sûre du sens de cette dernière.

A chacun des *rounds*, nous avons dû répondre à diverses questions posées par l'ON. Suivant le champs concernés, à savoir la documentation technique, la partie clinique ou la partie tissu animal, nous avons organisé des réunions périodiques afin de déterminer la marche à suivre.

Il était parfois juste nécessaire de transmettre un document afin de répondre à la question tandis qu'il était parfois essentiel de produire un nouveau document afin de démontrer notre conformité aux exigences essentielles.

Une des difficultés auxquelles nous nous attendions concernait la partie *tissue animal* sur laquelle nous nous étions longuement préparés. A notre grande surprise, cette partie n'a pas été celle la plus challengeante lors des questions émises par l'ON. Les questions posées par l'ON sont en réalité dépendantes des évaluateurs exerçant la revue de notre dossier et les questions sont donc rarement prévisibles.

Le processus d'obtention du marquage CE pour notre produit a duré près de 3 ans en raison de sa grande complexité : un dispositif médical de classe III, implantable, injectable et comportant des substances animales. Les ON ont également été pris de cours en ce qui concerne toutes ces nouvelles évaluations, ils n'avaient pas les ressources nécessaires pour répondre à l'ensemble des demandes de la part des fabricants de DM : un an s'est écoulé entre le moment où nous avons réalisé une demande d'évaluation auprès de notre ON et le moment où ils nous ont répondu qu'il pouvait répondre positivement à notre demande. Pour mieux se rendre compte des différentes dates clés de notre processus, un calendrier récapitulatif est présent en figure [III.4](#).

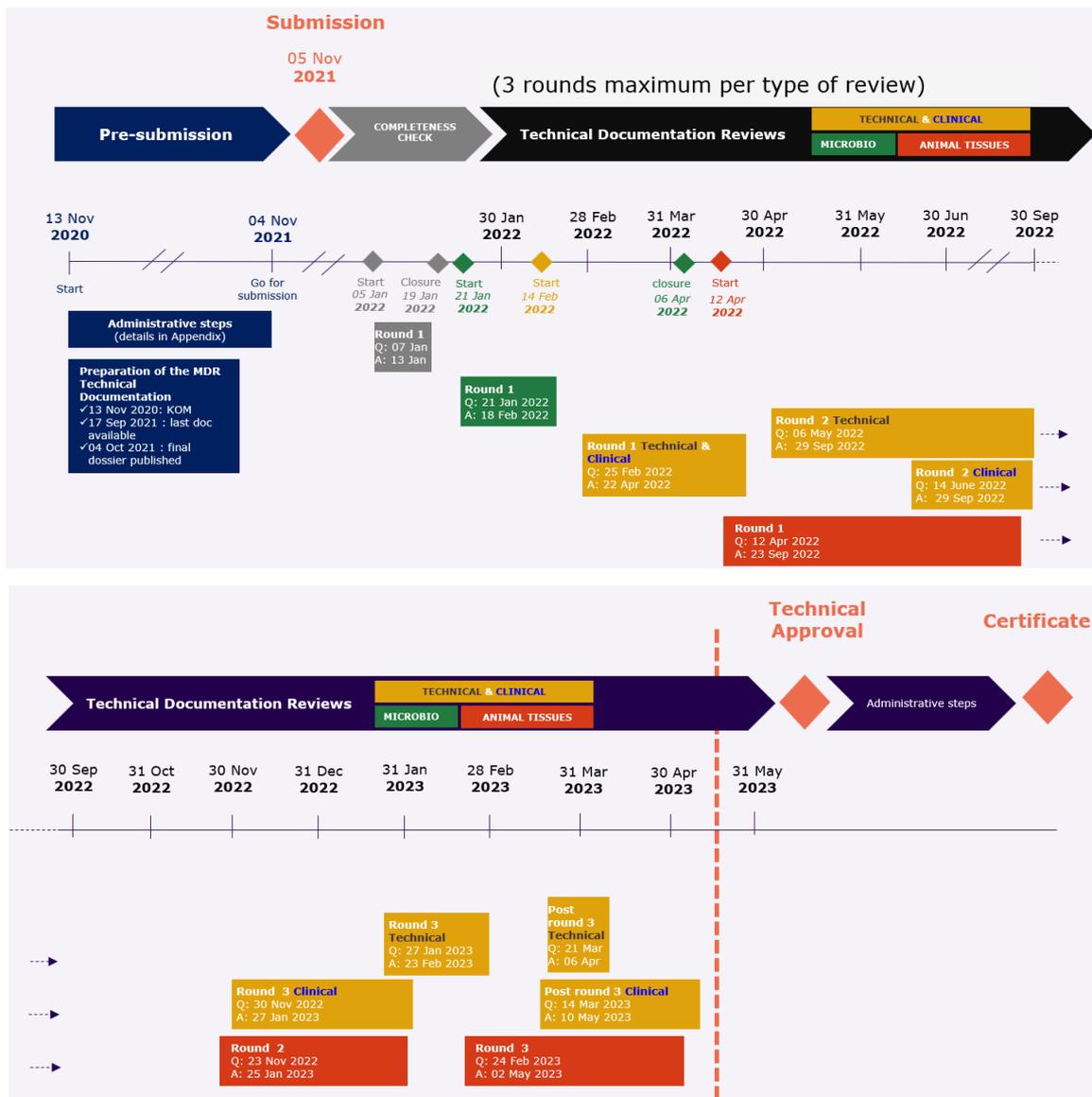


FIGURE III.4 – Calendrier du processus d’obtention du marquage CE de notre dispositif (Auteur : GRA Device)

III.3.2.2 Questions substances animales

Le calendrier de revue de notre dossier technique par l’ON sur les substances animales est le suivant :

Revue <i>Animal tissue</i>		
Étape	Commencement	Réponse fabricant
Round 1	12 avril 2022	23 septembre 2022
Round 2	23 novembre 2022	25 janvier 2023
Round 3	24 février 2023	2 mai 2023

TABLE III.1 – Calendrier de la revue concernant les substances animales

J’ai pu participer aux round 2 et 3 en ce qui concerne les questions de substances animales.

Chaîne d'approvisionnement

Nous avons eu des questions concernant la chaîne d'approvisionnement de notre substance animale notamment en ce qui concerne leur provenance et les conditions d'élevage. Nous avons répondu à chacune des questions en apportant des preuves venant de notre DT. Des questions ont également été posées en ce qui concerne la traçabilité de ces produits de provenance animale. Nous avons ainsi fournis une preuve documentaire ainsi qu'un graphique récapitulant cette traçabilité entre les différents documents liés afin de toujours pouvoir connaître l'origine de notre lot. L'ON a accepté nos réponses aux questions.

Nous n'avons pas rencontré de difficultés particulières pour la réponse à cette question. L'unique difficulté a été de produire un document récapitulant l'ensemble des différents documents de traçabilité du moment de l'élevage des animaux jusqu'à la production de notre produit. Pour cela, nous avons créé un document fusionnant l'ensemble des preuves comportant ces numéros de lot, en indiquant à l'aide d'annotation et d'un schéma sous forme de logigramme le lien entre tous ces documents et où retrouver les informations concernées. La production de ce document nous a été très utile pour faire comprendre aisément notre processus de traçabilité à une personne extérieure au service. Il fait partie de l'amélioration continue et nous servira dans le futur pour les prochaines personnes entrant dans le service.

La principale difficulté a été de se mettre d'accord sur la manière de rédiger le document de réponse et les preuves à associer pour appuyer nos propos.

Zoonoses

Notre produit comporte une substance animale, il est donc tout naturel que l'ON apporte une vigilance particulière à cet aspect pour s'assurer de son innocuité. Nous avons annoncé dans notre PSUR 2023 (couvrant la période de novembre 2022 à novembre 2023) qu'il était prévu de réaliser un rapport de surveillance des zoonoses émergentes (une zoonose est une maladie infectieuse transmise de l'animal à l'homme [15]). Etant donné que cette évaluation est une exigence de la directive, l'ON voulait s'assurer que nous étions en capacité de la réaliser d'ici novembre 2023. Nous avons donc au cours d'une réunion établi un plan d'action afin de répondre le plus rapidement et correctement à l'ON afin que ce point ne fasse pas l'objet d'une non-conformité. nous avons réuni les experts concernés : virologues et la qualité en plus du service des affaires réglementaires. Ces derniers ont lancé des recherches sur les zoonoses émergentes susceptibles de contaminer la substance active de notre produit à l'aide de moteurs de recherche spécifiques validés par notre ON.

Nous avons produit un document expliquant notre stratégie de recherche bibliographique afin de répondre à cette exigence, nous avons énoncé les résultats obtenus à

partir de ce processus et réalisés une partie "discussion" sur ces différents résultats avant de conclure ces possibles émergences de zoonoses. Nous avons conclu qu'à partir des recherches bibliographiques et des résultats obtenus qu'aucun nouveau risque émergent n'a été identifié. Au sein de ce document, nous avons également expliqué le processus de fabrication et en quoi il était performant afin de prévenir tout nouveau risque de zoonoses.

Cette réponse a été jugée comme acceptable par notre ON et le document a pu être ajouté à notre PSUR 2023.

La principale difficulté dans cette réponse a été de coordonner les actions entre les différents services : virologues, bactériologistes, qualité, production et affaires réglementaires. Il a également été difficile de savoir ce qu'attendait exactement l'ON comme réponse, nous pensions tout d'abord que nous devions fournir le plan complet d'évaluation des zoonoses émergentes ce qui nous a inquiété puisqu'il nous était impossible de produire un tel document en si peu de temps. Nous avons donc réalisé une réunion avec notre contact de l'ON afin de savoir exactement ce qui était attendu, après clarification, notre document suffisait à prouver que nous étions capable de réaliser cette évaluation d'ici novembre 2023. Une des difficultés rencontrées a été celle d'expliquer aux experts la manière de rédiger le document spécifique aux dispositifs médicaux, en effet, l'entreprise est spécialisée dans les produits pharmaceutiques et nos experts ont une expertise dans ce domaine et non dans les DM. Il a donc fallu leur expliquer les spécificités des DM et en quoi cela différait des médicaments.

Cette action a également impliqué le service de production ainsi que nos experts bactériologistes. Si après l'évaluation des contaminants émergents de zoonoses étaient trouvés, il aurait fallu réaliser des tests sur notre site de production afin de savoir si à l'issue de notre processus de fabrication ces mêmes contaminants étaient présents ou non. Comme aucune zoonose émergente n'a été identifiée, la collaboration avec le service de production n'a pas été plus loin.

III.3.2.3 Question Documentation Technique

Le calendrier de revue de notre dossier technique par l'ON sur la documentation technique est le suivant :

Revue de la documentation technique		
Étape	Commencement	Réponse fabricant
Round 1	26 février 2022	22 avril 2022
Round 2	7 mai 2022	29 septembre 2022
Round 3	27 janvier 2023	23 février 2023

TABLE III.2 – Calendrier de la revue concernant la documentation technique
Lors des deux derniers rounds, diverses questions ont été posées :

Processus de fabrication

L'organisme notifié souhaitait que nous lui mettions à disposition un document prouvant la gestion d'une variation concernant le processus de fabrication qui était écrit dans notre documentation technique. Après une réunion avec les équipes concernées, nous avons transmis un document expliquant cette variation et comment elle était gérée lors du processus de fabrication avec des preuves associées. La réponse a été acceptée par l'ON. La question portait sur le nombre de jours de lavage que subit notre substance animale, nous avons expliqué combien de jours durerait ce lavage en expliquant le processus complet. Nous avons fourni plusieurs preuves de traçabilité de ces jours de lavage et des différents scénarios qui peuvent avoir lieu (nombre de jours de lavage qui diffèrent) et la réponse a été acceptée par notre ON.

L'équipe réglementaire, qualité et d'approvisionnement ont eu plusieurs réunions durant lesquelles nous avons discuté de la réponse à la question et l'explication au reste de l'équipe pour que l'enjeu soit compris de tous.

III.3.2.4 Questions clinique

Le calendrier de revue de notre dossier technique par l'ON sur la partie clinique est le suivant :

Revue de la partie clinique		
Étape	Commencement	Réponse fabricant
Round 1	26 février	22 avril 2022
Round 2	14 juin 2022	29 septembre 2022
Round 3	30 novembre 2022	27 janvier 2023

TABLE III.3 – Calendrier de la revue concernant la partie clinique

Concernant les questions cliniques, je n'ai été présente que lors du 3ème round.

SSCP

Des clarifications ont été demandées par l'ON concernant notre Résumé des Caractéristiques de Sécurité et des Performances Cliniques (SSCP) à propos de certaines confusions ou omissions ayant eu lieu au sein de certaines sections de notre document. Ainsi après avoir pris en compte l'ensemble des remarques et des questions soulevées par l'ON, nous avons corrigé et amélioré notre document avant de leur soumettre. La mise à jour de notre SSCP a été acceptée et plus aucune question n'a été soulevé par l'ON.

CEP

L'ON a soulevé une discordance entre deux documents de notre DT, en effet, la mise à jour de notre document concernant les risques de notre produit avait oublié d'être pris en compte lors de la rédaction de notre CEP. La mise à jour de notre CEP a été effectuée et soumise à l'ON qui a accepté notre réponse.

Le dossier technique de notre produit est assez conséquent et un bon nombre de documents sont en lien. Il ne faut pas oublier lorsque nous mettons à jour un document de vérifier ceux en lien avec ce dernier afin de vérifier s'il nécessite d'être à son tour modifié ou non.

NICE guidance

L'une des principales questions du 3ème *round* concernant la partie clinique était relative au guide publié par le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE). En effet, ce guide porte sur les différentes solutions de diagnostic et de traitement de notre maladie et conseil de ne pas proposer d'injections intra-articulaires du dispositif pour traiter cette maladie. L'ON voulait ainsi savoir comment Sanofi a pris en compte cette recommandation au sein du rapport d'évaluation clinique (CER).

Nous avons ainsi étudié ce guide, nous avons observé que ce dernier ne prenait pas en compte les spécificités de chacun des traitements disponibles et ne faisait ainsi aucune distinction entre ces produits. De plus, le but de ce guide n'est pas de prodiguer des conseils en matière de bénéfice/risque pour le patient mais est davantage tourné vers la rentabilité de l'utilisation du dispositif dans le traitement de la maladie. La grande majorité des études comprises dans le guide était déjà incluses dans notre CER, celles non incluses ne parlaient pas de notre produit et donc étaient non pertinentes à l'évaluation clinique de notre produit. Nous avons apporté cette réponse à l'ON avec des preuves concluantes provenant du guide et de notre dossier technique. La réponse a été acceptée.

La difficulté ici a été d'analyser l'ensemble des études considérées dans le NICE, nous les avons triés en fonction des dispositifs étudiés et de leur caractéristique. Nous avons ensuite pu éliminer celles n'ayant aucun rapport avec notre produit et produire une justification appropriée par l'ON. Bien que la réponse ait été acceptée, nous n'étions pas sereins quant à celle-ci car nous n'étions pas sûrs de l'origine de cette question étant donné qu'il nous était évident que le rapport du NICE n'était absolument pas pertinent dans notre cas.

Pour la partie clinique, nous avons eu la surprise d'avoir une dernière question après les trois *rounds* de prévu. En effet, nous avons reçu une question concernant le choix des valeurs de performances quantitatives pour les différents scores choisis dans le but d'évaluer l'efficacité du produit lors des études cliniques. Nous n'avions pas prévu de

devoir répondre à une dernière question, qui plus est nous a pris plus de temps que prévu mais nous avons réussi à coordonner les différents experts pour y répondre le plus rapidement possible.

III.3.3 Un apprentissage précieux pour l'amélioration continue

Bien que la rencontre de ces difficultés ait été une expérience parfois exigeante, elle a été très enrichissante d'un point de vue personnel et plus globalement au niveau de l'équipe.

Ces difficultés nous obligent à approfondir notre compréhension des exigences réglementaires et des normes de qualité associées au marquage CE. En répondant aux demandes de l'ON, nous sommes incités à effectuer des recherches approfondies, à analyser en détail notre dossier technique et à nous assurer que tous les aspects sont conformes aux normes les plus élevées.

Elles nous amènent également à renforcer notre capacité à communiquer de manière claire et précise avec notre interlocuteur. Il est essentiel de comprendre les préoccupations soulevées et d'apporter des réponses argumentées et convaincantes pour résoudre les problématiques soulevées. Cette expérience nous permet d'améliorer nos compétences en matière de communication technique et d'interaction avec les organismes de réglementation et de manière plus générale avec l'ensemble des personnes avec qui nous interagissons au quotidien.

Cela nous pousse davantage à adopter une approche d'amélioration continue. En comprenant les lacunes de notre dossier technique et les points faibles identifiés, nous sommes en mesure d'apporter des améliorations significatives à notre produit ou à notre processus de fabrication. Cela renforce notre engagement envers la qualité et la sécurité des dispositifs médicaux que nous mettons sur le marché.

Pour conclure, ces difficultés nous ont permis d'étendre notre expertise, d'améliorer notre communication et de renforcer notre engagement envers l'amélioration continue. Ces difficultés font partie intégrante du processus de conformité réglementaire et contribuent à garantir la qualité et la sécurité du dispositif médical que nous proposons.

Les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* au sein d'un pre-IND : 1ère étape du processus d'essai clinique aux Etats-Unis

Dans le cadre de mon alternance, j'ai eu l'opportunité de travailler sur quatre nouveaux projets de développement d'une nouvelle thérapie génique pour des maladies rares.

IV.1 Contexte de la mission

Quel que soit le pays où sont réalisés les essais cliniques, il nous faut impérativement l'accord des autorités avant le démarrage d'essai. En vue d'essais thérapeutiques aux Etats-Unis, j'ai contribué à la soumission d'un *pre-Investigational New Drug Meeting* (pre-IND) à la FDA. Bien que non obligatoire, ce pre-IND meeting est fortement conseillé. Il s'agit d'un dossier administratif et technique regroupant les différents points abordés lors d'une réunion avec la FDA afin de préciser la méthodologie adaptée à notre essai clinique. Aux Etats-Unis, l'accord des autorités pour l'utilisation d'un médicament expérimental dans le cadre d'un essai clinique se fait *via* la soumission d'un *Investigational New Drug* (IND). Sa soumission intervient après le développement des essais pré-clinique et avant la phase 1 comme nous pouvons le voir grâce à la figure V.1. L'IND n'intervient que dans le cas d'un développement d'un médicament, notre équipe d'affaires réglementaires intervient dans ce processus car l'inclusion et l'exclusion des patients dans cet essai va se faire à l'aide de l'utilisation d'un DMDIV en fonction de l'expression d'un anticorps d'un vecteur d'un gène.

Avant de soumettre notre IND, notre équipe a pris la décision de réaliser un *pre-IND meeting* avec la FDA. Un *pre-IND meeting* a lieu avant la soumission d'une demande d'autorisation d'essai clinique (IND) à la FDA et avant ou au début du développement pré-clinique de notre produit. Son objectif principal est de permettre aux *sponsors* (les entreprises pharmaceutiques ou les chercheurs qui soumettent une demande d'approba-

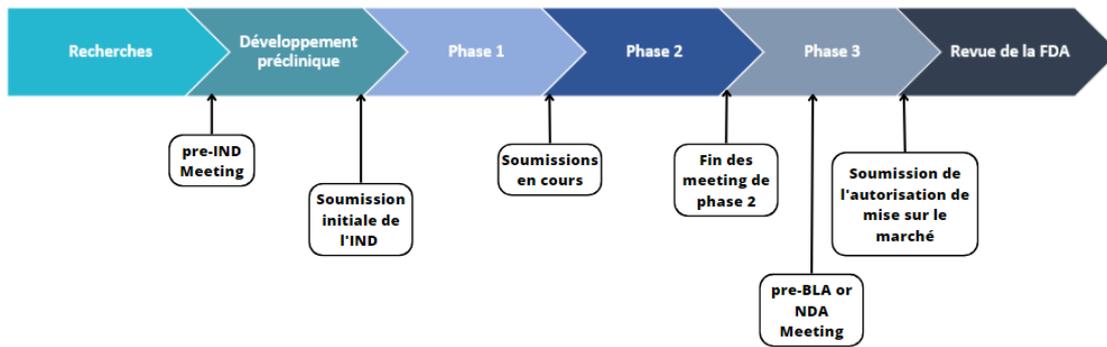


FIGURE IV.1 – Ensemble des réunions possibles avec la FDA durant le développement d'un produit pharmaceutique (Source : Auteur)

tion du médicament) d'exposer leur programme de développement du médicament avec la FDA, de poser des questions et d'obtenir des conseils réglementaires. Ces réunions sont essentielles au bon développement du produit. D'après une étude menée en 2012 par la FDA, le temps de développement d'un produit pharmaceutique s'étend sur 7.1 années lorsque qu'une réunion de *pre-IND* a lieu contre 12.8 années de développement lorsque ces réunions ne sont pas réalisées [2]. Ces réunions sont donc non négligeables puisqu'elles peuvent entraîner jusqu'à 5 ans de différence dans le développement d'un produit pharmaceutique, lorsque l'on connaît parfois l'urgence et les coûts engendrés par un tel développement, nous avons choisi d'effectuer ce choix raisonné pour gagner un maximum de temps lors du développement de notre produit. Pour rappel, un récapitulatif des quatre phases d'un essai clinique ainsi que leur objectif est présent en figure IV.2.

	OBJECTIFS	DURÉE	EFFECTIFS	RÉSULTATS
PHASE I	<ul style="list-style-type: none"> • Sécurité du médicament • Etude du devenir dans l'organisme 	De quelques jours à quelques mois	Petit nombre de volontaires	70 % des produits expérimentés franchissent le cap des essais de phase I
PHASE II	<ul style="list-style-type: none"> • Efficacité du produit • Détermination de la posologie optimale 	De quelques mois à 2 ans	Petits groupes homogènes de patients (de 10 à 40)	1/3 des produits testés franchissent le cap des essais de phases I et II
PHASE III	<ul style="list-style-type: none"> • Etude du rapport bénéfice/risque • Comparaison avec les traitements existants s'ils existent 	1 an ou plus	Plusieurs centaines de malades	De 70 à 90 % des médicaments entrant en phase III sont retenus pour une demande d'AMM
PHASE IV	<ul style="list-style-type: none"> • Essais réalisés une fois le médicament autorisé • Meilleure tolérance du médicament 		Nombre de patients souvent important (jusqu'à plusieurs dizaines de milliers de personnes)	Evaluation de la tolérance à grande échelle : détection d'effets indésirables très rares, non détectés en phase d'essais

FIGURE IV.2 – Les quatre étapes d'un essai clinique [12]

Il y a 3 types de *pre-IND meeting* [7] :

1. Type A

a) **Objectif** : Ce type de réunion est prévu pour les questions urgentes ou critiques nécessitant une réponse rapide de la FDA avant de soumettre la demande d'autorisation d'essai clinique (IND).

b) **Spécificités** :

- La réunion doit être demandée et planifiée avec un préavis d'au moins 30 jours.
- Elle peut porter sur des sujets tels que l'interprétation des réglementations, les exigences d'études précliniques, les problèmes de conception de l'étude clinique, etc.
- La FDA s'engage à fournir une réponse écrite des différents sujets abordés durant la réunion dans les 30 jours suivant cette dernière.

2. Type B

a) **Objectif** : Ce type de réunion est destiné à discuter de questions spécifiques liées au développement du médicament avant de soumettre la demande d'IND. Elle fournit une occasion d'obtenir des conseils et des orientations de la FDA.

b) **Spécificités** :

- La réunion doit être demandée et planifiée avec un préavis d'au moins 60 jours.
- Les sponsors fournissent à la FDA des informations détaillées sur le médicament, les données précliniques et les plans d'études cliniques.
- La réunion permet de discuter des aspects réglementaires, des exigences d'étude clinique, de la sécurité, de l'efficacité, des endpoints, des critères d'inclusion et d'exclusion, des méthodes d'analyse statistique, etc.
- La FDA fournit des conseils et des commentaires par écrit dans les 30 jours suivant la réunion.

3. Type C

a) **Objectif** : Ces types de réunions sont utilisés pour discuter de questions générales et non critiques liées au développement du médicament avant de soumettre la demande d'IND.

b) **Spécificités** :

-
- La réunion doit être demandée et planifiée avec un préavis d'au moins 75 jours.
 - Les sponsors peuvent échanger sur des sujets tels que la conception de l'étude clinique, les endpoints, les méthodes d'analyse statistique, les exigences de sécurité et d'efficacité, etc.
 - La FDA fournit des commentaires généraux et des conseils par écrit dans les 60 jours suivant la réunion.

Ces réunions *pre-IND* offrent une opportunité précieuse aux sponsors de s'entretenir avec la FDA des aspects réglementaires et de recevoir des conseils pour guider le développement de leur nouveau médicament. Les spécificités des réunions peuvent varier en fonction des besoins spécifiques de chaque programme de développement et des circonstances particulières. Dans le cadre du développement de nos nouvelles thérapies, nous avons choisi le Type B Meeting puisqu'il s'agit du plus approprié pour répondre à nos besoins.

IV.2 Spécificité des CDx d'investigation dans le cadre d'un essai clinique

Notre dispositif est un produit d'investigation car l'utilisation dont nous allons en faire n'a pas été approuvée pour sa commercialisation et son utilisation. Il s'agit d'un test qui a été approuvé pour une détection d'un certain nombre d'antigène mais pas celui que nous recherchons dans le cadre de notre étude clinique. De plus, le DMDIV utilisé à une qualification de *companion diagnostic* (CDx) (ou test compagnon) qui nous oblige à suivre la réglementation associée.

D'après la FDA, un *companion diagnostic* est un "dispositif médical, le plus souvent in vitro, qui fournit des informations essentielles à l'utilisation sûre et efficace d'un médicament ou d'un produit biologique [3]. Le test aide un professionnel de santé à déterminer si les avantages d'un produit thérapeutique particulier pour les patients l'emportent sur les effets secondaires graves ou risques potentiels" [3]. Il peut par exemple :

- Aider le professionnel à identifier les patients les plus susceptibles à bénéficier d'un produit thérapeutique,
- Identifier les patients susceptibles de présenter un risque accru d'effets secondaires graves à la suite d'un traitement par un produit thérapeutique,
- Surveiller la réponse au traitement avec un produit thérapeutique particulier dans le but d'ajuster le traitement pour améliorer la sécurité ou l'efficacité

La définition de la réglementation 2017/745 (UE) sur les DMDIV donne une définition quasi similaire des CDx [6] : " «*diagnostic compagnon*», tout dispositif essentiel pour une utilisation sûre et efficace d'un médicament donné visant à :

- a) Identifier, avant et/ou pendant le traitement, les patients les plus susceptibles de bénéficier du médicament en question ; ou
- b) identifier, avant et/ou pendant le traitement, les patients susceptibles de présenter un risque accru d'effets indésirables graves en réaction au traitement par le médicament en question ;"

Le dispositif utilisé lors de l'essai clinique va être un DMDIV qui va nous permettre de réaliser des tests d'inclusion et d'exclusion des patients. C'est dans ce cadre que s'inscrit notre activité de chargée d'affaires réglementaires.

Lorsqu'un tel dispositif est utilisé dans un essai clinique, il peut faire l'objet d'une *Investigational Device Exemption* (IDE) suivant le niveau de risque que représente l'utilisation de ce dispositif dans le cadre du traitement du patient [8]. Cet IDE permet l'utilisation du dispositif dans le cadre d'un essai clinique pour un usage hors AMM après validation de la FDA.

Pour bénéficier de cet IDE, le sponsor réalise une étude de risques de l'utilisation du dispositif sur la santé, le bien-être et la sécurité du patient. Cette demande d'IDE va dépendre du risque associé à l'utilisation du dispositif. Une justification de notre raisonnement doit être transmis au *reviewing institutional review board* (IRB) qui est chargé de l'étude de notre analyse de risques. Il est important de noter que l'analyse des risques n'est pas celle réalisée dans le cadre d'une autorisation de mise sur le marché du dispositif mais bien du risque que peut présenter ce dispositif sur la santé, la sécurité et le bien-être du patient dans le cadre de l'essai clinique [8].

Trois types de dispositifs expérimentaux sont présents au sein des essais cliniques [8] :

1. CDx exemptés d'IDE

Afin de pouvoir utiliser le dispositif sans passer par la demande d'IDE, le DMDIV doit répondre à plusieurs critères énoncés dans la réglementation 21 CFR 812.119(c)(3) :

- Le test n'est pas réalisé dans un but de diagnostic sans que celui-ci soit confirmé par un autre test approuvé. Par exemple, les résultats du test sont utilisés pour des analyses exploratoires et ne déterminent pas le traitement que recevront les patients.
- Les tests ne sont pas utilisés dans le but de déterminer un potentiel traitement pour les patients.

-
- Les tests ne doivent pas demander d'utilisation d'échantillons collectés de manières invasives qui représentent un risque significatif pour la santé, le bien-être et la sécurité du patient.

Même si ces CDx ne requièrent pas de demande d'IDE, il est préférable pour les sponsors de le confirmer avec la FDA lors du *pre-IND meeting*.

Les DMDIV ne respectant pas ces critères ne sont donc pas exemptés de l'IDE, il se sépare en deux sous-groupes suivant leur niveau de risque :

2. CDx à risque significatifs

Le risque est dit significatif lorsque l'inclusion ou l'exclusion du patient dans l'essai clinique se base sur les résultats obtenus à partir du DMDIV peut entraîner une conséquence sur le patient lorsque ces résultats sont faux. Ces faux résultats peuvent alors entraîner une décision majeure voire critique lors de l'essai clinique. Cette décision basée sur un faux résultat peut représenter un risque significatif sur la santé du patient. Dans ce cas, le dispositif sera considéré comme à risque significatif. Par exemple, si les résultats des tests sont utilisés afin de classer les patients pour bénéficier de différents traitements et / ou les inclure (ou non) dans l'essai clinique et que ces risques sont présents alors le dispositif est considéré comme à risque significatif.

Exemple : Si un résultat de test est incorrect et que ce résultat amène à un renoncement ou à un retardement de prise d'un traitement connu pour être efficace contre la maladie considérée, ou si cela amène le patient à être exposé à un risque plus élevé que les pratiques de soins courants pour cette même maladie, alors le test est considéré comme à risque significatif

Pour résumé, dans cette catégorie sont réunis les CDx destinés à une utilisation majeure dans le diagnostic, la guérison, l'atténuation ou le traitement d'une maladie, ou la prévention d'une altération de la santé humaine et qui présentent un risque grave pour la santé, la sécurité et le bien-être du patient. Dans ce cas précis, avant toute investigation clinique, le sponsor doit remplir une demande d'IDE qui doit être approuvée par la FDA.

3. CDx à risque non significatif

Il s'agit des CDx qui même s'ils ne sont pas exemptés d'IDE, ne représentent pas de risque significatif pour la santé, le bien-être et la sécurité du patient. Lors d'un essai clinique, un faux résultat obtenu à cause du test ne représente pas de risque pour le patient si cela permet de l'assigner à une certaine stratification dans le but d'équilibrer les statistiques, ici le résultat du test ne détermine pas le traitement

que va recevoir le patient. De même, si l'utilisation du test permet l'évaluation d'une caractéristique de base qui sera utilisée dans les analyses ultérieures alors cela ne représente pas un risque significatif.

Dans ce cas, le sponsor n'aura pas besoin de faire une soumission pour l'IDE. Cependant, tout comme les CDx exemptés d'office d'IDE il est conseillé de le confirmer avec la FDA lors d'un *pre-IND meeting* au risque de se faire refuser l'autorisation de l'essai clinique ce qui peut engendrer des coûts supplémentaires et un retardement de la disponibilité du traitement.

C'est dans ce cadre que s'inscrit notre première question à la FDA en tant que service d'affaires réglementaires.

IV.3 Rédaction de la soumission du pre-IND meeting

Comme énoncé précédemment, notre équipe a choisi de réaliser un pre-IND meeting de type B afin de commettre le moins d'erreurs possibles et d'obtenir l'autorisation nous permettant de débiter les essais cliniques au plus vite. Mon rôle a été de rédiger les questions et leurs réponses pour la partie réglementaires du DMDIV que nous souhaitons utiliser lors de ces essais cliniques.

La rédaction du document de soumission pour obtenir cette réunion avec la FDA a impliqué de nombreuses équipes présentes à travers différents pays :

- L'équipe clinique
- L'équipe médicale
- L'équipe des affaires réglementaires
- L'équipe vétérinaire
- L'équipe qualité

La rédaction de ce document a pris plusieurs semaines. La FDA accorde très rarement plus d'un meeting de type B aux sponsors, il est donc primordial d'être le plus précis possible dans la présentation de notre projet sur tous les aspects. Ainsi la FDA sera plus à même de nous conseiller correctement ce qui nous fera gagner un temps considérable lors du développement de notre produit. Notre document fait plus d'une centaine de pages décomposées en plusieurs parties chacune obligatoire afin que la demande de rendez-vous puisse être prise en compte par la FDA :

- Notre numéro d'application
- Le nom du produit

-
- Le nom chimique et sa structure moléculaire : nous y avons décrit ces informations ainsi que le contexte de la création de la molécule. Une description précise du génome du vecteur a également été présenté.
 - La voie réglementaire envisagée : Sanofi envisage de demander une mise sur le marché une fois les essais finis en obtenant une licence de produit biologique pour notre molécule.
 - Les indications de notre molécule
 - Sa forme, sa voie d'administration ainsi que son dosage
 - Une déclaration sur le but et les objectifs de la réunion. Cette déclaration comporte un bref historique des questions sous-jacentes à l'ordre du jour. Elle inclue un bref résumé des études et essais cliniques terminés ou prévus ainsi que des données que nous avons l'intention de discuter lors de la réunion, la nature générale des questions critiques à poser et la place de la réunion dans l'ordre du jour.

Bien que la demande ne doive pas contenir une documentation détaillée sur les plans d'essais ou les études et essais cliniques achevés, elle doit fournir suffisamment d'informations pour faciliter la compréhension des questions, tel qu'un tableau succinct qui présente les résultats de l'étude et de l'essai.

- Un résumé du but et de la forme de la réunion requise
- Une liste de questions posées par discipline. Chaque question doit être accompagnée d'une brève explication du contexte et de l'objectif de la question.
- L'ensemble des données soutenant nos propos

Ma contribution a été de rédiger les questions et réponses concernant notre CDx en lien avec la réglementation des DMDIV et des essais cliniques.

IV.3.1 Analyse de risques de notre dispositif

En tant que CDx, l'analyse de risques doit confirmer l'absence de risque significatif afin de ne pas nécessiter d'IDE comme expliqué au sein de la section [IV.2](#).

Cette conclusion s'appuie sur 3 arguments :

1. Inclusion et exclusion des patients

L'inclusion et l'exclusion des patients vont être réalisés à partir d'un CDx. Si les échantillons prélevés présentent un taux trop important d'anticorps du vecteur du virus considéré dans notre essai, alors les patients se verront exclus de l'essai

clinique. Ce taux d'anticorps sera évalué à partir d'un test validé par la FDA. Ce type de test est très souvent utilisé dans l'exclusion des patients lors d'essai clinique pour des thérapie génique expérimentale administrés par voie systémique.

De plus, d'après la FDA, la présence d'anticorps préexistants contre le vecteur du gène étudié chez le patient peut influencer la sécurité ou l'efficacité du produit. C'est pourquoi nous décidons d'exclure ces patients de l'étude. Les risques pour les patients seront minimisés en excluant les patients les plus sensibles à la réaction du système immunitaire et par la mise en oeuvre d'une surveillance intensive de la sécurité selon un protocole préétabli et expliqué à la FDA.

2. Besoin clinique non-satisfait

Nous appuyons également notre analyse de risque sur le fait qu'aucun traitement n'existe pour les maladies considérées au sein de nos quatre essais cliniques. Il s'agit uniquement de soin palliatif qui sont la gestion de la spasticité, l'alimentation par sonde et le soutien psychologique. Compte-tenu des soins non présents pour le traitement de cette maladie, nous considérons que l'inclusion ou l'exclusion des patients en se basant sur les résultats du test n'entraînera pas à un renoncement ou à un retardement de prise de traitement déjà existant.

3. Récolte des échantillons

Les échantillons de sérum utilisés pour le test seront récoltés de manière non-invasive au cours d'une procédure de soins courants (lors d'une ponction veineuse) au moment où le sang est prélevé pour divers autres tests de laboratoire effectués lors du dépistage dans le cadre de l'étude de la maladie.

C'est en prenant en compte l'ensemble de ces arguments que nous estimons que le risque associé est non significatif et que nous pouvons nous passer de la soumission de l'IDE pour obtenir une autorisation de débiter notre essai clinique. L'ensemble de ces justifications a été élaboré par l'équipe des affaires réglementaires lors de différentes réunions.

IV.3.2 Réponse de la FDA

Au vu de l'ampleur des projets, nous n'avons soumis pour le moment que deux demandes de pre-IND meeting à la FDA, la soumission d'un autre projet est prévu pour début 2024. Le projet restant n'a pas bénéficié de la demande de pre-IND. La FDA a pour le moment répondu à une demande de réunion pour l'un des deux projets, nous sommes toujours en attente de la réponse pour le 2ème projet soumis.

La réponse de la FDA à notre sollicitation concernant l'exemption d'IDE est cruciale. En effet, si nous avons besoin de réaliser un IDE, notre essai clinique ne pourra pas commencer avant cette autorisation. Il est primordiale de poser l'ensemble des questions que nous pouvons avoir à la FDA, et il est encore plus important de poser les bonnes questions pour que notre essai se déroule le mieux possible.

IV.4 Défis et bénéfices d'une mission particulière

Dans le cadre du pre-IND, le dossier relève essentiellement du clinique et du médical. Le rôle du réglementaire n'a été que de participer sur la question du CDx utilisé lors de l'essai. J'ai également pu avoir l'opportunité d'avoir le rôle de coordinatrice entre le service des affaires réglementaires et le reste de l'équipe durant des réunions hebdomadaires qui avaient pour but de parler des avancées du projet ainsi que des différentes problématiques que nous pouvions rencontrer.

J'ai beaucoup apprécié ce rôle de coordinatrice car j'ai pu capitaliser un nombre de connaissances assez important concernant les essais cliniques et la soumission de demande auprès de la FDA. Je n'ai aucun doute que ces informations me serviront dans mes futures expériences. J'ai pu découvrir un nouvel aspect des affaires réglementaires que nous n'avions pas abordées en cours et que je trouve passionnant.

Malgré tous ces bénéfices, j'ai également rencontré des difficultés. Premièrement, un tel projet implique un nombre assez conséquent de personnalités et de postes différents ce qui peut parfois mener à des incompréhensions. Suivant les domaines d'expertise, chacun à sa manière de travailler suivant des codes bien spécifiques que requièrent la sphère en question. Nous devons ainsi être le plus pédagogues possible pour faire comprendre les différents enjeux de notre question tout en impliquant les différents services en travaillant avec les spécificités de notre domaine de compétences.

Il a parfois été compliqué d'expliquer l'importance de certains aspects du projet à nos collaborateurs dû à nos domaines d'expertises différents. Un détail très important pour nous pouvait paraître insignifiant pour eux.



Bilan personnel et professionnel

V.1 Compétences acquises

Cette première expérience au sein du service des affaires réglementaires d'un fabricant de dispositifs médicaux a été très enrichissante tant au niveau humain que professionnel en marquant notamment la transition vers ma future carrière professionnelle.

Premièrement, j'ai pu découvrir le fonctionnement d'un service d'affaires réglementaires internationale ainsi que son organisation. Les différents services (qualité, AR, médical, labelling...) travaillent en étroite collaboration tout en ayant leur propre domaine d'expertise, leur champ d'action est donc assez vaste et la position géographique des différents acteurs peut parfois ralentir certains projets. Cependant, les méthodes de communication actuelles permettent de pallier certaines difficultés et l'entreprise est capable d'être performante dans le domaine.

D'un point de vue personnel, j'ai pu y développer mes connaissances en lien avec la nouvelle réglementation et les différentes exigences qui s'imposent à un DM de classe III implantable. Cette année a été une véritable opportunité au vu des différentes missions qui m'ont été confiées. Elles m'ont notamment permis d'étoffer mon carnet de compétences en tant d'ingénieure affaires réglementaires.

J'ai pu y découvrir des aspects du métier de chargée d'affaires réglementaires qui sont des compétences élémentaires au poste comme une bonne communication, la rigueur ou encore la patience. En effet, certaines actions même minimales peuvent prendre du temps à mettre en place en raison du grand nombre d'acteurs impliqués ainsi que la longueur des procédures réglementaires. La rigueur est de mise, afin de garantir la conformité de nos produits. Il nous est indispensable de prendre en compte l'ensemble des exigences de la réglementation.

L'alternance m'a permis de me familiariser davantage avec le nouveau règlement, les différentes normes en lien avec ces dispositifs avec un aspect pratique plutôt que celui théorique que nous avons eu jusqu'à présent au sein de notre formation. Cette année a été également très bénéfique pour le développement de mes savoir-être et savoir-faire.

Un récapitulatif de l'ensemble des connaissances acquises est présent en figure

Tout au long de cette année, au cours des rencontres et des expériences échangées, j'ai confirmé mon choix d'évolution vers ce métier.



FIGURE V.1 – Tableau récapitulatif de l'ensemble des savoirs acquis et renforcés durant mon année d'alternance (Source : Auteur)

V.2 Compétences en cours de développement et à acquérir

Malgré le panel de compétences que j'ai pu acquérir durant cette année très formatrice, il me reste encore un long chemin à parcourir. Sanofi étant une entreprise internationale, les missions de chaque poste sont très structurées et peu modulables. Ainsi je n'ai vu qu'une partie du métier d'ingénieur affaires réglementaires. Je n'ai cependant aucun doute que mes prochaines expériences me permettront d'enrichir mes différentes compétences.

Certaines compétences sont encore à acquérir comme la prise d'initiative ou de décision qui m'ont manquées lors de cette alternance dû un manque de confiance lié à ma jeune expérience. Cependant je peux vous assurer que ma forte motivation me permettra de les dépasser aisément.

Je voudrai davantage approfondir mes connaissances dans la constitution des dossiers pour le marquage CE, pouvoir réaliser ou participer à des audits mais aussi élargir mes connaissances en ce qui concerne les réglementations internationales. J'aimerais également avoir en charge des missions qualité afin de découvrir un peu plus cet aspect du métier. Pour cela, je souhaite m'orienter vers une PME à l'instar d'une grande

entreprise internationale pour avoir l'occasion d'accéder à des missions plus diversifiées du métier de chargée d'affaires réglementaires et pourquoi pas de découvrir d'autres missions transversales.

V.3 Lien avec la formation théorique

Cette alternance m'a permis de prendre conscience de l'importance d'une formation multidisciplinaire que l'UTC offre dans le cadre de nos études. Nous avons après cette année de master 2 une vision assez globale du monde des dispositifs médicaux tant au niveau des innovations qu'au niveau des différentes opportunités professionnelles qui s'y apparente.

J'ai pu au cours de ces deux années d'écoles approfondir les différentes technologies utilisées dans les hôpitaux au service des patients, les différentes réglementations et normes régissant le monde des affaires réglementaires ou encore l'ensemble de la physiopathologie humaine qui est très intéressante dans le cadre de développement de DM qui peuvent potentiellement traiter certaines de ces maladies. Ces années de master m'ont également permis de développer des qualités humaines qui sont indispensables dans tout métier et ce notamment à travers les différents travaux de groupes portant sur des sujets divers et variés mais aussi grâce aux UV Technologie et sciences de l'homme. La communication et l'ouverture d'esprit sont des compétences essentielles au métier, nous devons sans cesse communiquer avec les différents services et organisme notifié dans le cadre de notre certification ou d'audit annuel. Il est également primordial de pouvoir écouter les avis de chacun lorsqu'il s'agit d'émettre une opinion lors d'un développement de projet ou de résolution de problème.

Les différentes méthodologies découvertes en cours afin d'analyser les différentes réglementations et normes m'ont été très utiles. Les cours sur le cycle de vie du DM m'ont également permis d'avoir une vue plus générale sur le rôle que nous avons en tant que fabricant et les différentes exigences réglementaires à chaque étape du processus.

Ces différents acquis tant théoriques que pratiques ont été un véritable plus au sein de l'entreprise car ils m'ont permis d'avoir une certaine prise de recul sur les activités réalisées et d'y apporter un regard neuf. De même qu'il a parfois fallu imposer des règles à certaines personnes réticentes tout en essayant de ne pas les froisser.

Les défis auxquels les fabricants sont confrontés lors de l'obtention du marquage CE sont nombreux : complexité des processus d'évaluation de la conformité, exigences accrues en matière de données cliniques et les délais serrés pour se conformer aux nouvelles réglementations, réponse à l'organisme notifié, etc. Cependant, ce nouveau règlement offre des opportunités en terme de transparence et de traçabilité. EN tant que fabricant, nous devons rester informés des évolutions réglementaires et s'adapter en conséquence. La collaboration avec les organismes notifiés, l'échange d'expertise et la mise en place de bonnes pratiques sont des éléments clés pour assurer une obtention du marquage CE.

Les DMDIV font également partis des missions d'un chargée d'affaires réglementaires, et ce notamment pour un fabricant de produit pharmaceutique qui fait appel à ce type de dispositif dans le cadre de ses essais cliniques. L'obtention d'une autorisation d'essai clinique en passant par un pre-IND avec la FDA représente une étape complexe et rigoureuse. Elle requière une planification minutieuse et une documentation approfondie des exigences réglementaires. L'approche stratégique, l'engagement avec les autorités réglementaires ainsi que la gestion proactive des risques est d'une très grande importance dans le cadre de projet ayant une si grande ampleur pour garantir le succès de l'autorisation.

Un chargée d'affaires réglementaires se doit d'avoir des compétences transversales pour répondre à l'ensemble des exigences et des défis auxquels il fait face. J'ai pu durant cette année d'alternance acquérir certaines de ces compétences et connaissances, découvrir de nouveaux aspects du métier avec les DMDIV dans le cadred d'essai clinique et notamment confirmer mon choix de projet professionnel.

Bibliographie

- [1] LNE -GMED. *Le marquage CE des dispositifs médicaux*. 2013. URL : <https://lne-gmed.com/wp-content/uploads/2020/10/GMED-Guide-Marquage-CE-DM-FR.pdf> (visité le 15/05/2023).
- [2] Food and drug ADMINISTRATION. *Impact of Formal Meetings with FDA*. 2015. URL : https://www.accessdata.fda.gov/cder/sb-navigate/topic3/topic3/da_01_03_0060.htm (visité le 30/05/2023).
- [3] FDA CENTER FOR DEVICES AND RADIOLOGICAL HEALTH. *Companion Diagnostics*. Publisher : FDA. Mai 2023. URL : <https://www.fda.gov/medical-devices/in-vitro-diagnostics/companion-diagnostics> (visité le 11/06/2023).
- [4] Commission EUROPÉENNE. *Management of Legacy Devices*. Fév. 2021. URL : https://health.ec.europa.eu/system/files/2021-02/legacy_dvc_management_en_0.pdf (visité le 11/06/2023).
- [5] Commission EUROPÉENNE. *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*. Avr. 2017. URL : <http://data.europa.eu/eli/reg/2017/745/oj/fra> (visité le 28/09/2022).
- [6] Commission EUROPÉENNE. *Règlement (UE) 2023/607 du parlement européen et du conseil du 15 mars 2023 modifiant les règlements (UE) 2017/745 et (UE) 2017/746 en ce qui concerne les dispositions transitoires relatives à certains dispositifs médicaux et à certains dispositifs médicaux de diagnostic in vitro*. Mars 2023. URL : <http://data.europa.eu/eli/reg/2023/607/oj/eng> (visité le 15/05/2023).
- [7] FDA et al. *Formal Meetings With Sponsors and Applicants for PDUFA Products*. Mai 2009.

-
- [8] FDA et al. *Principles for Codevelopment of an In Vitro Companion Diagnostic Device with a Therapeutic Product - Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff*. Juill. 2016. (Visité le 12/05/2023).
- [9] GMED. *Rôle des organismes notifiés*. 2021. URL : <https://lne-gmed.com/fr/notified-bodies-role> (visité le 11/06/2023).
- [10] British Standards INSTITUTION, éd. *MDR Documentation Submissions : Best Practices Guidelines*. Mai 2020. URL : https://www.bsigroup.com/globalassets/meddev/localfiles/fr-fr/ressources/bsi-md-mdr-best-practice-documentation-submissions-en-gb1.pdf?utm_source=pardot&utm_medium=email&utm_campaign=FR-RegSrv-LG-MD-AIMD-2007 (visité le 07/04/2023).
- [11] Virginie JOLY. *Nouveauté DM : le MDR 2017/745/UE entre en vigueur le 26 mai 2021*. Mai 2021. URL : <https://www.caduceum.fr/2021/05/26/nouveaute-dm%E2%80%AF-le-mdr-2017-745-ue-entre-en-vigueur-le-26-mai-2021%E2%80%AF/> (visité le 11/05/2023).
- [12] Les Entreprises du MÉDICAMENT. *Quel est le rôle de la recherche clinique ?* Mai 2022. URL : <https://www.leem.org/100-questions/quel-est-le-role-de-la-recherche-clinique> (visité le 11/06/2023).
- [13] ORGANISATION INTERNATIONALE DE NORMALISATION. *ISO 10993-1 :2018*. URL : <https://www.iso.org/fr/standard/68936.html> (visité le 11/06/2023).
- [14] Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de SANTÉ. *Mise sur le marché des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro*. 2021. URL : <https://ansm.sante.fr/page/mise-sur-le-marche-des-dispositifs-medicaux-et-des-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro> (visité le 12/05/2023).
- [15] Organisation Mondiale de la SANTÉ. *Zoonoses*. Juill. 2020. URL : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/zoonoses> (visité le 12/06/2023).
- [16] Ministère de la SANTÉ ET DE LA PRÉVENTION. *Les dispositifs médicaux (implants, prothèses...) : Mise sur le marché, surveillance, législation*. Déc. 2021. URL : <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/autres-produits-de-sante/article/les-dispositifs-medicaux-implants-protheses> (visité le 15/05/2023).
- [17] Syndicat National de l'Industrie des TECHNOLOGIES MÉDICALES (SNITEM). *La réglementation des dispositifs médicaux*. URL : <https://www.snitem.fr/le-dispositif-medical-dm/dm-et-cadre-reglementaire/la-reglementation-des-dispositifs-medicaux/> (visité le 06/06/2023).