

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	9
LISTE DES ABREVIATIONS	13
LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX.....	15
INTRODUCTION.....	16
I. ENREGISTREMENT D'UN MEDICAMENT EN EUROPE	18
1. Définition du Médicament.....	18
a. Médicaments soumis à prescription médicale	19
b. Médicaments non soumis à prescription médicale	20
2. Réglementation applicable au Médicament à usage humain en Europe.....	21
a. Les textes obligatoires : les Directives et Règlements	21
b. Les textes non obligatoires : les Lignes directrices (ou guidelines)	22
3. Organismes compétents.....	25
a. Les Autorités Nationales : l'ANSM en France	25
b. L'Agence Européenne : l'EMA.....	28
4. Dossier d'enregistrement du Médicament: l'AMM	31
a. La naissance du format CTD avec l'ICH	31
b. Description du dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché	33
5. Les procédures d'enregistrement d'un Médicament en Europe	40
a. Procédure Nationale	40
b. Procédure Centralisée	41
c. Procédure de reconnaissance mutuelle (MRP).....	43
d. Procédure décentralisée (DCP).....	44
6. Activités post-enregistrement.....	48
a. Modifications du dossier d'AMM : les variations.....	48
b. La Pharmacovigilance	49
II. ENREGISTREMENT D'UN DISPOSITIF MEDICAL EN EUROPE	50
1. Définition d'un Dispositif Médical	50

2.	Réglementation applicable au Dispositif Médical en Europe	54
a.	Les textes obligatoires : les Directives et Règlements	54
b.	Les textes non obligatoires	56
3.	Organismes compétents.....	58
a.	Les Autorités Nationales : l'ANSM en France.....	58
b.	Les Organismes Notifiés	59
c.	La Commission Européenne.....	61
4.	Dossier d'enregistrement du DM: le marquage CE.....	62
a.	Le marquage CE.....	62
b.	Description du dossier de marquage CE.....	63
5.	Les procédures d'enregistrement du Dispositif Médical en Europe.....	68
a.	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	69
b.	Annexe X: Évaluation de la conformité sur la base de l'examen de type	69
c.	Annexe XI: Évaluation de la conformité sur la base de la vérification de la conformité du produit	69
d.	Annexe XIII: Procédure pour les dispositifs sur-mesure.....	70
6.	Activités post-enregistrement.....	73
a.	Modifications du Dossier Technique: les modifications substantielles.....	73
b.	La Matériovigilance	75
III.	DISTINCTION DELICATE ENTRE MEDICAMENT ET DISPOSITIF MEDICAL	76
1.	Comparaison des définitions du Médicament et du Dispositif Médical.....	76
2.	Cas des produits combinés	78
3.	Cas des produits frontières	82
4.	Cas des marques ombrelles	84
	CONCLUSION	89
	BIBLIOGRAPHIE	92
	ANNEXES	102

LISTE DES ABREVIATIONS

ANSM	Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
CAT	Committee for Advanced Therapies
CIP	Code Identifiant de Présentation
CCM	Code Communautaire du Médicament
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CTD	Common Technical Document
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CMDh	Heads of Medicines Agencies
CMS	Concerned member state
CP	Procédure Centralisée
CSP	Code de la Santé Publique
DCP	Procédure Décentralisée
DM	Dispositif Médical
DMIV	Dispositif Médical In Vitro
DMIA	Dispositif Médical Implantable Actif
eCTD	Electronic Common Technical Document
EEE	Espace Economique Européen
EFPIA	Fédération Européenne des Industries et Associations Pharmaceutiques
EMA	European Medicines Agency
EWG	Experts Working Group
FDA	Food and Drug Administration
FIIM	Fédération Internationale de l'Industrie du Médicament
GCDM	Groupe de Coordination en matière de Dispositifs Médicaux

GHTF	Global Harmonization Task Force
HMPC	Committee on Herbal Medicinal Products
ICH	International Conference of Harmonisation
IMDRF	International Medical Devices Regulators Forum
JPMA	Japan Pharmaceutical Manufacturers Association
MDEG	Medical Devices Expert Group
MHW	Ministry of Health and Welfare
MRP	Procédure de Reconnaissance Mutuelle
OMS	Organisation Mondiale pour la Santé
ON	Organismes Notifiés
NBOG	Notified Body Operations Group
NTA	Notice To Applicants
PDCO	Paediatric Committee
PhRMA	Pharmaceutical Research and Manufacturers of America
PMO	Prescription Médicale Obligatoire
PMF	Prescription Médicale Facultative
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RMS	Reference member state
SMQ	Système de Management de la Qualité
STED	Summary Technical Documentation
ToC	Table of Content
UE	Union Européenne
WG	Working Group

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

- Figure 1 L'EMA et son environnement
- Figure 2 Structure du format CTD
- Figure 3 Déroulement de la Procédure Centralisée
- Figure 4 Les quatre classes de DM
- Figure 5 La Législation des DM aujourd'hui et demain
- Figure 6 Correspondance des Annexes entre Directive et Règlement DM
- Figure 7 Procédures d'évaluation de la conformité fonction de la classe du DM
- Figure 8 Diagramme principal: Modifications générales apportées au DM
-
- Tableau 1 Arborescence du Module 3 du CTD
- Tableau 2 Tableau comparatif des procédures communautaires européennes
- Tableau 3 Structure du Format IMRDF
- Tableau 4 Marque ombrelle Toplexil® et Toplexil® Phyto
- Tableau 5 Marque ombrelle Humex® et Humer®

INTRODUCTION

Les produits de santé mis à disposition des patients et des professionnels de santé sont multiples et d'une grande diversité. Néanmoins, quels que soient leur nature ou leur statut, ces produits doivent remplir certaines exigences réglementaires pour être conformes aux attentes des autorités de santé.

Ainsi, avant d'être mis sur le marché, tout produit de santé doit obtenir le droit d'être commercialisé. Les produits répondant principalement aux trois critères « qualité », « sécurité » et « efficacité », se voient octroyer ces autorisations à l'issue de procédures réglementées et harmonisées en Europe.

Ces autorisations se présentent sous la forme d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour les médicaments et du Marquage CE pour les Dispositifs Médicaux (DM). Ce sont ces deux statuts que nous développerons dans cette thèse.

En effet, les médicaments et les DM sont issus de technologies et de processus de développement différents, ils sont donc réglementés au niveau Européen par des législations différentes et bien définies.

Les étapes primordiales de qualification d'un produit de santé et d'étude des différents régimes juridiques qui lui sont applicables doivent être à l'origine d'une réflexion intervenant de façon précoce dans la vie du produit.

En effet, selon le statut, le développement, les essais à effectuer et le dossier d'enregistrement à rédiger répondent à des critères différents. L'anticipation de toutes ces étapes permet de multiplier les chances d'un aboutissement favorable et plus rapide de la procédure d'enregistrement.

Or, l'évolution des connaissances et le développement de nouvelles thérapeutiques ont engendré la naissance de produits pour lesquels l'attribution d'un statut peut se révéler plus complexe avec notamment l'émergence des produits combinés et très innovants. Le pharmacien industriel a donc un rôle central dans la préparation de l'attribution d'un statut réglementaire et des aspects juridiques liés.

Dans les deux premières parties de cette thèse, nous développerons d'une part l'enregistrement d'un Médicament en Europe et d'autre part l'enregistrement d'un Dispositif Médical en Europe.

Ces deux thématiques seront abordées de la même manière: tout d'abord à travers la description des principales réglementations applicables à ce statut ainsi que les organismes compétents et par la suite par la présentation du dossier d'autorisation à rédiger ainsi que les différentes procédures d'enregistrement qui s'offrent aux industriels pour la commercialisation de leur produit.

La troisième et dernière partie de ce travail permettra d'apporter une distinction entre les définitions des médicaments et des DM et ouvrira la réflexion sur la complexité d'attribuer un statut réglementaire dans certains cas, comme le cas des produits combinés par exemple.

Il faut noter qu'il existe d'autres statuts réglementaires, tel que les cosmétiques ou les compléments alimentaires, qui ne seront pas étudiés dans le cadre de cette thèse.

I. ENREGISTREMENT D'UN MEDICAMENT EN EUROPE

Ce travail se limitera à l'enregistrement d'un médicament princeps en Europe et ne tiendra pas compte des spécificités réglementaires des médicaments génériques, orphelins, à base de plante ou d'usage bien établi.

1. Définition du Médicament

L'Article L.5111-1 du Code de la Santé Publique (CSP) définit le médicament comme étant une « **substance ou composition** présentée comme possédant des **propriétés curatives ou préventives** à l'égard des **maladies humaines ou animales**, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un **diagnostic médical** ou de **restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques** en exerçant une **action pharmacologique, immunologique ou métabolique⁽¹⁾** ».

Nous pouvons souligner que l'article apporte deux nuances à la définition du médicament:

- Le médicament par **présentation**, défini par: « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales » ; en début d'article,
- Le médicament par **fonction**, défini par la suite de la phrase comme « toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'Homme [...] en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique »

Comme nous le verrons un peu plus loin, il s'agit d'une transposition de la définition du médicament présente à l'Article 1er de la Directive 2001/83/CE instituant un code communautaire du médicament à usage humain, modifiée par la Directive 2004/27/CE.

La dernière modification de cette définition date de 2007, avec notamment l'entrée en vigueur de l'Article 3 de la Loi n°2007-248 dans lequel il est ajouté un alinéa ainsi rédigé:

[...] Lorsque, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, un produit est susceptible de répondre à la fois à la définition du médicament prévue au premier alinéa et à celle d'autres catégories de produits régies par le droit communautaire ou national, il est, en cas de doute, considéré comme un médicament »⁽²⁾.

Classification

Nous pouvons classer les médicaments en deux catégories: les médicaments sur prescription médicale obligatoire (PMO) et les médicaments sur prescription médicale facultative (PMF).

a. *Médicaments soumis à prescription médicale*

Ce sont des médicaments délivrés par le pharmacien seulement sur présentation d'une prescription d'un médecin généraliste ou spécialiste.

Le conditionnement externe des médicaments PMO comporte obligatoirement la mention "uniquement sur ordonnance" et un espace blanc dont la bordure est de couleur verte ou rouge. Ils peuvent être pris en charge par la sécurité sociale et figurent sur différentes listes⁽³⁾:

- Liste I: L'inscription sur liste I concerne des substances, préparations, produits ou médicaments qui présentent pour la santé des risques directs ou indirects les plus élevés. On retrouve aussi dans cette liste, les médicaments nécessitant une surveillance médicale comme les contraceptifs par exemple.
- Liste II: L'inscription sur liste II concerne des substances, préparations, produits ou médicaments qui présentent pour la santé des risques directs ou indirects moins élevés que ceux de la liste I.
- Liste des stupéfiants: Les stupéfiants sont des substances qui peuvent provoquer chez l'utilisateur une dépendance physique ou psychique.

Lors de l'enregistrement du médicament, ce dernier peut être classé comme médicament soumis à prescription restreinte. Le Décret n° 2004-546 du 15 juin 2004 relatif aux « catégories de médicaments à prescription restreinte et à la vente de médicaments au public par certains établissements de santé » répartit les médicaments soumis à prescription restreinte en cinq catégories⁽⁴⁾:

- médicament réservé à l'usage hospitalier,
- médicament à prescription hospitalière,
- médicament à prescription initiale hospitalière,

- médicament à prescription réservée à certains médecins spécialistes,
- médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

La liste des médicaments à prescription restreinte est disponible sur le site Meddispar⁽⁵⁾, le site de référence des médicaments réglementés, proposé par l'Ordre national des pharmaciens.

b. Médicaments non soumis à prescription médicale

Certains médicaments dits de médication officinale peuvent être mis à disposition du public en « libre accès » dans les pharmacies d'officine. Ils sont disponibles pour le patient sans ordonnance et pour la plupart ne sont pas pris en charge par la sécurité sociale.

Ils sont la majorité du temps, proposés par le pharmacien en fonction des symptômes ressentis et décris par le patient.

Le « libre accès » comporte 3 catégories de médicaments:

- Médicaments allopathiques ;
- Médicaments à base de plantes ;
- Médicaments homéopathiques.

Le directeur général de l'ANSM fixe la liste de ces médicaments qui est publiée sur le site internet de l'agence⁽⁶⁾. Elle est régulièrement mise à jour selon les demandes faites par les industriels.

Il peut refuser d'inscrire, de suspendre ou de supprimer l'inscription d'un médicament sur la liste des médicaments de médication officinale pour tout motif de santé publique, tout en expliquant les raisons de cette décision.

Les médicaments, qu'ils soient à prescription médicale facultative ou à prescription médicale obligatoire répondent aux mêmes exigences de sécurité et de qualité.

2. Réglementation applicable au Médicament à usage humain en Europe

L'ensemble de la législation applicable aux médicaments dans l'UE est reprise dans la Réglementation des médicaments dans l'Union européenne (EudraLex). La base juridique concernant les médicaments à usage humain est présentée dans le volume 1⁽⁷⁾.

Les autres volumes comportent de multiples lignes directrices scientifiques soutenant ce cadre législatif et notamment le Volume 2 « Notice to applicants » que l'on décrira plus loin.

Tous ces textes sont consultables sur la page Internet EudraLex de la Commission européenne.

a. Les textes obligatoires : les Directives et Règlements

Les textes européens encadrant la Réglementation du médicament sont de deux natures: des Directives et des Règlements⁽⁸⁾.

- **Les Directives européennes** sont des décisions de droit communautaire visant à favoriser l'harmonisation des législations nationales des Etats membres de l'Union Européenne. Elles imposent aux Etats membres un résultat à atteindre tout en leur laissant le choix quant à la forme et aux moyens d'y parvenir (lois, décrets, principes généraux).

Elles nécessitent donc une transposition en droit national et chaque pays est libre d'élaborer ses propres mesures pour les atteindre.

- **Les Règlements européens**, eux, se caractérisent par leur portée générale. Ils sont obligatoires dans tous leurs éléments se distinguant ainsi des directives. Ils sont directement applicables dans tout état membre et ils s'insèrent donc dans le droit national des états membres de l'Union qui sont contraints de prendre toutes les mesures de droit interne que nécessite leur application.

La **Directive 65/65/CE** du 26 janvier 1965, qui fait suite au drame du Thalidomide⁽⁹⁾, est le point de départ de l'harmonisation communautaire dans le domaine du médicament en Europe.

Cette Directive définit pour la première fois le médicament et instaure un système d'autorisation préalable à toute commercialisation d'un nouveau médicament.

De nombreux textes ont été mis en place par la suite, mais ce n'est qu'en 2001 que la Commission Européenne propose de regrouper les différentes directives antérieures en un seul texte unique: **la Directive 2001/83/CEE⁽¹⁰⁾**, dans le but de rendre plus accessible la Réglementation du médicament.

La Directive 2001/83/CE est fondamentale pour l'Europe du médicament car elle institue un Code Communautaire relatif aux Médicaments à usage humain (CCM).

Cette directive rassemble toutes les dispositions et règles en vigueur pour médicaments à usage humain dans l'UE, concernant notamment les Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) et les essais cliniques, ainsi que la production, l'étiquetage, la classification, les conditions de vente et de distribution en gros et la publicité.

Ce socle initial a par la suite été considérablement renforcé par deux textes majeurs: la Directive 2004/27/CE du 31 mars 2004 modifiant la Directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain et le Règlement CE 726/2004 du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire.

L'adoption de ces derniers textes tient compte des évolutions récentes en matière scientifique afin d'établir une nouvelle définition des différentes catégories de médicaments. Ils ont pour objectif également de réviser les procédures de mise sur le marché de chaque catégorie de médicaments et apportent en outre de nouvelles missions aux instances nationales du médicament notamment en matière de transparence et d'encadrement sur la publicité et l'information du médicament⁽¹¹⁾.

b. Les textes non obligatoires : les Lignes directrices (ou guidelines)

Les lignes directrices se distinguent des Réglementations et des Directives par leur caractère non obligatoire: elles fournissent simplement une orientation.

Ce ne sont pas des textes « contraignants » à proprement parler mais elles constituent toutefois la manière la plus appropriée et efficiente d'appliquer une loi communautaire.

En effet, les Réglementations et Directives n'étant pas toujours très détaillées, les lignes directrices facilitent l'interprétation de la législation et son application uniforme dans l'ensemble de l'Union Européenne.

Elles fournissent des informations plus précises et des orientations concrètes à la fois aux demandeurs ou détenteurs d'autorisation de mise sur le marché, aux autorités compétentes et/ou aux autres parties intéressées.

Les lignes directrices sont établies par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) ou la Commission Européenne. La collaboration de l'Union Européenne avec d'autres parties du monde, par exemple, avec les États-Unis, le Japon, le Canada, la Suisse et d'autres pays du Conseil International d'Harmonisation (ICH) et avec l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), permet d'aboutir à la réalisation de lignes directrices harmonisées.

Les lignes directrices scientifiques sont élaborées en suivant une procédure fixe, généralement utilisée par tous les groupes de travail au sein du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA⁽¹²⁾:

- Document de réflexion sur la nouvelle ligne directrice
- Acceptation par le CHMP
- Nomination du rapporteur
- Projet de ligne directrice dans le groupe de travail
- Publication du projet pour consultation ouverte (Draft papers)
- Commentaires
- Finalisation de la ligne directrice dans le groupe de travail
- Adoption de la ligne directrice par le CHMP
- Mise en application de la ligne directrice

La ligne directrice est ensuite finalisée dans le groupe de travail et transmise au CHMP, qui doit adopter formellement la ligne directrice pour que celle-ci puisse être publiée sur le site de l'EMA⁽¹³⁾. La nouvelle ligne directrice prend généralement effet six mois après sa publication.

Le Volume 2 de l'Eudralex constitue l'Avis aux demandeurs ou « **Notice to applicants** » (NTA). Ce texte a été préparé par la Commission européenne, en consultation avec les autorités compétentes des États membres et l'EMA.

Cette « Notice » n'a pas de valeur juridique mais représente les obligations à remplir en ce qui concerne l'article 6 du Règlement CE 726/2004 et l'annexe I de la Directive 2001/83/CE modifiée. En cas de doute, il y a lieu de se référer aux Directives et Règlements européens appropriés.

L'avis aux demandeurs a été publié pour la première fois en 1986 et a été régulièrement mis à jour afin de s'adapter aux divers textes règlementant le médicament publiés au fil des années.

Après plusieurs révisions, le NTA est désormais organisé de la façon suivante:

- Volume 2A traitant des procédures d'autorisation de mise sur le marché,
- Volume 2B traitant de la présentation et du format du dossier de demande,
- Volume 2C traitant des lignes directrices réglementaires.

Les dernières mises à jour de tous les volumes mentionnés ci-dessus sont disponibles sur le site de l'unité pharmaceutique de la Commission européenne⁽¹⁴⁾.

3. Organismes compétents

Le système européen de réglementation des médicaments repose sur un réseau composé d'environ 50 autorités réglementaires issues des 31 pays de l'EEE (les 28 États membres de l'Union, ainsi que l'Islande, le Liechtenstein et la Norvège), de la Commission Européenne et de l'EMA. C'est ce réseau qui confère son caractère unique au système de réglementation de l'UE⁽¹⁵⁾.

a. Les Autorités Nationales : l'ANSM en France⁽¹⁶⁾

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a été créée par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé .

L'ANSM s'est substituée le 1^{er} mai 2012 à l'Agence française de sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (Afssaps) dont elle a repris les missions, droits et obligations. Elle a été dotée de responsabilités et de missions nouvelles, de pouvoirs et de moyens renforcés.

Rôle de l'Agence

Sa compétence s'applique aux **médicaments**, produits biologiques, **dispositifs médicaux**, produits cosmétiques et de tatouage, ainsi qu'à d'autres produits de santé tels que les biocides.

Ses deux missions centrales sont d'offrir un accès équitable à l'innovation pour tous les patients et de garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie, depuis les essais initiaux jusqu'à la surveillance après autorisation de mise sur le marché.

L'ANSM développe plusieurs activités en France et pour le compte de l'Union Européenne:

- l'évaluation scientifique et technique de la qualité, de l'efficacité et la sécurité d'emploi des médicaments et produits biologiques ;
- la surveillance continue des effets indésirables prévisibles ou inattendus des produits des produits de santé ;
- l'inspection des établissements exerçant des activités de fabrication ; d'importation, de distribution, de pharmacovigilance et qui mènent des essais cliniques ;

- le contrôle en laboratoires pour libérer des lots de vaccins et de médicaments dérivés du sang, le contrôle de produits présents sur le marché, prélevés lors d'inspections, saisis par les autorités judiciaires ou les douanes

Ces actions débouchent sur la prise de décisions de police sanitaire pour le compte de l'Etat français:

- autorisation de mise sur le marché (AMM), retrait ou suspension d'AMM
- autorisation d'essais cliniques
- autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative d'un médicament et ATU de cohorte
- recommandations temporaires d'utilisation de spécialités pharmaceutiques
- libération de lots de vaccins et de produits dérivés du sang
- retrait de produit ou de lots
- interdiction de dispositifs médicaux sur le marché français
- autorisation d'importation
- autorisation préalable ou interdiction de publicité ...

L'ANSM est responsable de l'évaluation scientifique et technique des médicaments et des produits biologiques. Elle veille à ce que chaque patient traité reçoive des produits dont la qualité pharmaceutique, le profil de sécurité d'emploi et l'efficacité sont démontrés et validés.

Le profil de sécurité des médicaments et des produits biologiques est évalué préalablement à leur mise sur le marché, dans le cadre d'essais cliniques soumis à l'autorisation de l'Agence et au travers de procédures nationales ou européennes d'autorisation de mise sur le marché (AMM). L'Agence délivre les AMM et contribue aux travaux européens pour les procédures dites centralisées ou de reconnaissance mutuelle.

Par la suite, une réévaluation constante et régulière, du rapport bénéfice /risque intervient par une surveillance constante des effets indésirables prévisibles ou inattendus via le dispositif de pharmacovigilance. Cette réévaluation peut conduire à des décisions de restriction d'indication, de suspension ou de retrait d'AMM.

Pour permettre l'accès aux produits les plus innovants avant leur mise sur le marché, pour le traitement de maladies rares ou graves, l'ANSM délivre des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) jusqu'à l'obtention de l'AMM. Des ATU de cohorte sont délivrées à la

demande d'un laboratoire pour un groupe de patients. Des ATU nominatives sont également délivrées à la demande de prescripteurs pour des malades précis.

L'Agence délivre également les autorisations d'ouverture des établissements pharmaceutiques pour les activités de distribution, d'importation, de fabrication et d'exploitation.

Enfin, l'ANSM développe l'information des patients, des professionnels de santé, des relais professionnels et sociétés savantes, de la presse... et assure sa diffusion à travers les outils adaptés. Elle assure la transparence des travaux des différentes instances.

Organisation

C'est un établissement public administratif placé sous la tutelle du ministère de la Santé, composé d'un effectif de 1000 agents se répartissant sur 3 sites en France (Saint Denis, Lyon et Montpellier)

L'organisation interne de l'ANSM, mise en place le 3 octobre 2012, a été ajustée en mai 2016 pour prendre en compte les évolutions législatives, réglementaires et renforcer les synergies entre certaines gammes de produits dans un contexte de réduction d'effectifs.

La Direction Générale est composée du directeur général, d'un directeur général adjoint de deux directeurs délégués qui assurent la responsabilité des 11 directions opérationnelles et des 4 directions ressources (Cf. Annexe 1).

Les 6 directions produits sont responsables de l'ensemble des missions et activités de l'agence spécifiques à un portefeuille de produits: instruction des "dossiers" toutes procédures confondues, délais d'instruction, pertinence des actions de l'agence pour le suivi du profil bénéfice/risque des produits, représentation nationale et européenne de l'Agence et information scientifique relative aux produits:

- 4 directions assurent le suivi des médicaments utilisés dans les différentes spécialités médicales (oncologie, cardiologie, psychiatrie, produits issus du corps humain, des thérapies innovantes, des vaccins...)
- 1 direction est en charge des dispositifs médicaux et cosmétiques
- 1 direction est chargée des médicaments génériques, homéopathiques, à base de plantes.

Les 5 directions métiers travaillent en interaction étroite avec les directions produits pour la gestion des dossiers. Elles couvrent les domaines des affaires juridiques et réglementaires, de l'évaluation, de la surveillance, de l'inspection et des contrôles.

Enfin 4 directions ressources apportent à l'ensemble de l'Agence les moyens humains, financiers et logistiques, les procédures, méthodes et outils nécessaires pour mener à bien ses différentes missions.

b. L'Agence Européenne : l'EMA⁽¹⁷⁾

L'Agence Européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA) a été instituée par le Règlement 2309/93/CE du Conseil du 22 juillet 1993, puis officiellement créée en 1995 lors de la mise en place des procédures d'AMM centralisée et de reconnaissance mutuelle.

L'EMA est une agence décentralisée de l'Union Européenne ne faisant pas partie de la Commission Européenne.

Le rôle de l'agence européenne

La mission principale de l'EMA est de favoriser l'excellence scientifique en matière d'évaluation et de surveillance des médicaments, dans l'intérêt de la santé publique et animale dans l'UE.

L'EMA est essentiellement chargée de l'évaluation scientifique des demandes européennes d'AMM pour les médicaments relevant de la procédure centralisée et joue un rôle d'arbitre dès lors que la reconnaissance mutuelle des AMM entre Etats membres n'est pas possible.

En outre, l'EMA contribue à l'innovation et la recherche dans le secteur pharmaceutique en fournissant à l'industrie pharmaceutique des avis scientifiques et une assistance au niveau du protocole pour la mise au point de nouveaux médicaments. L'agence publie également des directives sur les exigences en matière de tests **de qualité, de sécurité et d'efficacité**.

Par ailleurs, l'Agence surveille et supervise constamment la sécurité des médicaments qui ont été autorisés dans l'UE, afin de veiller à ce que leurs bénéfices soient supérieurs à leurs risques par le biais d'un **réseau de pharmacovigilance**.

En effet, L'EMA a un Comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC), qui fournit des recommandations sur la sécurité des médicaments à usage humain. Elle est également responsable de l'élaboration et du maintien de la base de données EudraVigilance, sur les rapports d'effets secondaires.

L'EMA contribue enfin aux activités internationales de l'Union Européenne par son travail avec la Pharmacopée Européenne, l'OMS, et les conférences trilatérales sur l'harmonisation des AMM au niveau mondial, réunissant l'Union Européenne, le Japon et les Etats Unis (ICH).

Organisation

L'EMA, basée depuis 1995 à Londres, finalise actuellement son déménagement à Amsterdam en raison de l'imminence de la finalisation du Brexit.

En effet, après le référendum de juin 2016 en Grande-Bretagne en faveur du Brexit, la capitale hollandaise avait été choisie face à Milan au tirage au sort, à l'issue d'un vote serré, en novembre 2017.

L'Agence est dirigée par un directeur exécutif, c'est une structure d'environ 500 personnes à plein temps (Cf. Annexe 2).

L'Agence est composée de 7 Comités scientifiques, composés de membres venus de toute l'Europe et des états de l'EEE-AELE (Islande, Liechtenstein et Norvège), certains incluant des représentants de patients et de médecins.

Ces comités sont chargés de l'évaluation scientifique des dossiers de demandes d'autorisation de mise sur le marché soumises par les laboratoires pharmaceutiques, ainsi que de fournir des avis sur les référés et autres questions ayant une incidence sur la santé publique, à la demande des États membres, la Commission européenne ou le Parlement européen.

Les 7 comités se classent de la façon suivante:

- Le Comité des médicaments à usage Humain (CHMP) : chargé de la préparation des avis sur les questions concernant les médicaments à usage humain
- Le Comité des médicaments à usage Vétérinaire (CVMP) : chargé de la préparation des avis sur les questions concernant les médicaments à usage vétérinaire

- Le Comité d'évaluation des risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) : chargé de l'évaluation et du suivi des questions de sécurité pour les médicaments à usage humain
- Le Comité des médicaments Orphelins (COMP) : chargé de l'examen des demandes en vue de la «désignation orpheline»
- Le Comité des médicaments à base de plante (HMPC) : chargé de la préparation des avis sur les questions concernant les médicaments à base de plantes
- Le Comité Pédiatrique (PDCO) : chargé d'évaluer le contenu des plans d'investigation pédiatrique et l'adoption d'avis sur ces derniers
- Et le Comité des Thérapies avancées (CAT) : chargé d'évaluer la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments de thérapies innovantes

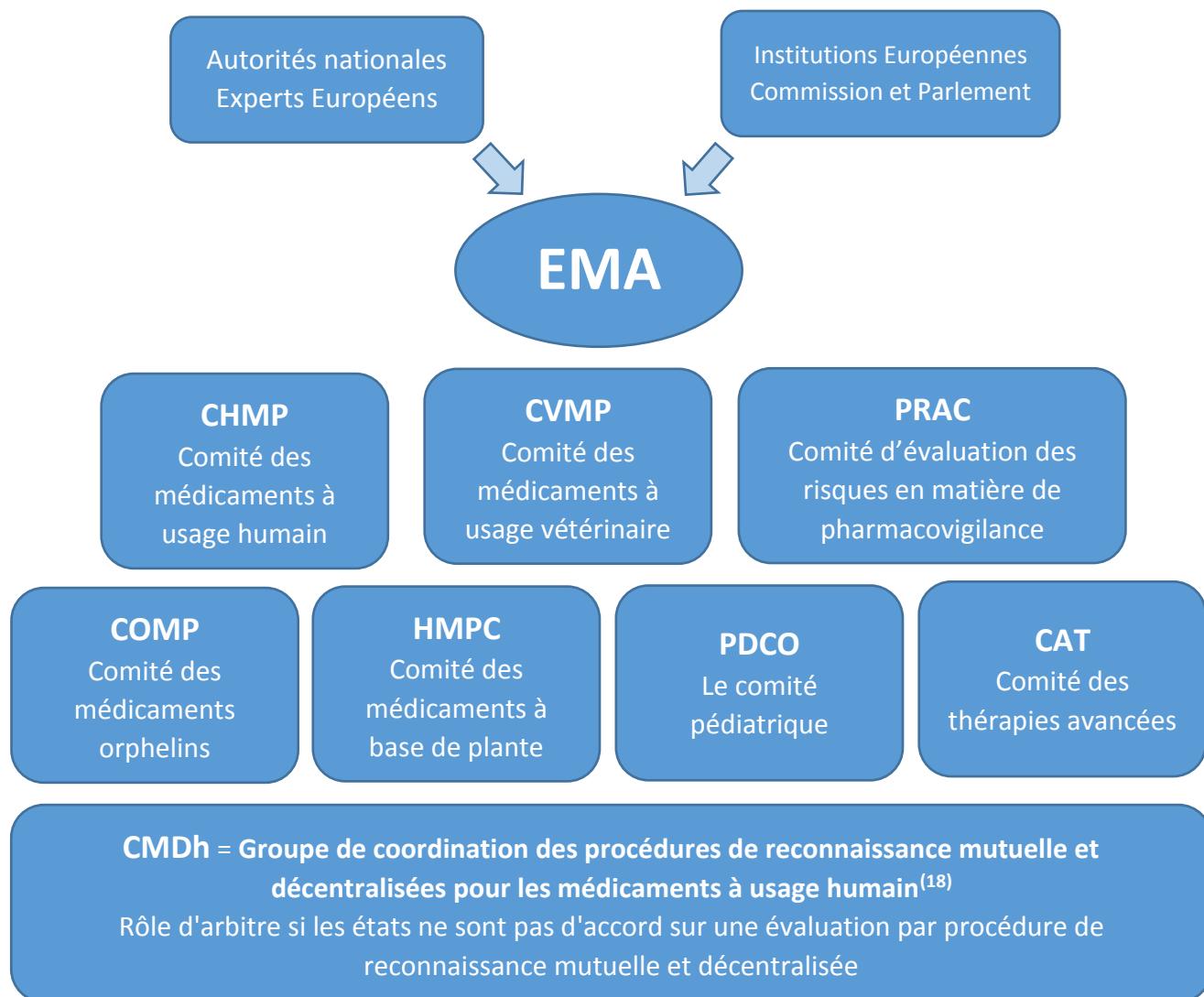


Figure 1: L'EMA et son environnement

4. Dossier d'enregistrement du Médicament: l'AMM

Lorsqu'un laboratoire pharmaceutique désire mettre en vente un médicament sur le marché d'un Etat membre, une AMM doit être délivrée par l'autorité compétente de cet Etat membre, conformément à la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

Ce dossier est rédigé par le chef de Projet Affaires Réglementaires dans un format standardisé appelé CTD (Common Technical Document).

Ce format CTD, instauré depuis 2004, est le fruit des recommandations d'harmonisation international de l'ICH (International Conference on Harmonisation). Il est obligatoire en Europe, au Japon et aux Etats-Unis.

a. La naissance du format CTD avec l'ICH

En 1990, les autorités d'enregistrement des Etats-Unis, du Japon et de l'Union Européenne et les associations représentant les industriels de ces trois régions se sont réunies à Bruxelles sur l'initiative de la Fédération Internationale des Industries du Médicament (EFPIA) et ont créé une conférence internationale appelée ICH⁽¹⁹⁾: International Conference on Harmonisation ou encore la Conférence Internationale sur l'Harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des médicaments à usage humain.

La Conférence Internationale pour l'Harmonisation a pour objectif de rassembler les acteurs principaux de l'enregistrement des médicaments, les autorités compétentes et les industries pharmaceutiques, afin de discuter des aspects scientifiques et techniques de cette étape primordiale dans la vie du produit.

Il a été décidé, lors de la première conférence du Comité de Pilotage, que les thèmes choisis pour l'harmonisation seraient divisés en trois catégories: **la sécurité, la qualité et l'efficacité** pour tenir compte des critères qui sont la base de l'approbation et de l'autorisation de nouveaux médicaments.

La mission de l'ICH est de parvenir à une plus grande harmonisation entre les pays pour faciliter l'enregistrement des médicaments et ainsi assurer la mise à disposition de médicaments sûrs, efficaces et de bonne qualité.

Les ICH se déclinent en 4 grandes lignes directrices (guidelines) reprenant les domaines suivants:

- Quality (directives Qualité),
- Safety (directives Sécurité),
- Efficacy (directives d'Efficacité) et
- Multidisciplinary (directives Multidisciplinaires) concernant des sujets divers, ne correspondant pas à l'une des trois précédentes thématiques.

Comme indiqué sur chacune des lignes directrices ICH, elles sont développées par un groupe d'expert appelé Expert Working Group (EWG). Ces lignes directrices sont soumises à délibération par les instances réglementaires.

Organisation de l'ICH⁽²⁰⁾

L'ICH est composé d'un Steering Committee composé de 12 membres représentant:

- les autorités réglementaires des trois régions: la Commission Européenne, la US Food and Drug Administration (FDA) et la Ministry of Health Labour and Welfare of Japan (MHW)
- les représentants de l'industrie pharmaceutique: l'European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA), la Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) et la Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA),
- de Coordonnateurs (un par partie constitutive),
- de Groupes de Travail d'Experts (un pour chaque sujet),
- un Groupe de Coopération Globale et
- un Secrétariat assuré par la Fédération Internationale des Industries du Médicament (FIIM).

Sont également présents des observateurs de l'OMS, de l'Espace Economique Européen et du Canada.

En Juin 2014, le Canada et la Suisse sont devenu membre de l'ICH, par l'intermédiaire des organismes de réglementation Health Canada et Swissmedic. Une plus grande participation des organismes de réglementation à travers le monde est toujours recommandée, le but étant de renforcer l'ICH comme plate-forme pour l'harmonisation réglementaire pharmaceutique mondiale, et qui réunirait de manière transparente toutes les autorités de réglementation et les intervenants clés de l'industrie.

b. Description du dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché

Suite à l'adoption de la guideline M4 créant le format CTD en 2000 par l'ICH⁽²¹⁾, l'implémentation de ce dossier dans les trois régions s'est déroulée entre 2003 et 2005.

Le CTD doit être utilisé pour tous les types de demandes d'AMM au sein de l'UE indépendamment de la procédure d'enregistrement choisie.

Ce dossier de demande d'autorisation rassemble les différentes données scientifiques issues des phases de Recherche et Développement afin de garantir que le médicament possède un profil de qualité, de sécurité et d'efficacité satisfaisant et qu'il peut être mis à disposition dans des conditions d'utilisations précises.

Le dossier d'AMM comporte plusieurs parties dont la structure est harmonisée au niveau international pour faciliter la compilation des données et leur évaluation par les autorités:

- La partie **Qualité** renseigne tous les aspects liés à la fabrication industrielle du médicament: principalement la production des matières premières, du produit fini, et les procédures de contrôle mises en place pour garantir une parfaite reproductibilité du procédé de fabrication.
- La partie **Sécurité** compile les études conduites lors du développement préclinique, c'est à dire les données de comportement *in vivo* dans l'organisme non humain du médicament: pharmacologie, toxicologie et pharmacocinétique principalement.
- La partie **Efficacité** correspond à l'ensemble des résultats des études cliniques, menées sur l'Homme sain et /ou malade, qui permettent de définir les conditions exactes de l'utilisation du médicament et d'établir le **rappport bénéfice / risque** qui doit être favorable en vue de son utilisation commerciale.

CTD Triangle

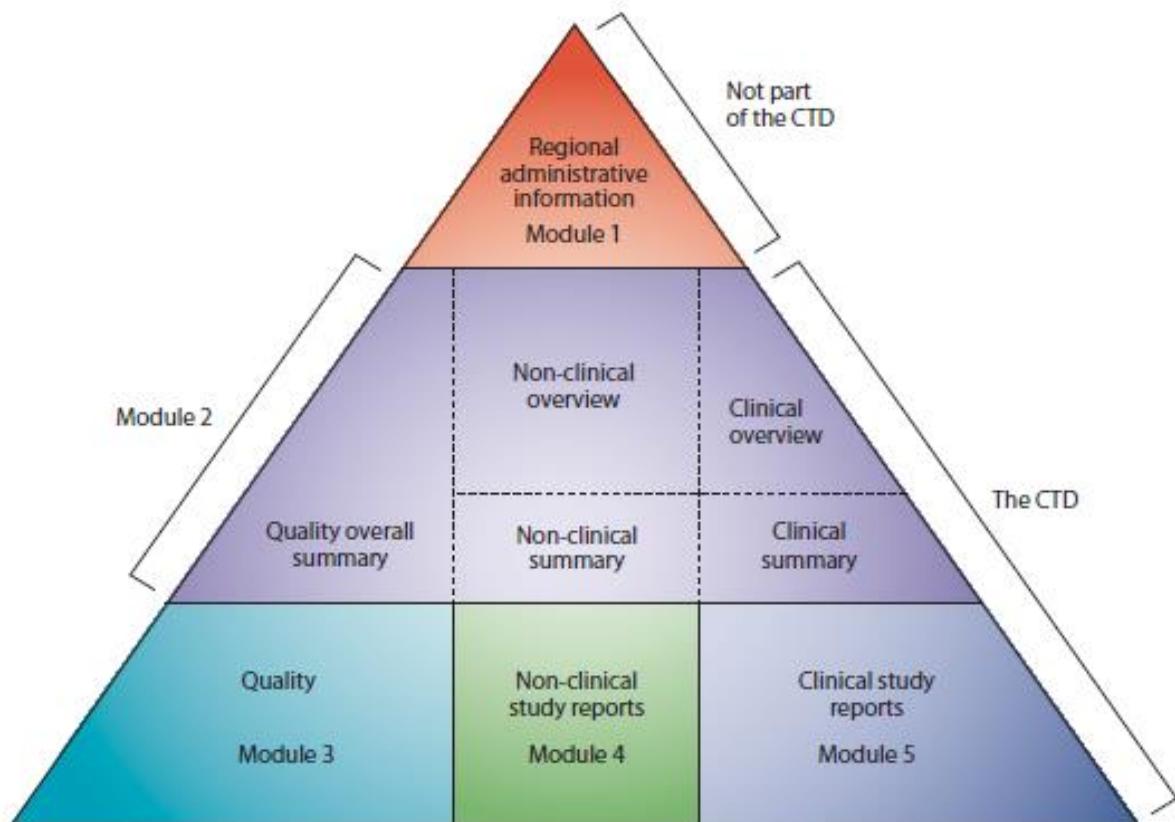


Figure 2: Structure du format CTD⁽²¹⁾

Ainsi, le format CTD est composé de cinq modules, souvent représentés en pyramide (Cf. Figure 2). Les différents modules de ce dossier se décomposent comme décrit ci-dessous:

- Module 1: Données administratives et propositions relatives à l'information sur le produit.
- Module 2: Résumé des données qualités, non cliniques et cliniques des Modules 3, 4 et 5.
- Module 3: Partie qualité du dossier
- Module 4: Informations non-cliniques
- Module 5: Informations cliniques

Le module 1 est spécifique à chaque pays tandis que les modules 2, 3, 4 et 5 sont communs à tous les pays reconnaissant ICH.

La présentation et la composition du CTD sont détaillées dans le guide « Notice to Applicants, Medicinal products for human use, Volume 2B »^(22, 23).

Le Module 1 : Informations administratives régionales

Le Module 1 contient la partie administrative et l'information relative à la prescription.

Ce module ne fait pas partie à proprement parler du CTD car il n'est pas standardisé: les documents requis sont spécifiques à chaque pays.

Il y a donc un travail préalable de vérification de la documentation à fournir en fonction du pays dans lequel le laboratoire désire commercialiser le médicament.

On peut y retrouver à titre d'exemple un formulaire de demande d'enregistrement, des informations sur le produit (RCP, notice, étiquetage etc.), des informations sur les experts (curriculum vitae, diplômes, qualifications etc.) ou encore de la documentation concernant le système de Pharmacovigilance et le Plan de Gestion des risques du demandeur.

Le Module 2 : Résumé des données

Le module 2 est commun à chaque région, il résume les données qualités, non cliniques et cliniques du médicament.

L'organisation du module est standardisée et harmonisée par les lignes directrices ICH M4Q (Qualité), M4S (Sécurité) et M4E (Efficacité).

Ainsi, le module 2 se décompose en 7 sections:

- Table des matières ;
- Introduction ;
- Quality Overall Summary (Résumé Global de la Qualité) ;
- Nonclinical Overview (Aperçu non-clinique) ;
- Clinical Overview (Aperçu clinique) ;
- Nonclinical Written and Tabulated Summaries (Résumés des études non-cliniques, présenté sous forme de tableau et rédigé) ;
- Clinical Summary (Résumé des études cliniques).

Le Module 3 : Qualité

Le Module 3 rassemble toutes les données relatives à la qualité du produit. Ce module, commun à toutes les régions, est standardisé par la ligne directrice ICH M4Q.

Ce module se divise en deux sections:

- 3.2.S : les informations relatives à la substance active ;
- 3.2.P : les informations relatives au produit fini.

Elles sont organisées de façon très semblable et reprenant schématiquement les informations suivantes :

Section 3.2.S relative à la substance active	Section 3.2.P relative au produit fini
<p>- Informations Générales : nomenclature, structure, propriétés générales</p> <p>/</p>	<p>- Description et composition du produit fini</p> <p>- Développement pharmaceutique : justification du choix des constituants du produit fini, de la formulation et du procédé de fabrication, du conditionnement, des attributs de la qualité microbiologique et de la compatibilité</p>
<p>- Fabrication : nom du fabricant, procédé de fabrication et contrôles en cours, contrôles des matières premières, des étapes critiques et des produits intermédiaires, validation du procédé de fabrication et développement pharmaceutique</p>	<p>- Fabrication : nom du ou des fabricant(s), composition, procédé de fabrication et contrôles en cours, contrôles des étapes critiques et validation du procédé</p>
<p>- Caractérisation : élucidation de la structure et des impuretés</p>	<p>/</p>
<p>- Contrôle de la substance active : spécifications utilisées pour le contrôle de routine et leur justification, méthodes analytiques et leur validation, résultats des contrôles réalisés sur les différents lots</p>	<p>- Contrôle des excipients : spécifications et leur justification, méthodes analytiques et leur validation</p> <p>- Contrôle du produit fini : spécifications et leur justification, méthodes analytiques et leur validation, résultats des analyses des différents lots et caractérisation des impuretés</p>

- Substances de références	- Substances de référence
- Conditionnement de la substance active	- Conditionnement du produit fini
- Stabilité : types d'études réalisées, protocoles utilisés, description et validation des méthodes analytiques utilisées, résultats des études et conclusions concernant la stabilité, protocole de stabilité post autorisation engagement de stabilité	- Stabilité : types d'études réalisées, protocoles utilisées, résultats des études et conclusions concernant la stabilité, protocole de stabilité post autorisation engagement de stabilité

Tableau 1: Arborescence du Module 3 du CTD

Le Module 4 : Études non cliniques

Le Module 4 présente toutes les données relatives aux études non cliniques, sous la forme de rapports reprenant les informations recueillies lors de l'utilisation du médicament chez l'animal.

Ce module, commun à toutes les régions, est standardisé par la ligne directrice ICH M4S.

Le Module 5 : Études cliniques

Le Module 5 rassemble lui tous les rapports des études cliniques effectuées sur l'Homme.

Ce module, commun à toutes les régions, est standardisé par la ligne directrice ICH M4E.

Annexes

La Directive 2000/83/CE consolidée précise les annexes de l'AMM à intégrer à l'ensemble du dossier:

- Annexe I: le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Il est composé de douze parties et permet d'avoir un « résumé » des indications, conditions d'utilisation, forme galénique, propriétés du médicament, contre-indications, effets indésirables... ;
- Annexe IIA: Noms et adresses des fabricants de la substance active d'origine biologique (si applicable) et du fabricant responsable de la libération des lots;
- Annexe IIB: Conditions relatives à l'AMM;
- Annexe IIIA: Etiquetage;
- Annexe IIIB: Notice d'utilisation, qui aura été soumise au préalable à un test de lisibilité afin de démontrer qu'elle est compréhensible par les patients.

eCTD⁽²⁴⁾

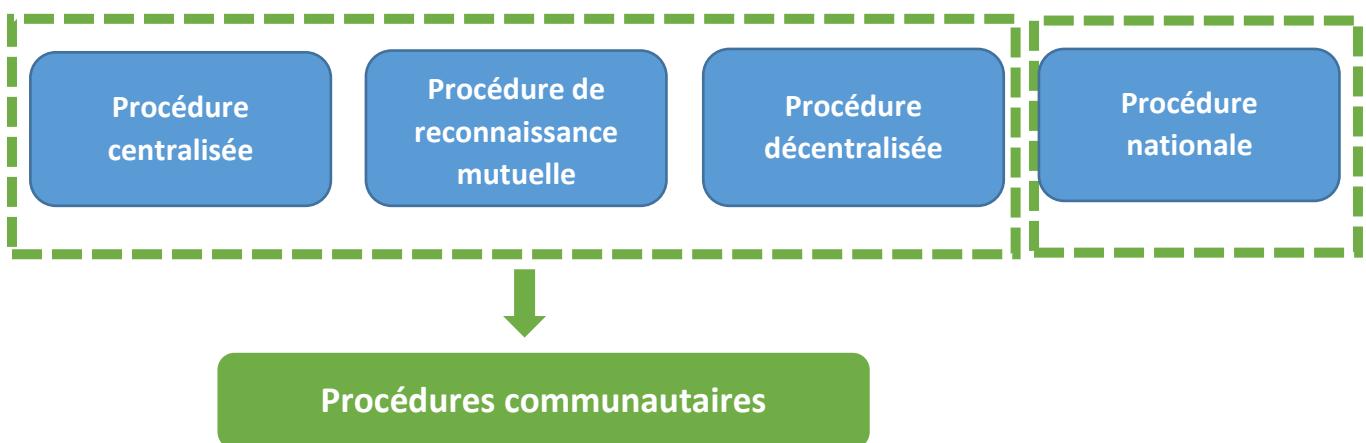
La version électronique du CTD, l'eCTD est implanté dans les trois régions depuis 2004.

Ce format présente de nombreux avantages de par sa navigation facile dans le document, à l'aide de références croisées entre les différentes parties et une économie de papier conséquente: l'eCTD tient sur un simple support CD.

Les soumissions au format eCTD étaient déjà obligatoires depuis 2010 pour la procédure centralisée en Europe mais depuis le 1^{er} janvier 2019 tous les nouveaux dossiers introduits, quelle que soit la procédure d'enregistrement choisie, doivent respecter le format eCTD.

5. Les procédures d'enregistrement d'un Médicament en Europe⁽²⁵⁾

En Europe, grâce aux efforts d'harmonisation, des procédures d'enregistrement communautaires ont été mises en place en plus des procédures nationales. Il existe donc 4 catégories de procédures possibles pour une demande d'autorisation d'enregistrement d'un médicament⁽²⁶⁾.



a. Procédure Nationale

La procédure nationale est utilisée pour un nombre très limité de médicament: elle ne s'applique qu'à des demandes de mise sur le marché de médicament limitées au territoire national ou pour la maintenance des AMM historiquement délivrées au niveau national.

A travers cette procédure, l'octroi de l'AMM est sous la responsabilité des autorités compétentes des États membres. En France, ce dossier d'AMM est déposé auprès de l'ANSM afin qu'il soit évalué par les différentes unités d'évaluation, selon la/les molécule(s) concernée(s).

Le Directeur général de l'ANSM se prononce dans un délai de 210 jours à compter de la date de présentation du dossier complet. A titre exceptionnel, ce délai peut être prolongé une fois de 90 jours. Lorsque des informations complémentaires sont requises les délais d'évaluation sont suspendus jusqu'à ce qu'elles aient été fournies.

Il est important de souligner qu'une demande nationale ne peut être faite dans différents pays d'Europe simultanément. Pour acquérir une AMM dans plusieurs pays d'Europe il est nécessaire de faire la demande à travers une des procédures communautaires.

b. Procédure Centralisée

Cette procédure a été créée par le Règlement 2309/93 puis modifiée par le Règlement 726/2004. Lors de la procédure centralisée le laboratoire dépose son dossier auprès de l'EMA. Une fois l'autorisation accordée elle est valable directement pour tous les pays membres de l'Union Européenne.

Afin de pouvoir utiliser cette procédure, le médicament ne doit pas être déjà enregistré dans un pays en Europe.

L'article 3 du Règlement 726/2004 distingue un champ d'application obligatoire de cette procédure et un champ d'application facultatif.

Le champ obligatoire:

- Médicament dérivé des biotechnologies,
- Médicament innovant à usage vétérinaire,
- Médicament à usage humain contenant une nouvelle substance active et destiné au traitement du VIH, des maladies virales, des cancers, des maladies neurodégénératives, du diabète et des maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires,
- Médicament désigné comme médicament orphelin.

Le champ optionnel:

- Tous les autres médicaments contenant une nouvelle substance active
- Médicament correspondant à une innovation thérapeutique, scientifique ou technique
- Médicament présentant un intérêt pour les patients ou pour la santé animale au niveau communautaire

Si le médicament n'appartient à aucune de ces deux catégories, la procédure centralisée ne peut être utilisée.

La procédure centralisée dure 210 jours au maximum. Elle est constituée de deux phases d'évaluation séparées par une période de *clock-stop* de trois à six mois (Cf. Annexe 3).

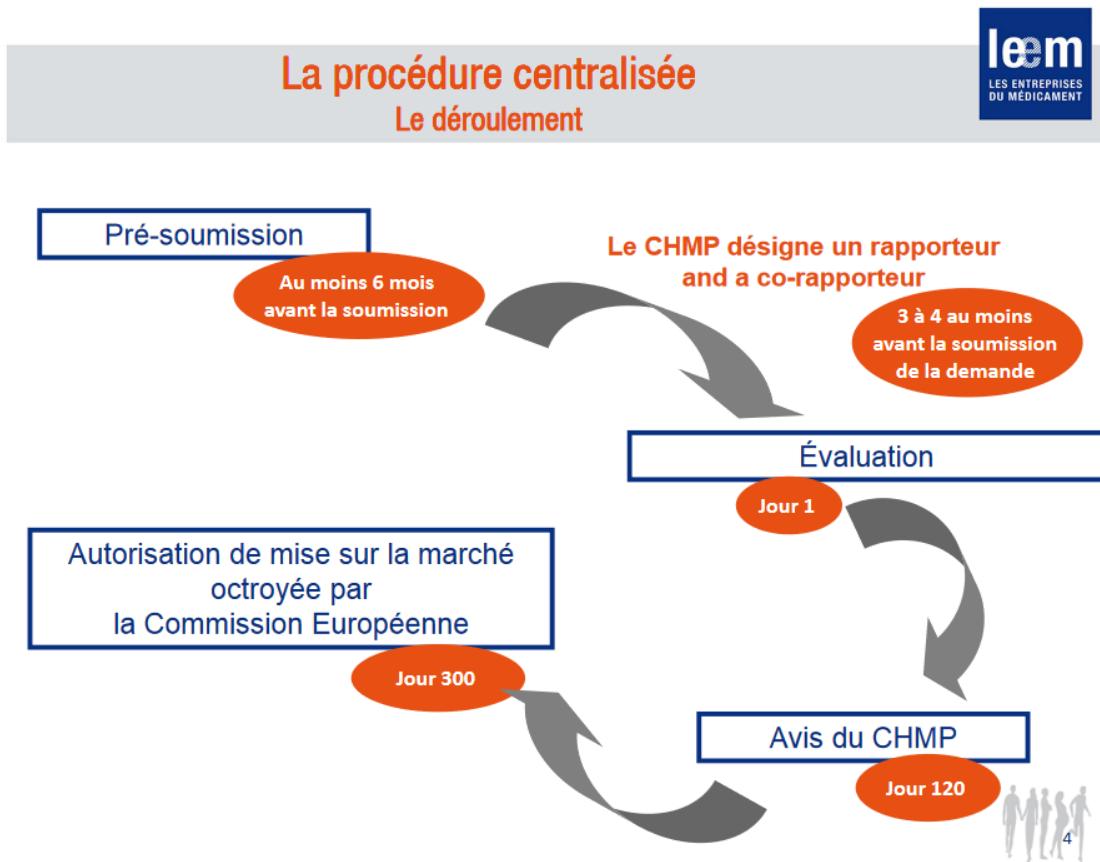


Figure 3: Déroulement de la Procédure Centralisée ⁽²⁷⁾

Dans un premier temps, un Rapporteur et un Co-Rapporteur du dossier sont choisis parmi les Etats membres, ils seront en charge d'effectuer l'évaluation scientifique du dossier.

Les Rapporteurs et Co-Rapporteurs se proposent pour chaque dossier, principalement selon le champ de compétence de leur Agence nationale.

Au moins 6 mois avant la soumission, une **période de Pré-soumission** permet au laboratoire de demander des avis scientifiques aux experts de l'EMA afin d'être guidés dans leur développement ainsi que de s'assurer que leur molécule soit éligible à la procédure. Pour cela, le laboratoire écrit une lettre d'intention de Procédure Centralisée.

A l'obtention d'un avis favorable à cette lettre, le dossier complet est soumis et la **première phase d'évaluation** de 120 jours peut commencer.

Lors de cette période, le Rapporteur et le Co rapporteur rédigent des rapports d'évaluation qui sont soumis à des commentaires des membres du CHMP.

A la fin de cette phase, les membres du CHMP réalisent une première évaluation et émettent une liste de questions.

Dès lors, la procédure rentre en **phase de *clock-stop*** pour une durée de trois mois, permettant ainsi au laboratoire de répondre aux questions des membres du CHMP. Sur justification, cette phase peut être étendue à six mois.

La deuxième phase d'évaluation commence à l'issue de la phase de *clock-stop*. Elle dure au maximum 90 jours. Comme pour la première phase d'évaluation, celle-ci est ponctuée de rapports d'évaluation et de commentaires du CHMP.

Un premier vote du CHMP est réalisé à J-180, si l'avis est négatif un deuxième vote sera effectué à J-210. A l'issue de ce dernier, un rapport Européen public d'évaluation du médicament ou *European Public Assessment Report* (EPAR) est publié avec les motifs ayant justifié l'octroi ou le refus de l'AMM.

c. Procédure de reconnaissance mutuelle (MRP) ⁽²⁸⁾

Dans la procédure de reconnaissance mutuelle, le laboratoire dépose son dossier auprès de l'autorité nationale compétente de l'un des Etats membres. Une fois l'autorisation initiale accordée dans cet Etat membre, elle peut être étendue aux autres Etats membres.

L'Article 28.2 de la Directive 2001/83/CE modifiée spécifie le champ d'application de cette procédure: la MRP doit être utilisée pour l'extension d'une AMM déjà octroyée par un Etat membre de l'UE à un ou plusieurs Etats membres concernés.

La MRP est donc obligatoire lorsque le laboratoire veut étendre la commercialisation de son médicament disposant déjà d'une AMM au sein de l'UE.

On appelle Etat Membre de Référence (RMS) le pays dans lequel le médicament a déjà obtenu une AMM et Etats Membres Concernés (CMS) les autres pays candidats à l'extension de cette AMM.

La MRP se décompose en plusieurs étapes:

- La phase Nationale: la demande doit d'abord être soumise dans l'État membre choisi comme RMS. Cette phase est identique à une procédure nationale et se déroule en 210 jours,
- Une fois l'octroi de l'AMM nationale, le RMS doit préparer un rapport d'évaluation dans les 90 jours,
- La phase Européenne: les CMS doivent donner leurs commentaires sur ce rapport dans les 90 jours :
 - S'ils sont d'accords, l'AMM est accordée dans les 30 jours qui suivent, en revanche s'il persiste un désaccord, le dossier est porté devant le CMDh comme décrit en Figure 1,
 - Si un consensus n'est toujours pas trouvé au niveau du CMDh, la décision finale revient alors au CHMP de l'EMA.

d. Procédure décentralisée (DCP)

Lors de la procédure décentralisée, le laboratoire dépose son dossier simultanément auprès des autorités de tous les Etats membres. Un Etat membre de référence est choisi pour évaluer cette demande d'autorisation. Si l'autorisation est accordée, elle l'est dans tous les autres Etats membres en même temps.

Le champ d'application de la DCP est défini dans l'Article 28.3 de la Directive 2001/83/CE modifiée.

Le principe de cette procédure est le même que celui de la procédure de reconnaissance mutuelle (MRP), dont les deux différences principales sont que d'une part aucune AMM ne doit avoir été accordée avant dans l'UE pour le médicament en question et d'autre part le dossier est soumis simultanément dans tous les états membres (RMS + CMS), avec évaluation nationale par le RMS. La phase européenne est quant à elle identique à celle de la MRP.

En conclusion, 4 procédures coexistent en Europe et sont mises à disposition des laboratoires pharmaceutiques pour la demande de commercialisation de leur médicament:

- La procédure centralisée (CP), qui permet d'obtenir une seule AMM valable dans tous les Etats membres de l'Union européenne ;
- La procédure de reconnaissance mutuelle (MRP) qui permet d'obtenir une AMM identique dans plusieurs Etats Membres à partir d'une première AMM obtenue dans un Etat Membre de référence ;
- La procédure décentralisée (DCP) qui permet d'obtenir une AMM simultanément dans plusieurs EM choisis par le demandeur, lorsqu'aucune autorisation n'a été délivrée dans l'Union européenne ou dans un Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen ;
- La procédure nationale qui permet d'obtenir une AMM dans un seul Etat Membre.

De nos jours, les procédures communautaires qui permettent l'enregistrement d'un médicament simultanément dans plusieurs pays et dans les meilleurs délais sont les plus utilisées.

Type de procédure	Périmètre de la demande	Champ d'application	Dépôt	Evaluation du dossier	Délai d'approbation théorique	Décision
Procédure centralisée (CP)	Demande européenne (28 pays)	Obligatoire pour une liste de médicaments *	Dossier déposé auprès de l'EMA	1 pays rapporteur 1 pays co-rapporteur Evaluation scientifique unique par le CHMP	Avis en 150 à 210 jours	Décision de la Commission Européenne AMM Unique
Procédure de Reconnaissance mutuelle (MRP)	Plusieurs Etats membres	Tous les médicaments excepté ceux pour lesquels la CP est obligatoire	Dossier déposé dans l'Etat membre de référence	Reconnaissance de l'évaluation d'un État membre de référence par les autres États membres concernés Le CHMP intervient s'il y a des divergences	<u>Phase nationale :</u> évaluation nationale (210 jours, variable selon les pays) + rapport d'évaluation dans les 90 jours <u>Phase européenne :</u> Commentaires sur le rapport 90 jours + AMM accordée en 30 jours (si pas de divergences)	Décision des Etats membres
Procédure décentralisée (DCP)	Plusieurs Etats membres	Tous les médicaments excepté ceux pour lesquels la CP est obligatoire	Dossier déposé dans plusieurs Etats membres simultanément	Un Etat membre de référence et des Etats membres concernés Le CHMP intervient s'il y a des divergences	<u>Phase nationale :</u> Evaluation nationale et rapport d'évaluation dans les 120 jours <u>Phase européenne :</u> idem MRP	Décision des Etats membres

Tableau 2: Tableau comparatif des procédures communautaires européennes

* Médicaments à usage humain issus des biotechnologies, les biosimilaires ou des thérapies innovantes, les médicaments orphelins, les médicaments qui contiennent une substance active nouvelle pour les traitements du VIH, des maladies virales, des cancers, des maladies neurodégénératives, du diabète et des maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires

Quelle que soit la procédure d'enregistrement utilisée, une fois accordée l'AMM est valable 5 ans et peut être renouvelée sur la base d'une évaluation du rapport bénéfice/risque. Une fois renouvelée, elle est valable pour une durée illimitée.

Toutefois, selon l'Article R.5121-47 du CSP, l'AMM peut être suspendue ou retirée à tout moment par les autorités compétentes si:

- Les conditions d'octroi de l'AMM ne sont plus respectées (rapport bénéfice/risque du médicament non favorable, pas d'effet thérapeutique, composition déclarée différente de la composition réelle) ;
- la spécialité pharmaceutique est nocive dans les conditions normales d'emploi,
- les renseignements fournis lors de l'enregistrement sont erronés,
- les conditions prévues lors de la demande de mise sur le marché ne sont pas ou plus remplies,
- l'étiquetage ou la notice du médicament ne sont pas conformes aux prescriptions générales ou spécifiques prévues.

L'enregistrement d'un médicament se faisant plus souvent à travers une procédure communautaire, le retrait ou la suspension des AMM prend une dimension européenne.

Les **Articles 107 et 31** de la Directive 2001/83/CE prévoient différentes procédures d'arbitrage pouvant avoir lieu selon si la suspension doit intervenir en urgence (Article 107) ou si une réévaluation par le CHMP du rapport bénéfice/risque est demandée (Article 31).

6. Activités post-enregistrement

Même si ce travail ne se limite qu'à l'enregistrement du médicament, il semble important de mentionner les deux activités principales qui incombent aux détenteurs d'une AMM pendant toute la vie de leur médicament.

a. *Modifications du dossier d'AMM : les variations*

Après sa soumission auprès des autorités de santé et la validation de l'enregistrement, le dossier d'AMM doit être tenu à jour afin que les données décrites dans le dossier soient les plus exactes et cela tout au long de la vie du produit.

Toute modification des termes d'une AMM est appelée « variation ». On entend par modification des termes d'une AMM: une modification apportée aux éléments tels qu'ils se présentaient au moment de la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché ou à la suite des modifications déjà approuvées.

Le Règlement CE 712/2012 modifiant le Règlement CE 1234/2008 relatif à ces modifications identifie différentes catégories de variations:

- Modification mineure de type IA : toute modification dont les répercussions sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament concerné sont minimales ou nulles,
- Modification mineure de type IB : toute modification qui ne constitue ni une modification mineure de type IA ni une modification majeure de type II ni une extension,
- Modification majeure de type II : toute modification qui n'est pas une extension d'une AMM telle que définie à l'annexe I du règlement, et qui est susceptible d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament concerné,
- Les extensions d'AMM : toute modification qui figure à l'annexe I du Règlement et qui remplit les conditions qui y sont exposées,
- Les mesures de restriction urgente pour des raisons de sécurité : toute modification provisoire des termes d'une AMM rendue nécessaire par l'existence de nouvelles données sur la sécurité d'utilisation du médicament.

b. La Pharmacovigilance⁽³⁰⁾

Une fois commercialisé, le médicament reste sous surveillance et le rapport bénéfices/risques du produit est évalué en permanence pour prendre la mesure des effets indésirables connus ou nouvellement identifiés.

La pharmacovigilance consiste à recueillir des informations utiles à la surveillance des médicaments, y compris des informations sur les effets indésirables présumés, en cas d'utilisation d'un médicament, que cette utilisation soit conforme aux termes de son autorisation de mise sur le marché mais aussi lors de toute autre utilisation: surdosage, mésusage, abus de médicaments, erreurs médicamenteuses.

En France la pharmacovigilance est dirigée d'une part au niveau national par l'ANSM, et d'autre part au niveau régional par un réseau de 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV).

Les professionnels de santé, les patients et les entreprises du médicament font partie intégrante de ce système de pharmacovigilance puisqu'ils participent activement à la déclaration des effets indésirables.

Depuis 2012, grâce à la création d'un comité spécifique au sein de l'EMA (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee ou PRAC) la pharmacovigilance se veut de plus en plus organisée au niveau européen. Le PRAC donne des avis sur la sécurité de tous les médicaments ayant une AMM européenne, mais aussi de tout médicament commercialisé dans plus d'un pays de l'Union européenne.

Ainsi, et grâce au système de pharmacovigilance, en cas de risque pour la santé un médicament peut se voir appliquer par l'autorité compétente une restriction, une modification des indications et ou allant même jusqu'au retrait du marché selon le risque identifié.

II. ENREGISTREMENT D'UN DISPOSITIF MEDICAL EN EUROPE

Il faut noter que cette thèse se limitera à l'enregistrement d'un Dispositif Médical en Europe et ne tiendra pas compte des spécificités réglementaires des Dispositifs Médicaux de Diagnostic In Vitro (DMIV) et Dispositif Médicaux Implantables Actifs (DMIA) régies par des Directives différentes.

1. Définition d'un Dispositif Médical

L'Article L.5211-1 du CSP⁽³¹⁾ définit le Dispositif Médical comme suit « tout **instrument, appareil, équipement, matière, produit**, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris **les accessoires et logiciels** nécessaires au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être **utilisé chez l'homme à des fins médicales** et dont l'action principale **voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme**, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens.

Constitue également un Dispositif Médical le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostiques ou thérapeutiques.

Les dispositifs médicaux qui sont conçus pour être implantés en totalité ou en partie dans le corps humain ou placés dans un orifice naturel, et qui dépendent pour leur bon fonctionnement d'une source d'énergie électrique ou de toute source d'énergie autre que celle qui est générée directement par le corps humain ou la pesanteur, sont dénommés Dispositifs Médicaux Implantables Actifs. »

Il s'agit de la transposition en droit français de la définition du Dispositif Médical (DM) de l'Article 1 de la **Directive 93/42/CEE** amendée, relative aux DM.

Cette définition a évolué récemment avec le nouveau Règlement relatif aux DM : le **Règlement CE 2017/745⁽³²⁾**.

Ce dernier définit le DM comme étant « tout instrument, appareil, équipement, logiciel, implant, réactif, matière ou autre article, destiné par le fabricant à être utilisé, seul ou en association, chez l'homme pour l'une ou plusieurs des fins médicales précises suivantes:

- diagnostic, prévention, contrôle, prédition, pronostic, traitement ou atténuation d'une maladie;
- diagnostic, contrôle, traitement, atténuation d'une blessure ou d'un handicap ou compensation de ceux-ci;
- investigation, remplacement ou modification d'une structure ou fonction anatomique ou d'un processus ou état physiologique ou pathologique;
- communication d'informations au moyen d'un examen in vitro d'échantillons provenant du corps humain, y compris les dons d'organes, de sang et de tissus,

et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens.»

Ce nouveau Règlement n'apporte pas de modification profonde de la définition du DM, cependant cette dernière a été élargie par rapport aux Directives antérieures et la notion de finalité médicale devient plus explicite.

Le champ d'application du Règlement a été précisé et couvre, outre les DM, leurs accessoires et des produits sans finalité médicale, notamment à finalité esthétique, listés à l'annexe XVI du Règlement.

Classification

Selon l'Article R5211-7 du CSP, les DM sont répartis en quatre classes: I, IIa, IIb et III⁽³³⁾ par niveau de risque croissant.

Ce classement est fonction du risque potentiel pour la santé du patient, le personnel soignant ou toute autre personne intervenant lors de l'utilisation du produit.

La détermination de la classe d'un DM est d'autant plus importante que celle-ci conditionne les méthodes d'évaluation de la conformité qui pourront être choisies pour ce produit ainsi que la documentation technique requise.



Figure 4: Les quatre classes de DM

On distingue ainsi:

- Classe I de faible risque, mais qui peut être l'objet de données de vigilance conduisant à des mesures correctives (exemple des lits médicaux)
- Classe IIa, notamment pour le contact avec les plaies ou les fonctions diagnostiques
- Classe IIb, notamment pour les dispositifs radiogènes (imagerie ou radiothérapie) ou encore des implants passifs (orthopédie traumatologique, ophtalmologie)
- Classe III correspondant au plus haut niveau de risque en particulier des DM en interaction avec le système cardio-circulatoire central ou le système nerveux central.

Ce classement prend en compte plusieurs critères:

- Le mode d'action sur le patient: le dispositif est-il invasif ou non, et s'il l'est, quel est le degré d'invasion
- La durée d'utilisation, et plus précisément la durée pendant laquelle le dispositif est en contact en continu avec le patient :
 - temporaire (moins de 60 minutes),
 - à court terme (30 jours au maximum) ou
 - à long terme (plus de 30 jours)
- Le site d'application: la partie du corps qui entre en contact avec le DM

- la possibilité ou non de réutilisation
- la visée thérapeutique ou diagnostique

Il est de la responsabilité du fabricant d'identifier la classe de son DM. Pour cela, jusqu'à présent, le fabricant s'appuyait sur les règles définies par l'Annexe IX de la Directive 93/42/CEE. Désormais, ces règles sont énoncées dans l'Annexe VIII du nouveau Règlement CE 2017/745.

Avec ce nouveau texte, la classification du DM est devenue plus sévère, en effet le nombre de règles et de critères de classification a été étendu: les 22 règles et 80 critères du nouveau Règlement se substituent aux 18 règles et 56 critères de la Directive⁽³⁴⁾.

Ces ajouts sont essentiellement des précisions et il n'y a pas de changement majeur dans la classification des DM. Malgré tout, il incombe au fabricant de déterminer, lors des mises à jour des dossiers de marquage CE, si la classe de leur DM a évolué.

Enfin le fabricant peut également se référer à des textes non opposables. Dans le cas de la qualification de leur DM le Guide MEDDEV 2.4/1 Guidance document - Classification of Medical Devices⁽³⁵⁾, guide élaboré par la Commission Européenne, est une source d'informations et de conseils supplémentaires.

Il faut noter que si un DM répond à plusieurs règles de classification il sera alors classé selon la règle la plus stricte et la classe la plus élevée.

2. Réglementation applicable au Dispositif Médical en Europe

Plusieurs sites Internet regroupent des documents utiles aux fabricants de DM pour connaître et comprendre la réglementation applicable.

Le site de la Commission Européenne est l'une des principales sources, elle publie des Directives, des Règlements et des documents permettant la bonne mise en œuvre des exigences réglementaires⁽³⁶⁾.

Il présente d'une part la réglementation applicable aux DM avec les versions consolidées des principales Directives Européennes relatives aux différents DM ainsi que les nouveaux Règlements en cours de mise en place et d'autre part, des documents à caractère non obligatoire d'aide à l'interprétation et à la mise en œuvre de la réglementation, sous forme de guides.

a. Les textes obligatoires : les Directives et Règlements

La Réglementation Européenne applicable au DM existante, mise en place assez récemment puisque la première Directive datait des années 1990, a été élaborée sur le principe de la « Nouvelle Approche »⁽³⁷⁾.

La « Nouvelle Approche » se matérialise en une série de Directives concernant diverses classes de produits, tels que les jouets, les machines, les appareils électroniques, électriques et à gaz, **les dispositifs médicaux...**

Elle a pour but d'harmoniser la réglementation des biens et des marchandises, afin d'assurer leur libre circulation sur le marché intérieur européen tout en garantissant la sécurité des consommateurs et utilisateurs de ces produits à travers le respect d'exigences essentielles de sécurité et de performance.

Ces directives permettant d'harmoniser la législation des Etats membres, doivent néanmoins être transposées dans le droit national de chaque pays.

Ce concept s'est concrétisé par de nombreux textes régissant le cadre juridique des DM dont les 3 directives principales sont:

- la **Directive 90/385/CEE** du Conseil du 20 Juin 1990 concernant le rapprochement des législations des Etats membres relatives aux Dispositifs Médicaux Implantables Actifs (DMIA) ;
- la **Directive 93/42/CEE** du Conseil du 14 Juin 1993 relative aux Dispositifs Médicaux (DM) ;
- la **Directive 98/79/CE** du Parlement Européen et du Conseil du 27 Octobre 1998 relative aux Dispositifs Médicaux de Diagnostic In Vitro (DMIV).

La Directive 93/42/CEE relative aux Dispositifs Médicaux⁽³⁸⁾ s'applique aux DM et à leurs accessoires. Sont exclus du champ de cette directive: les DMIV et les DMIA. En effet, en Europe ces types de dispositifs médicaux ont leurs propres Directives et ne seront pas développées dans ce travail.

Cette directive comporte notamment:

- Des définitions utiles (accessoire, données cliniques, fabricant, ...)
- La liste des exigences essentielles pour les dispositifs médicaux
- La mise en avant des normes harmonisées à la 93/42/CEE comme moyen de réponse aux exigences
- Les règles de classification des DM
- Les différentes procédures de marquage CE
- Le rôle et la nature des organismes notifiés et des évaluations cliniques

Le secteur du DM est en pleine mutation notamment avec l'entrée en vigueur du nouveau Règlement relatif aux DM en mai 2017 : le **Règlement Européen CE 2017/745** sera d'application obligatoire le 26 mai 2020 abrogeant ainsi les Directives 93/42/CEE et 90/385/CEE.

Une période de transition est instaurée jusqu'à cette date. Les certificats délivrés au titre des Directives antérieures par un organisme notifié resteront valables jusqu'à la fin de leur période de validité, soit au plus tard jusqu'au 27 mai 2024.

Ce Règlement conserve les fondamentaux de la nouvelle approche, mais se veut plus détaillé, plus précis et plus lisible. Il précise à la fois la définition du DM et les responsabilités respectives des opérateurs économiques et renforce le système d'habilitation des Organismes Notifiés et la surveillance du marché⁽³⁹⁾.

Contrairement aux anciennes Directives, le Règlement n'a pas besoin d'être transposé en droit national, il est directement applicable dans tous les États membres de l'UE.

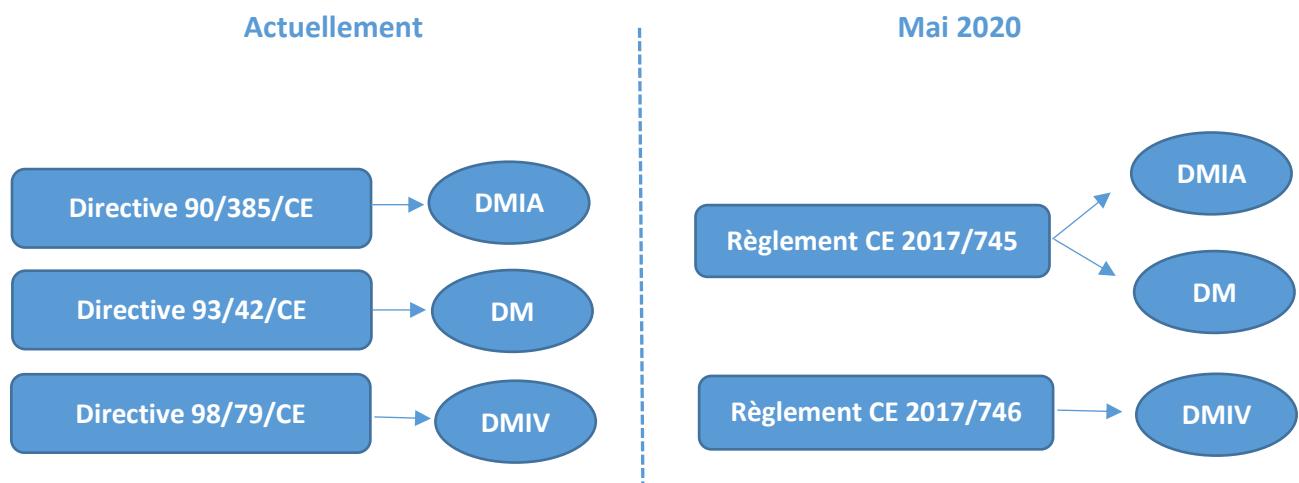


Figure 5: La Législation des DM aujourd’hui et demain

b. *Les textes non obligatoires*

Les guides MEDDEVs

La Commission Européenne a élaboré des guides à l'attention des différents acteurs intervenant dans l'enregistrement et la mise sur le marché des DM: les fabricants, les Organismes Notifiés et les Autorités compétentes des Etats membres.

Les guides MEDDEVs ont pour objectif de guider les différentes parties dans l'interprétation et l'application de façon uniforme des dispositions des différents textes au sein de l'Union Européenne.

Les guides MEDDEVs sont rédigés par des groupes de travail constitués d'experts de différents Etats membres. Ces groupes de travail (WG= Working group) se divisent en plusieurs domaines⁽⁴⁰⁾:

- sur la vigilance (Vigilance WG),
- sur la classification et le statut (Classification/Borderline WG)
- sur les investigations et l'évaluation clinique, (Clinical investigation and evaluation CIE WG),
- sur les Dispositifs Médicaux de diagnostic In Vitro (IVG Technical Group),
- sur les DM avec un produit d'origine animale BSE/TSE (TSE/BSE WG),
- sur les logiciels (MD Software WG).

Les guides MEDDEVs sont ensuite validés par le Medical Devices Experts Group (MDEG) de la Commission Européenne. Ce groupe d'experts comprend les parties suivantes:

- Autorités compétentes Nationales,
- Organismes de Normalisation Européens,
- Organismes Notifiés,
- Syndicats Européens de fabricants,
- Autres organisations si nécessaire (patients par exemple).

Après approbation par le MDEG, les guides MEDDEVs sont publiés sur le site de la Commission Européenne⁽³⁶⁾.

Autres textes non obligatoires

De nombreux autres documents sont à disposition des différents acteurs. Tout comme les guides MEDDEVs, ces textes n'ont pas de valeur légale mais contribuent à accompagner fabricants, Organismes Notifiés et Autorités Compétentes dans la commercialisation de leur DM, rendant les Directives et Règlements plus explicites et leur application uniforme.

Que ce soit au niveau International, à travers les guides de l'International Medical Device Regulators' Forum (IMRDF), Européen, notamment avec les Guidelines du NBOG, ou même National, nombreuses sont les sources des textes qui donnent des lignes directrices aux

différentes parties, résultant de travaux menés par des comités et groupes d’experts du domaine du DM.

En Europe, on peut principalement citer les « Guidelines » NBOG⁽⁴¹⁾. Le NBOG (Notified Body Operations Group) est un groupe agréé par la Commission Européenne et les Etats membres, permettant d’améliorer la performance globale des Organismes Notifiés dans le secteur des DM, principalement en identifiant et promulguant des exemples de bonnes pratiques à adopter tant par les Organismes Notifiés que par les Autorités responsables de leur désignation et de leur contrôle.

Enfin au niveau National, on dénombre également des guides élaborés par les Autorités Compétentes des Etats Membres de l’UE: c’est le cas sur le site Internet de l’ANSM en France.

3. Organismes compétents

a. Les Autorités Nationales : l’ANSM en France

Contrairement au médicament, l’ANSM n’intervient pas directement dans le processus de mise sur le marché des DM et DMIV.

L’ANSM joue tout d’abord un rôle dans les investigations cliniques. En effet, l’unité des essais cliniques de l’ANSM est responsable de l’autorisation et du suivi des essais cliniques interventionnels de DM conduits en France.

L’ANSM assure ainsi l’autorisation des recherches biomédicales, l’analyse des événements graves survenant au cours des essais cliniques et l’autorisation des modifications au cours de l’essai.

Le deuxième rôle majeur de l’ANSM dans le secteur des DM est la désignation et la surveillance des Organismes Notifiés. Ainsi, l’ANSM, tout comme ses homologues des autres Autorités Nationales au sein de l’UE, est chargée de contrôler ces derniers.

Enfin, l'ANSM est également informée de l'arrivée sur le marché de nouveaux DM de classe IIb, III et des DMIA permettant ainsi d'éventuels contrôles de conformité.

Récemment, la loi de renforcement de sécurité sanitaire des produits de santé (Loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011) a conféré à l'ANSM de nouvelles missions, et notamment concernant le secteur des DM:

- la transparence et prévention des conflits d'intérêts
- le renforcement de la surveillance
- l'encadrement de la publicité
- le contrôle des spécifications techniques applicables aux DM inscrits sur la liste des produits et prestations remboursables.

b. Les Organismes Notifiés

Dans le processus de mise sur le marché d'un DM en Europe, l'Organisme Notifié (ON) est l'un des acteurs essentiels avec le fabricant.

Comme nous le verrons plus loin, l'intervention d'un ON est obligatoire pour la commercialisation d'un DM à partir de la classe IIa.

L'ON est une organisation désignée par leurs Autorités Nationales respectives, afin de procéder à l'évaluation de la conformité selon les exigences décrites dans la législation du DM et ainsi de pouvoir délivrer les certificats réglementaires.

En France, seule l'ANSM peut accréditer des ON dans le champ de compétence des DM. Il peut y avoir plusieurs ON par pays mais à ce jour, le seul ON français est le LNE GMED⁽⁴²⁾.

Les ON sont regroupés depuis 2000 au sein du NBOG. Comme cela a été décrit précédemment, le NBOG publie régulièrement des guidelines afin d'améliorer les performances de ces derniers.

L'ON agit en tant qu'interface entre le fabricant et l'Autorité Compétente. Son travail peut prendre plusieurs formes: inspection sur site concernant l'assurance de la qualité à travers d'audit planifiés ou inopinés, contrôle de la conception par l'évaluation des dossiers etc...

On peut à titre d'exemple citer les missions et activités principales suivantes:

- Confirmation de la classe du DM revendiquée par son fabricant
- Vérification de la conformité du produit (essais, conception etc...)
- Evaluation du système qualité sur site
- Evaluation de la documentation technique relative au DM
- Evaluation des sous-traitants principaux et jugés critiques

L'industriel qui souhaite obtenir le marquage CE pour son DM, est libre dans le choix de l'ON avec lequel il veut travailler, dès lors que celui-ci est accrédité par une Autorité Compétente Européenne.

Il doit cependant veiller à ce que l'ON soit accrédité selon la Directive ou Règlement applicable à son DM et que son champ de compétence couvre le produit à évaluer.

La base de données NANDO, sur le site de la Commission Européenne⁽⁴³⁾ présente la liste mise à jour des ON accrédités.

L'un des changements clé du nouveau Règlement concerne la surveillance renforcée des ON et en particulier leur désignation^(44, 45).

En effet, les ON ont été accusés par la presse d'avoir des niveaux d'exigences inégaux, le choix étant laissé libre aux fabricants: ceci pouvait avoir pour conséquence de mener les fabricants des DM à se diriger vers des ON de réputation plus « laxiste » dans le but d'obtenir le marquage CE de façon plus rapide.

Afin d'assurer un niveau élevé et uniforme d'expertise de tous les ON, le nouveau Règlement introduit un renforcement de leur désignation en détaillant la procédure d'habilitation à suivre.

Ainsi, dans le nouveau Règlement, l'Autorité Nationale compétente n'est plus la seule responsable de cette accréditation: par l'intermédiaire du nouveau **Groupe de Coordination en matière de Dispositifs Médicaux** (GCDM), la Commission Européenne participe désormais à la désignation des ON.

Une « équipe d'évaluation conjointe » désignée par la Commission Européenne et le GCDM et composée de deux experts minimum, travaillera en collaboration avec l'Autorité Compétente dans l'évaluation de la demande de Notification de l'ON⁽⁴⁶⁾.

Avec l'entrée en vigueur du Règlement, les ON doivent être réévalués pour acquérir leur certification conformément à la nouvelle réglementation des DM et ainsi obtenir ou conserver leur statut d'Organisme Notifié.

En Octobre 2019, on dénombre seulement 5 ON accrédités pour le Nouveau Règlement UE 2017/745⁽⁴³⁾ ce qui démontre bien la réorganisation profonde qui résulte de ce Règlement.

c. La Commission Européenne

La Commission Européenne, une des principales institutions de l'Union Européenne, a été instituée par le Traité de Rome de 1957 et son siège se situe à Bruxelles,

Elle est chargée d'élaborer des propositions législatives et met en œuvre les décisions du Parlement européen et du Conseil de l'Union européenne⁽⁴⁷⁾.

A travers le nouveau Règlement 2017/745, la Commission Européenne se voit attribuer de nouvelles responsabilités dans le domaine des DM.

En effet, comme vu précédemment, à travers le nouveau Groupe de Coordination en matière de Dispositifs Médicaux (GCDM), la Commission Européenne participe désormais à la désignation des ON et intervient également à l'évaluation de leur conformité avec pour compétence d'auditer les ON.

Par ailleurs la Commission Européenne continue de participer à l'élaboration de documents d'orientation pour les différents acteurs du marquage CE.

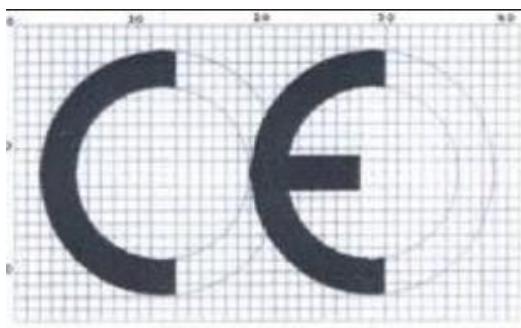
4. Dossier d'enregistrement du DM: le marquage CE

Afin de pouvoir être commercialisés et mis sur le marché, les DM doivent faire preuve de performance tout en assurant la sécurité des patients, mais aussi des utilisateurs et des tiers, à travers l'obtention du marquage CE.

Ce marquage confère également au produit le droit de libre circulation sur l'ensemble du territoire Européen.

a. Le marquage CE

Le marquage CE (« Conformité Européenne ») est matérialisé par un symbole visuel qui apparaît sur les emballages, les étiquettes et les instructions d'utilisation du DM :



Ce symbole atteste que le produit a subi des contrôles vérifiant sa conformité à des exigences de santé et de sécurité définies par les textes européens. Il faut noter que ce marquage n'indique pas que le produit a été fabriqué en Europe, mais seulement que celui-ci répond aux exigences légales Européennes.

De façon schématique, les étapes principales pour apposer le marquage CE sur un DM sont les suivantes (Cf. Annexe 4):

- Identifier les Directives ou Règlements applicables au produit et déterminer sa classe
- Garantir la conformité aux Exigences Essentielles auxquelles doit satisfaire le DM
- Déterminer si une évaluation de conformité indépendante est exigée à travers un Organisme Notifié
- Elaborer et tenir à jour la documentation technique nécessaire
- Apposer le marquage CE et établir la Déclaration de conformité

Exigences Essentielles et Normes

Le marquage CE s'appuie sur des **Exigences Essentielles**, définies comme étant des conditions techniques et cliniques auxquelles doivent répondre les DM et prévues dans la Réglementation Européenne⁽⁴²⁾.

Tout comme dans la Directive 93/42/CEE, ces Exigences Essentielles sont détaillées dans l'Annexe I du Nouveau Règlement 2017/745⁽³²⁾ et sont réparties en deux catégories:

- Exigences générales, concerne dans son intégralité tous les dispositifs médicaux ;
- Exigences relatives à la conception et à la construction, est plus spécifique: les points applicables varient suivant le type de dispositif et il est de la responsabilité du fabricant de les identifier et de pouvoir le justifier.

Les textes européens renvoient aux **Normes harmonisées**, qui représentent un cahier des charges technique: les annexes Z, présentes au début de chaque Norme, sont la correspondance entre la Norme en question et les points des Exigences Essentielles couverts par celle-ci.

Ainsi, tout produit conforme aux Normes harmonisées est considéré comme satisfaisant aux Exigences Essentielles des Directives et Règlements qui s'y appliquent.

Ces Normes sont donc des solutions techniques pour répondre aux Exigences Essentielles mais elles n'ont pas de caractère obligatoire. Si le fabricant décide de ne pas les appliquer il doit décrire les moyens qu'il a mis en œuvre pour satisfaire aux Exigences Essentielles et prouver qu'ils sont aussi efficaces que ceux décrits par les Normes.

La liste des Normes harmonisées est mise à jour périodiquement dans le Journal officiel de l'Union européenne ou sur le site internet de la Commission Européenne.

b. Description du dossier de marquage CE

Tout comme pour un médicament, et quelle que soit la classe du DM, un dossier d'enregistrement doit être rédigé pour pouvoir commercialiser le produit. On parle alors de dossier de marquage CE également appelé Dossier Technique.

Dû à la grande hétérogénéité des DM, il est difficile d'imposer un format et un contenu « standards » obligatoires, contrairement au format CTD créé par l'ICH pour l'enregistrement des médicaments.

La seule obligation de ce Dossier Technique est de prouver la conformité aux Exigences Essentielles étudiées plus haut et couvre ainsi la conception, la fabrication et le fonctionnement du DM.

Toutefois en 2008, à l'instar du format CTD, le format **STED** (Standard Technical Documentation) a été proposé par l'IMRDF, autrefois appelée GHTF (Global Harmonization Task Force), pour la constitution de la documentation technique permettant la mise sur le marché des DM.

A propos de l'IMRDF

La GHTF, fondée en 1992, appelée IMRDF depuis 2011, regroupe des représentants des Autorités compétentes et des industries des DM de l'Union Européenne, des Etats-Unis, du Canada, du Japon et d'Australie. A ces cinq membres fondateurs se sont ajoutés la Chine, la Russie, le Brésil, la Corée du sud et Singapour⁽⁴⁸⁾.

Le but de cette organisation est d'arriver à la convergence des pratiques réglementaires dans le domaine du DM, afin d'assurer leur sécurité, leur performance et leur qualité, tout en promouvant l'innovation technologique et en facilitant leur commerce.

Afin d'atteindre ses objectifs, l'IMRDF publie une série de documents harmonisés, d'application volontaire, qui décrivent un modèle réglementaire mondial de base pour tous les produits qui entrent dans la définition d'un DM.

Le format harmonisé du Dossier Technique

Le format STED constitue une documentation technique standardisée pour démontrer la conformité aux Exigences Essentielles de sécurité et de performance des DM et permettre leur mise sur le marché au sein des pays composant l'IMDRF.

Ce format est décrit en détails dans un guideline élaboré par la GHTF en 2008⁽⁴⁹⁾.

En Mars 2019, l'IMRDF a publié la version finale d'un guide de 53 pages concernant un nouveau format de dossier de soumission réglementaire des DM appelé «**Tables des matières**» (ToC = Table of Content)⁽⁵⁰⁾.

Ce format est le successeur du STED dont il reprend la structure constituant ainsi un “tronc commun”, mais en le complétant avec des tableaux contenant les exigences réglementaires spécifiques des différentes Autorités nationales ou régionales.

Ce format « Table des matières » a pour objectif de permettre de constituer un dossier réglementaire unique global, qui couvre les exigences des différentes réglementations internationales auxquelles sont soumises les DM.

Le contenu à intégrer dans chaque dossier de cette arborescence est expliqué dans deux documents, que l'on retrouve sur le site Internet de l'IMRDF, selon si le DM est un DM de Diagnostic In Vitro ou non :

- Contenu d'un dossier « Table des matières » pour un DM qui n'est pas de DIV (Non-In Vitro Diagnostic Device Market Authorization Table of Contents)
- Contenu d'un dossier « Table des matières » pour un DM de DIV (In Vitro Diagnostic Medical Device Market Authorization Table of Contents)

Ces documents sont donc un complément précieux de la documentation technique exigée par le Règlement CE 2017/745 définie de façon assez peu pratique et peu explicite en Annexe II et III.

Le Tableau suivant reprend l'organisation du modèle ToC de l'IMDRF et décrit de façon succincte le contenu attendu pour chaque rubrique^(50, 51):

Chapitres	Informations attendues
Chapitre 1 Renseignement administratifs régionaux	<p>Ce chapitre est le plus spécifique à chaque autorité: il contient les différents échanges, formulaires, lettres et tout document administratif exigé par les autorités, notamment pour l'identification du fabricant.</p> <p>Le fabricant identifie les certifications et conformités qu'il revendique, en joignant les certificats associés, ou encore le certificat de libre vente délivré par l'autorité compétente.</p>
Chapitre 2 Contexte de présentation	<p>Dans cette section sont détaillées les informations sur le produit:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Description du DM, de son emballage et de ses variantes - Historique des versions précédentes (dont les chiffres de vente et d'incidents) le cas échéant, - Principes de fonctionnement et dispositifs équivalents, - Utilisation prévue du DM: indication, environnement, contre-indications...
Chapitre 3 Preuves non cliniques	<p>Sont décrites dans cette partie les données utilisées pour démontrer la conformité du dispositif durant les essais et qui ne sont pas de nature clinique. Elle inclut la gestion des risques et les normes applicables au dispositif.</p> <p>Chaque étude mise en œuvre est présentée de la manière suivante:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Description, identification, dates - Résumé - Rapport complet - Données statistiques (pour l'US FDA) <p>Cette partie permet également de renseigner les tests de stabilité qui ont été réalisés sur le produit ainsi que les résultats de la validation des emballages.</p>

Chapitre 4 Preuves cliniques	Ce chapitre accueille le résultat de l' évaluation clinique du produit : <ul style="list-style-type: none"> - Rapport d'évaluation clinique et Investigations cliniques - Données de suivi après commercialisation - Données de la littérature
Chapitre 5 Etiquetage et matériel promotionnel	Cette partie du dossier contient toutes les informations fournies aux utilisateurs , sous toutes leurs formes : <ul style="list-style-type: none"> - Instructions d'utilisation et Étiquettes, - Informations à destination des professionnels de santé destination et du patient - Manuel technique - Autocollant / carte / fiche d'implant/ Brochures commerciales - Autre étiquetage et autre matériel promotionnel
Chapitre 6 a Procédures du système de gestion de la qualité	Ici il est essentiellement question d'identifier les procédures de l'entreprise répondant à la norme ISO 13485, notamment concernant: <ul style="list-style-type: none"> - Manuel qualité - Procédure de gestion des documents - Procédure achats et de gestion des équipements
Chapitre 6 b Système de gestion de la qualité –information sur l'instrument particulier	Cette dernière section est dédiée aux documents qualité dédiés à la réalisation du produit : <ul style="list-style-type: none"> - Enregistrements liés à la R&D - Process de fabrication et contrôles réalisés - Indicateurs et analyse, surveillance du produit

Tableau 3: Structure du Format IMRDF

Cette documentation se doit d'être tenue à jour par le fabricant notamment avec les évolutions du dispositif et des éléments issus de la surveillance après commercialisation. Elle est mise à disposition des Autorités Compétentes pour tout contrôle ou inspection qu'elles jugeraient nécessaire.

La législation du DM implique que le fabricant ou son mandataire conservent le dossier technique pendant une période d'au moins cinq ans, et dans le cas de dispositifs implantables, au moins quinze ans⁵², après la fabrication du dernier produit.

5. Les procédures d'enregistrement du Dispositif Médical en Europe

L'enregistrement des DM en Europe doit être réalisé par le fabricant au sens de la législation. Le fabricant est défini à l'Article 2 du Règlement 2017/745 comme étant « *une personne physique ou morale qui fabrique ou remet à neuf un dispositif ou fait concevoir, fabriquer ou remettre à neuf un dispositif, et commercialise ce dispositif sous son nom ou sous sa marque.* »

Le choix de la procédure de marquage CE, qui incombe donc au fabricant, doit être effectué selon les modalités décrites dans l'article 52 du Règlement 2017/745.

Elles varient en fonction de la classe de risque et de spécificités propres à certains dispositifs: naturellement les contraintes seront plus importantes lorsque la classe est plus critique.

Ces procédures sont désormais décrites dans quatre Annexes du Règlement alors qu'elles font l'objet de huit Annexes dans la directive 93/42/CEE qui pouvaient être combinées en fonction de la classe du DM. Ces procédures ont donc été rationalisées pour simplifier l'organisation et le choix des procédures.

Les 4 Annexes se distinguent de la manière suivante^(32,52) :

- 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

a. 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

Cette procédure correspond à l'Annexe II de la Directive 93/42/CEE. C'est la plus utilisée pour les classes IIa et IIb.

Elle se compose en 3 parties, applicables ou non selon la classe du dispositif:

- Chapitre I: Système de management de la qualité : Évaluation, audit et surveillance du SMQ par l'organisme notifié
- Chapitre II: Évaluation de la documentation technique
 - o Section 4: procédure pour les DM de classe IIb et III
 - o Section 5: procédures spéciales (classe III implantables DM incorporant une substance médicamenteuse etc...)
 - o Section 6: dispositifs incorporant une substance médicamenteuse dérivant du sang ou du plasma humain
- Chapitre III: Dispositions administratives

b. Annexe X: Évaluation de la conformité sur la base de l'examen de type

Cette procédure correspond à l'Annexe III de la Directive 93/42/CEE.

L'examen de type est la procédure par laquelle l'ON vérifie que le dispositif, sa documentation technique et les processus en place sont conformes aux exigences du Règlement, à travers notamment un échantillon représentatif de la production, le type.

c. Annexe XI: Évaluation de la conformité sur la base de la vérification de la conformité du produit

L'Annexe XI est divisée en deux parties, A et B qui peuvent être comparées respectivement aux Annexes V et IV de la Directive 93/42/CEE.

- Partie A: Assurance qualité de la production
- Partie B: Vérification du produit

Elle est généralement associée à l'Annexe X.

d. Annexe XIII: Procédure pour les dispositifs sur-mesure

Cette procédure est spécifique aux dispositifs sur-mesure, elle détaille les exigences relatives aux déclarations obligatoires, à la documentation et à la surveillance. Elle n'est pas soumise à l'intervention d'un ON.

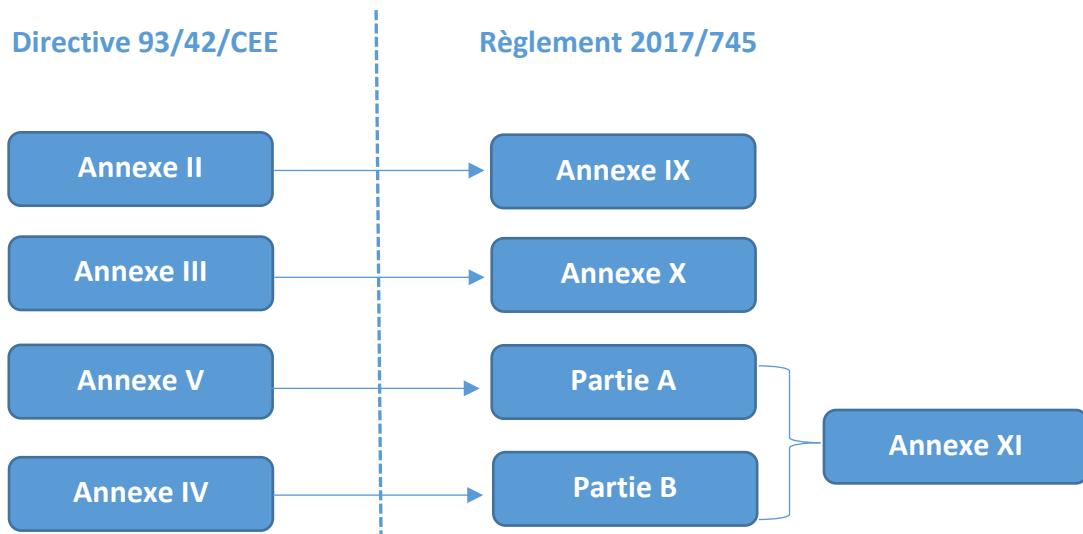


Figure 6: Correspondance des Annexes entre Directive et Règlement DM

Globalement, le système de choix des procédures et leur contenu n'a pas subi de modification profonde:

- pour les dispositifs de classe I, le concept n'est pas modifié, l'ON n'intervient pas excepté si le dispositif est stérile ou s'il a une fonction de mesurage. La procédure de certification peut être effectuée sous la seule responsabilité du fabricant, compte tenu du faible degré de risque associé à ces produits.
- pour les DM de classe IIa, IIb et III, le fabricant a le choix entre deux procédures dans lesquelles intervient l'organisme notifié. Le nombre de combinaisons de procédures possibles a donc juste été diminué,

La procédure d'évaluation selon l'Annexe VI « Assurance de la qualité des produits » de la Directive 93/42/CEE n'est pas reprise dans le Règlement. Les autres annexes ont été reprises et sont seulement renommées.

La figure suivante récapitule les différentes procédures mises à disposition du fabricant fonction de classe du DM pour lequel il souhaite obtenir le marquage CE :

	I	I*	IIa	IIb	IIb ^Y	III
Documentation technique (DT)				Annexes II et III		
Évaluation de la DT		NA		Annexes IX (chap.2) sur au moins un DM de la même catégorie	Annexes IX (chap.2) sur tous les DM de la même catégorie	
SMQ 1 au choix	NA	Annexes IX (certaines sections)		Annexes IX (chap.1 et 3) sur au moins un DM de la même catégorie		
SMQ 2	NA	Annexes XI (partie A)	Annexes XI (sections 10 ou 18)		Annexes X et XI	

Cette figure concerne les dispositifs appartenant aux classes I à III, autres que les dispositifs sur mesure ou faisant l'objet d'investigations.

SMQ : système de management de la qualité.

I* : DM de classe I stérile, ayant une fonction de mesure ou DM chirurgical réutilisable.

IIb^Y : DM de classe IIb ne figurant pas dans la liste de l'article 52.4 du règlement CE 2017/745.

NA : non applicable

Figure 7: Procédures d'évaluation de la conformité en fonction de la classe du DM⁽⁵³⁾

Les dernières étapes de ce processus de marquage CE sont l’Apposition du marquage CE et la Déclaration CE (Cf. Annexe 4).

Ainsi, suite à la procédure d’auto-certification ou à l’approbation de l’ON, l’apposition du marquage CE est sous la responsabilité du fabricant et est soumise à certaines conditions.

Ces conditions sont décrites à l’Article 20 et à l’Annexe V du Règlement :

- Apposition de manière visible, lisible et indélébile sur le DM ou sur l’emballage assurant la stérilité si la nature du dispositif ne permet pas cette apposition ou ne le justifie pas, le marquage CE est apposé sur le conditionnement. Il figure aussi dans toute notice d’utilisation et sur tout conditionnement commercial
- Pour les DM de classe Is, Im, IIa, IIb ou III, le numéro d’identification de l’organisme notifié doit être apposé à côté du « logo » CE
- Respect des proportions du « logo » CE
- Taille minimale du logo de 5 mm. Il peut être dérogé à cette dimension minimale pour les dispositifs de petites dimensions

La Déclaration CE de Conformité est le document final rédigé par le fabricant certifiant que le produit est conforme aux exigences. Elle doit faire apparaître les Directives et Règlements applicables au DM, la ou les annexes engagées par le fabricant pour l’évaluation et la démonstration de la conformité et, si applicable, l’ON intervenant dans cette évaluation.

6. Activités post-enregistrement

a. *Modifications du Dossier Technique: les modifications substantielles*

A l'instar du dossier d'AMM pour les médicaments, après la validation de l'enregistrement du DM, le dossier technique se doit d'être tenu à jour afin de présenter les données les plus exactes et cela tout au long de la vie du produit.

Toutes les modifications doivent être documentées dans le Système de Management de la Qualité et dans la Documentation Technique.

Si une modification est considérée comme non substantielle, elle doit être traitée par le système de management de la qualité et sera revue par l'ON lors d'un audit sur site. En revanche, toute modification substantielle relative à un DM déjà approuvé, doit être notifiée à l'ON qui a délivré les certificats de marquage CE qui procède à son évaluation pour approbation.

Une «**modification substantielle**» est définie comme étant une modification pouvant potentiellement influer sur la sécurité, l'efficacité ou les performances d'un dispositif médical et des accessoires associés, sur la conformité aux exigences essentielles de la Directive ou sur les modalités d'usage prévues.

Deux principaux guides apportent des lignes directrices afin de rendre plus explicite cette définition et de pouvoir déterminer si une modification est substantielle ou non:

- « Guidance for manufacturers and Notified Bodies on reporting of Design Changes and Changes of the Quality System » élaboré par le NBOG⁽⁵⁴⁾,
- « Guide pour l'interprétation de modifications substantielles dans le cadre d'un examen CE de type et de conception » émis par le GMED⁽⁵⁵⁾.

Ce deuxième est composé de 8 diagrammes (Diagramme général + 7 Diagrammes de A à G) permettant d'estimer si une modification peut être considérée comme substantielle.

Le «Diagramme Principal», présenté ci-dessous, décrit les types généraux de modifications pouvant être apportées à un DM et conduit le fabricant vers une information plus détaillée dans les Diagrammes A à G.

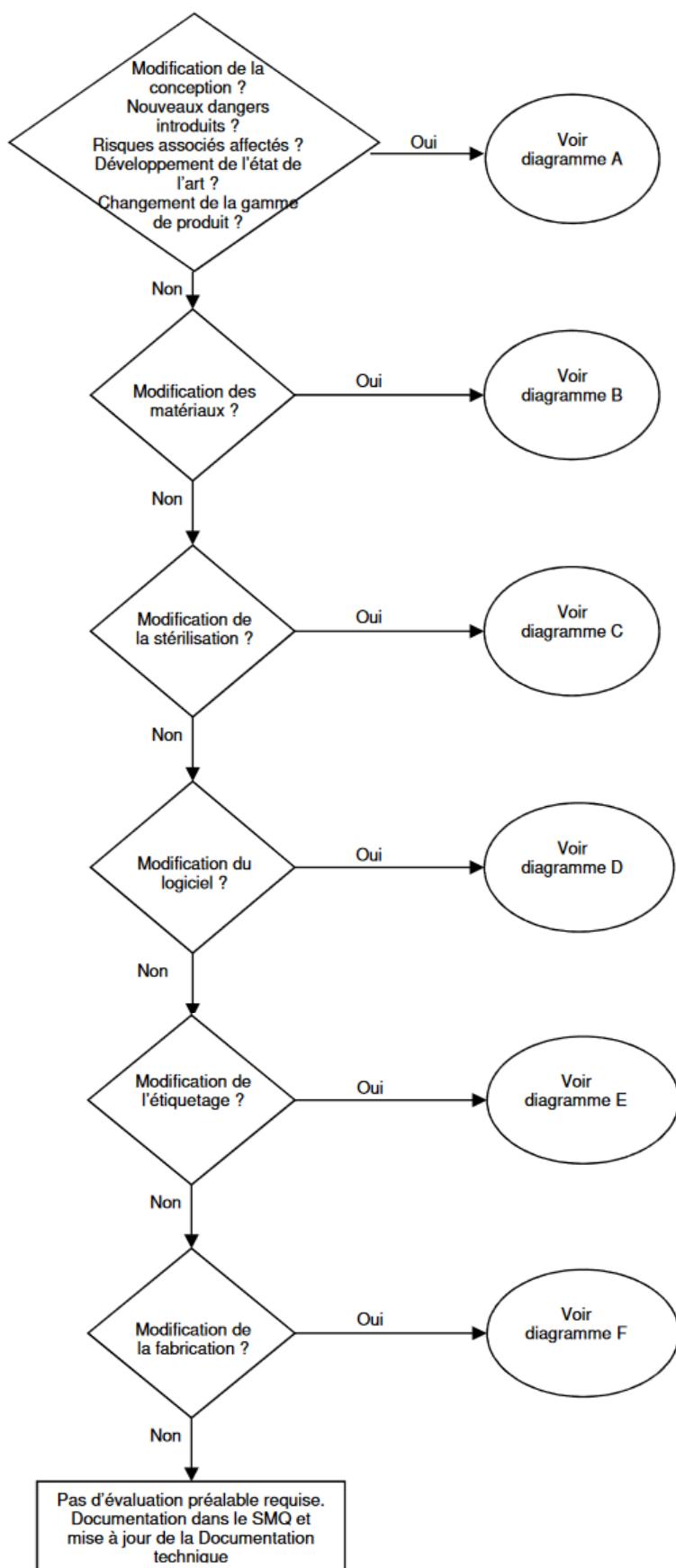


Figure 8: Diagramme principal: Modifications générales apportées au DM ⁽⁵⁵⁾

b. La Matériovigilance

La vigilance des DM, appelée en France la matériovigilance, consiste en la centralisation et l'évaluation des incidents graves liés à l'utilisation des DM. Ces incidents doivent être déclarés par les fabricants, les professionnels de santé et les patients à l'autorité nationale. Elle permet l'évaluation de ces incidents et la mise en place de mesures correctives afin d'éviter que ne se reproduisent ces incidents et de réduire les risques d'incidents graves.

Le Chapitre VII du Règlement 2017/745 apporte de nouvelles exigences dans le but de renforcer et d'harmoniser le système de vigilance des DM. Ainsi ; les Autorités Compétentes devront réorganiser leur systèmes nationaux de vigilance et leurs réglementations pour y inclure les requis du Règlement^(32, 53).

Actuellement, le signalement des incidents se fait auprès de l'Autorité Compétente nationale, désormais selon le Règlement pour les fabricants le signalement se fera directement grâce à un système électronique Européen (Eudamed) sans passer par l'Autorité Compétente.

Pour les professionnels de santé, les utilisateurs et les patients, le signalement continuera de se faire auprès de l'Autorité Compétente.

Enfin, l'Annexe III du Règlement détaille les documents relatifs à la surveillance après commercialisation et notamment⁽⁵³⁾ :

- Le plan de surveillance après commercialisation, élaboré en amont du développement et sur lequel est fondé le système de surveillance. Il a pour objectif de préciser les méthodes et les procédures qui seront suivies pour collecter et évaluer de manière proactive les données cliniques.
- Le rapport sur la surveillance pour les DM de classe I et le Rapport Périodique Actualisé de Surveillance (PSUR) pour les classes IIa, IIb, III. Ils font la synthèse des résultats et des conclusions de l'analyse des données de surveillance exposant la justification de toute mesure préventive ou corrective prise et les décrivant.

Pour la classe I ce rapport est mis à jour selon les besoins et doit être mis à la disposition de l'Autorité Compétente sur demande. En revanche, le PSUR des DM de classe IIa est mis à jour selon les besoins et au moins tous les deux ans et enfin pour les classes IIb et III la mise à jour doit être réalisée tous les ans.

III. DISTINCTION DELICATE ENTRE MEDICAMENT ET DISPOSITIF MEDICAL

1. Comparaison des définitions du Médicament et du Dispositif Médical

Le DM comme le médicament sont tous deux utilisés à des fins médicales, qu'elles soient thérapeutiques, diagnostiques ou encore préventives.

Leurs définitions respectives reflètent bien leurs allégations médicales. Ceci les différencie des compléments alimentaires et des produits cosmétiques qui ont respectivement des allégations de santé et de beauté ou hygiène.

La principale différence entre le DM et le médicament réside dans leur **mode d'action**.

En effet, comme décrit dans sa définition à l'Article L.5111-1 du CSP, le médicament agit sur « les fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique », alors que le DM agit lui généralement par une action physique ou mécanique.

L'action physique qu'exerce le DM peut intervenir en jouant le rôle de barrière mécanique ou comme support, ou remplacement² de fonction de l'organisme ou d'un organe. On parle alors plutôt de performance liée à l'utilisation du DM pour des applications très variées: diagnostic, prévention, contrôle, traitement, atténuation d'une maladie.

Du matériel le plus banal à l'équipement le plus onéreux, les DM constituent un vaste ensemble de produits très hétérogènes contrairement aux médicaments qui présentent des formes galéniques définies (comprimés, gélules, solutions...).

Ainsi, un DM peut être aussi bien un article courant comme les pansements, une seringue ou encore des lunettes mais également un scanner ou un appareil à IRM en passant par les implants, les prothèses ou encore les instruments chirurgicaux. Ce large champ englobe presque tous les moyens diagnostiques et thérapeutiques qui ne sont pas des médicaments.

Cette définition étendue du DM peut parfois poser des difficultés, notamment lorsqu'il s'agit d'établir une frontière entre les DM à finalité thérapeutique et les médicaments.

C'est pourquoi en 2007 un paragraphe a été rajouté à la définition du médicament: «Lorsque, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, un produit est susceptible de **répondre à la fois à la définition du médicament [...] et à celle d'autres catégories de produits** régies par le droit communautaire ou national, **il est, en cas de doute, considéré comme un médicament** »⁽²⁾.

Enfin, on peut également souligner que la définition de médicament fait référence aussi bien aux êtres humains qu'aux animaux alors que la définition du DM ne fait référence, quant à elle, qu'aux êtres humains.

Ainsi, malgré des points communs entre les deux produits, il existe tout de même des différences notables impliquant des réglementations bien distinctes et donc des processus de développement et de mise sur le marché différents comme présenté dans deux premières parties de cette thèse.

	Médicament	Dispositif Médical
Définition	Article L.5111-1 du CSP	Article L.5211-1 du CSP
Base légale	Directive 2001/83/CE Directive 2004/27/CE	Directive 93/42/CEE Règlement CE 2017/745
Responsable de l'enregistrement	Titulaire de l'AMM	Le fabricant au sens de la Directive
Dossier d'enregistrement	Dossier d'AMM Format CTD	Dossier de marquage CE Format STED, IMRDF ou autre
Autorité de soumission du dossier	EMA et/ou Autorité nationale selon la procédure choisie	Organisme notifié (hors DM de classe I)
Code CIP/ACL	Code CIP à 13 chiffres commençant par 3400 (médicaments à usage humain).	Code ACL à 13 chiffres commençant par 3401 ou GTIN 13

Tableau 4: Récapitulatif de l'enregistrement des Médicaments et des DM en UE

2. Cas des produits combinés

Précédemment, nous venons de voir la distinction entre un Médicament et un DM ainsi que leur processus de mise sur le marché respectifs.

Toutefois, il n'est pas toujours aussi simple de catégoriser les produits de cette manière et pour certains d'entre eux il persiste une ambiguïté dans leur qualification.

Cette difficulté de classification intervient entre autre lorsqu'un dispositif est associé à un médicament: on parle alors de produits combinés.

D'une manière générale il n'y a pas de statut cumulatif: un produit ne peut être régi que par une seule réglementation, soit la réglementation des médicaments soit celle des DM.

Il existe cependant des cas où certaines règles particulières régissant les médicaments et les DM s'appliquent sur un même produit.

En effet, un produit combiné est constitué d'au moins deux composantes différentes qui ont un statut réglementaire distinct. La qualification du produit fini résultant d'un tel assemblage peut, dans certains cas, être complexe.

L'industriel peut se référer d'une part à la réglementation des DM et médicaments afin de faciliter l'attribution d'un statut réglementaire pour de tels produits, mais également à un certains nombres de guides dédiés à cette finalité, tel que le manuel pour la classification des produits *borderline*⁽⁵⁶⁾ publié par la Commission Européenne sur son site internet ou encore le guide MEDDEV 2.1/3⁽⁵⁷⁾.

Ainsi, afin de déterminer le parcours réglementaire adapté, ces textes basent le principe de classification de ces produits sur les critères suivants:

- La destination du produit : c'est l'action principale voulue,
- La manière par laquelle l'action principale est obtenue: le mode d'action. En effet, comme précédemment expliqué, le mécanisme d'action d'un médicament est différent de celui d'un DM,
- Si les composants, lorsqu'ils sont utilisés séparément, peuvent être considérés ou non comme un médicament,
- La responsabilité de l'action de la substance médicamenteuse sur le corps humain.

En effet, si la substance médicamenteuse assure la **fonction principale** du produit, le produit est alors considéré comme un médicament et doit suivre la Directive 2001/83/CE.

En revanche, la Directive 93/42/CE modifiée précise que lorsque le DM incorpore une substance qui, si utilisée séparément, est susceptible d'être considérée comme un médicament au sens de la Directive 2001/83/CEE mais qui agit sur le corps humain **par une action accessoire** à celle du dispositif, ce dispositif doit être évalué et autorisé conformément à la Directive 93/42/CE.

Toutefois, la Directive 93/42/CE introduit, avant le marquage CE de tels produits, une obligation de consultation d'une Autorité Compétente du médicament à usage humain pour obtenir un avis scientifique sur la qualité et la sécurité de la substance, y compris sur le profil bénéfice/risque lié à son incorporation dans le dispositif⁽⁵⁸⁾.

Pour émettre son avis, l'Autorité Compétente doit tenir compte du procédé de fabrication et des données relatives à l'utilité de l'incorporation de la substance dans le dispositif.

Ainsi, on dénombre 3 cas de figures:

- Les dispositifs conçus pour dispenser des médicaments, fournis sans le médicament, sont réglementés comme des DM,
- Les dispositifs conçus pour dispenser des médicaments, fournis en association avec le médicament, sont réglementés comme des médicaments,
- Les dispositifs incorporant un médicament ayant une action auxiliaire sont réglementés comme des DM.

	Exemples	Statut réglementaire	Base légale
Dispositifs pour dispenser le médicament, sans le médicament	- Nébuliseurs - Pompes à perfusion - Seringues	Dispositif Médical	Directive 93/42/CE Règlement 2017/745
Dispositifs incorporant un médicament à action auxiliaire	- Pansements contenant de l'Argent - Dispositifs intra-uterin (DIU) contenant du cuivre ou de l'argent	Dispositif Médical Classe III	-Directive 93/42/CE Règle 13 de l'Annexe IX -Règlement 2017/745 5.2 Annexe IX
Dispositifs contenant un médicament à action principale	- Seringues pré-remplies (d'insuline ou héparine par exemple) - Aérosols contenant une substance médicamenteuse (ex : Ventoline) - Patchs transdermiques (ex : Durogesic) - DIU à libération hormonal	Médicament	Directive 2001/83/CE Directive 2004/27/CE

Tableau 5: Exemple de produits combinés classés selon leur mode d'action

Il est tout de même important de souligner que pour certains produits, l'identification de leur action principale est difficile et dépend en réalité des revendications du fabricant.

En tenant compte des points vus précédemment, il apparaît que sur le marché une même molécule peut posséder plusieurs qualifications, selon son mode d'action soutenu par le fabricant, conditionnant ainsi le statut réglementaire de la spécialité commercialisée la contenant.

Nous pouvons citer à titre d'exemple trois cas:

- L'acide hyaluronique:
 - Dans la spécialité Ialuset®: c'est un Dispositif Médical de classe IIb des laboratoires Genévrier. Sous forme de crème, ce produit est utilisé pour favoriser la cicatrisation des plaies non infectées, suintantes ou surinfectées, telles que les ulcères de jambes, notamment⁽⁵⁹⁾,
 - Dans la spécialité Hyalgan®: c'est un Médicament commercialisé par les laboratoires Expanscience. C'est une seringue pré-remplie d'acide hyaluronique utilisée dans le traitement symptomatique de la gonarthrose douloureuse avec épanchement⁽⁶⁰⁾.
- Le bleu de méthylène:
 - Dans la spécialité Provedye® : c'est un Dispositif Médical de classe IIa utilisé pour ses propriétés de colorant et commercialisé par les laboratoires Provepharm. Il est indiqué pour l'aide à la visualisation lors de procédures chirurgicales telles que la délimitation des tissus et des pièces opératoires, le test d'étanchéité des sutures, la détection des fuites et la détection des fistules⁽⁶¹⁾.
 - Dans la spécialité Proveblue® : c'est un Médicament commercialisé également par les laboratoires Provepharm et utilisé comme antidote. Il est prescrit pour le traitement symptomatique aigu de la méthémoglobinémie induite par des médicaments ou des produits chimiques⁽⁶²⁾.
- Le sérum physiologique :
 - Dans la spécialité Physiodose® : c'est un Dispositif Médical de classe IIa commercialisé par les Laboratoires Gilbert. La solution est utilisée pour

l’hygiène nasale, oculaire ou auriculaire en instillation, en lavage, en bain ou en rinçage⁽⁶³⁾.

- Dans la spécialité Perfudom® : c’est un Médicament commercialisé par le laboratoire Bioluz Il est utilisé pour la rééquilibration ionique par apport de chlorure et de sodium⁽⁶⁴⁾.

3. Cas des produits frontières

Les produits frontières sont les produits pour lesquels il persiste un doute lors de l’attribution d’un statut réglementaire: il existe en effet des produits dont il est difficile de déterminer s’il s’agit d’un médicament, d’un DM ou même d’une toute autre catégorie de produit.

Ils sont ainsi qualifiés de **produits frontières** puisque ils se situent à la limite de plusieurs statuts réglementaires définis par la législation.

Pour tenter de déterminer l’origine du concept des produits frontières, deux principaux éléments de réponse peuvent être discutés^(65, 66) :

- L’évolution des connaissances scientifiques: les évolutions technologiques donnent naissance à des produits toujours plus innovants qui présentent parfois des propriétés qui n’avaient pas été envisagées dans les statuts réglementaires existants,
- En règle générale, la réglementation et plus particulièrement la réglementation des produits de santé, est apparue suite à des découvertes et a évolué grâce à des faits historiques marquants, on parle d’encadrement à posteriori.

Ainsi, deux cas de situation de produits frontières peuvent se présenter quand:

- le produit est un produit novateur, les avancées scientifiques permettent de créer de nouveaux produits mais qui sont susceptibles de ne pas répondre exactement à un cadre réglementaire défini
- le produit est issu d’une combinaison novatrice et comme étudié plus haut il est constitué d’au moins deux composantes qui ont un statut réglementaire différent.

L’attribution de ce statut est d’autant plus importante, que celui-ci conditionne le parcours réglementaire pour la mise sur le marché et les exigences applicables tout au long de la vie du produit.

Il existe d’ailleurs quelques cas de requalification d’un produit par une Autorité réglementaire.

« L’affaire Ionoplast» en est un exemple^(67, 66). Ce produit était présenté au public comme un pansement efficace contre plusieurs maladies, telles que les rhumatismes, la sciatique et les crises hépatiques. Constitué d’un assemblage de feuillets métallisés souples à base d’aluminium, isolé par des feuilles de papier transparent, le tout étant relié à une bande en tissu adhésif renfermant dans sa composition une substance dérivée du zinc.

Dans une décision de la cour de cassation, il a été déclaré que l’Ionoplast, était un médicament car la réunion de tous ces composants forme un «pansement électrostatique».

Ainsi bien que l’Ionoplast, soit composé de divers produits n’ayant individuellement aucune propriété préventive ou curative réelle ou alléguée à l’égard des maladies humaines, la réunion de ces éléments constitue un médicament par « composition » au sens du Code de la Santé Publique, dont les propriétés curatives résultent seulement de l’assemblage de tous ces éléments.

Un exemple plus récent de requalification intervenu en 2016 concerne une décision de l’ANSM, parue au Journal Officiel⁽⁶⁸⁾, de suspendre la fabrication, la distribution, la mise sur le marché et la détention en vue de la vente du produit Oliozeptil® Inhalation des laboratoires Ineldea.

Les capsules Oliozeptil® Inhalation, présentées comme un DM de classe I, renferment des huiles essentielles et du menthol à des concentrations à hauteur de 10 %, ce qui leur confère une action pharmacologique, à savoir antiseptique, décongestionnante et anti-inflammatoire. Par conséquent la composition d’Oliozeptil® Inhalation fait de ce produit un « médicament par fonction », et ce DM a donc été requalifié en médicament par l’Agence.

Enfin nous pouvons souligner que cette problématique autour des produits frontières ne concerne pas seulement la limite entre un médicament et un DM mais est également souvent rencontrée dans le domaine des cosmétiques⁽⁶⁹⁾.

4. Cas des marques ombrelles

Nous avons vu précédemment que la distinction entre un médicament et un DM est difficile pour les professionnels intervenant lors de l'enregistrement du produit, mais nous allons voir que dans certains cas cette distinction n'est pas plus évidente une fois le produit commercialisé et en particulier pour le consommateur et patient.

En effet, au quotidien en pharmacie d'officine, nous retrouvons des produits sous la dénomination « marques ombrelles ».

La marque ombrelle est une stratégie de certaines entreprises qui consiste à utiliser une marque d'un produit déjà mis sur le marché et qui a acquis une forte notoriété, en la déclinant en une gamme de produits partageant le même nom de fantaisie mais pas les mêmes caractéristiques (70).

Ces pratiques marketing se sont également développées dans le marché pharmaceutique pour les médicaments en accès libre et sont très controversées (71, 72, 73).

Les marques ombrelles concernent également des produits avec des statuts différents, il s'agit alors de gammes « multi-statuts » en associant sous le même nom de fantaisie un médicament, un cosmétique, un complément alimentaire ou encore un DM, avec des principes actifs et des indications différentes (74).

Les Autorités sanitaires, craignant les dérives et les risques de confusions, de surdosages et d'insuffisance d'informations pour le consommateur, ont alors entrepris de mettre en place un encadrement plus strict des marques ombrelles.

En février 2018, afin de prévenir les risques potentiels liés au choix du nom des médicaments, l'ANSM a publié des "Recommandations à l'usage des demandeurs et titulaires d'autorisations de mise sur le marché et d'enregistrements relatives aux noms de médicaments" (76).

Ce texte apporte des rappels sur les critères de l'Agence concernant les noms dits "de fantaisie", recommande d'exprimer les noms en dénomination commune et renforce l'encadrement sur les noms de « marque ombrelle ».

En effet, l'ANSM réaffirme son opposition à cette pratique, qu'il s'agisse de l'utilisation d'un même nom de fantaisie pour plusieurs médicaments (à PMF), ayant une composition en substances actives et des indications différentes, ou que cela concerne une gamme « multi-statuts », c'est à dire des médicaments et des produits de statuts différents^(75, 76).

Ainsi une « *proposition de nom de médicament reprenant tout ou partie du nom d'un autre produit existant ou ayant existé sera refusée* ».

Exemple de marques ombrelles « multi-statuts »

Plusieurs exemples de marques ombrelles « multi-statuts » avec des noms de spécialité et des conditionnements très semblables peuvent être cités.

a. Toplexil® et Toplexil Phyto®

En Septembre 2015, un sirop dénommé Toplexil Phyto® est commercialisé en France par les laboratoires Sanofi⁽⁷⁷⁾. Il se présente comme un sirop contre la toux (sèche et grasse) 100 % naturel, une indication similaire au Toplexil® alors déjà commercialisé pour la toux sèche.

Contrairement au Toplexil® qui est un médicament⁽⁷⁸⁾, le Toplexil Phyto® est mis sur le marché sous le statut de DM. Selon sa notice, Toplexil Phyto® contient notamment du miel et des extraits de plantain et de thym⁽⁷⁹⁾.

Le fabricant affirmant que les quantités d'extraits de thym, de plantain et de miel sont à des doses inférieures au seuil permettant d'avoir une action pharmacologique (conformément aux monographies européennes), ce nouveau sirop agit alors par une action mécanique⁽⁸⁰⁾.

Cette action sur la muqueuse irritée se traduit donc par deux mécanismes⁽⁸¹⁾ :

- l'hydratation du mucus afin d'en faciliter l'expectoration physiologique;
- la formation d'un film protégeant la muqueuse contre tout contact avec des agents extérieurs irritant

En 2017, afin d'anticiper les nouvelles recommandations alors en cours d'élaboration par l'ANSM qui s'oppose aux marques ombrelles, Toplexil Phyto® a changé son nom pour Phytoxil®, permettant ainsi d'être plus distinct des références Toplexil, qui ont un principe actif totalement différent⁽⁸²⁾.

Nom et présentation de la spécialité	Statut	Indication et composition (hors excipients)	Packaging
- Toplexil® Sirop - Toplexil® sans sucre Sirop	Médicament PMF	Traitemennt symptomatique des toux sèches, notamment celles qui surviennent la nuit ⁽⁷⁸⁾ Substance active : Oxoméazine	
Toplexil Phyto® Sirop <i>(arrêt commercialisation en Janvier 2017)</i> ⁽⁷⁹⁾	DM Classe IIa	Toux sèche ou grasse, en particulier lorsque la toux est associée à une infection des voies respiratoires supérieures ⁽⁷⁹⁾ Substances fonctionnelles : - plantain (fraction polysaccharidique) - thym (fraction flavonoïque) - miel	 An arrow points from the 'Toplexil Phyto' box to the 'Phytoxil' box.
Phytoxil® Sirop	DM Classe IIa	Toux sèche ou grasse, en particulier lorsque la toux est associée à une infection des voies respiratoires supérieures ⁽⁸¹⁾ Substances fonctionnelles : - plantain (fraction polysaccharidique) - thym (fraction flavonoïque) - miel	

Tableau 4 : Marque ombrelle Toplexil® et Toplexil Phyto®

b. Humex® et Humer®

D'autres laboratoires, ont quant à eux choisi de changer le packaging plutôt que le nom de la spécialité afin d'éviter ces risques de confusions craints par l'ANSM.

C'est le cas des laboratoires Urgo et leur gamme Humer. En effet, il existait sur le marché deux spécialités de chez Urgo, aux noms, formes pharmaceutiques, indications et conditionnements très similaires mais avec un principe actif totalement différent ce qui leur conféraient des statuts réglementaires différents.

En effet, Humex® contenant un antiseptique de la famille des ammoniums quaternaires est une solution nasale commercialisée sous le statut d'un médicament, utilisée comme traitement d'appoint en cas de rhume ou de rhinopharyngite⁽⁸³⁾.

Contrairement à Humer® Nez très bouché, dispositif médical, dont le positionnement est uniquement phyto avec des extraits de plantes tanniques (thé vert, myrtille, canneberge, sureau noir) à base de Glycérol⁽⁸⁴⁾ et qui a une action physique se traduisant par un drainage sinusal entraînant décongestion du nez et un soulagement de la pression au niveau des sinus et de la douleur. La solution hypertonique à base de glycérine et enrichie en extraits de plantes fluidifie les sécrétions nasales et facilite l'élimination des bactéries et virus.

En Janvier 2019, Humer® Nez très bouché est supprimé du marché et devient Humer® Sinusite avec un nouveau packaging mais une composition qui n'a quant à elle pas changé.

Nom et présentation de la spécialité	Statut	Indication et composition (hors excipients)	Packaging
Humex® Rhume Solution nasale	Médicament PMF	Traitements d'appoint en cas de rhume ou de rhinopharyngite ⁽⁸³⁾ Substance active : Benzalkonium chlorure	
Humer® Nez très bouché Solution nasale <i>(arrêt commercialisation en Janvier 2019)</i> ⁽⁸⁴⁾	DM Classe I	En cas de forte congestion nasale, lors d'une sinusite, d'un rhume ou d'une rhinopharyngite ⁽⁸⁴⁾ Substances fonctionnelles : - Glycérol - extraits de <i>Camellia sinensis</i> , <i>Vaccinium myrtillus</i> , <i>Vaccinium macrocarpon</i> et <i>Sambucus nigra</i>	 
Humer® Sinusite Solution nasale	DM Classe I	En cas de forte congestion nasale, lors d'une sinusite, d'un rhume ou d'une rhinopharyngite ⁽⁸⁵⁾ Substances fonctionnelles : - Glycérol - extraits de <i>Camellia sinensis</i> , <i>Vaccinium myrtillus</i> , <i>Vaccinium macrocarpon</i> et <i>Sambucus nigra</i>	

Tableau 5: Marque ombrelle Humex® et Humer®

CONCLUSION

Les médicaments et les Dispositifs Médicaux (DM) sont des produits de santé qui se retrouvent dans notre quotidien aussi bien dans les officines de ville qu'à l'hôpital.

Leur mise sur le marché est soumise à des exigences définies dans les textes réglementaires et se matérialise en Europe par une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour les médicaments ou un marquage CE pour les DM dans le but de mettre à disposition des professionnels de santé et des patients des produits sûrs et efficaces.

Ces procédures substantiellement différentes ont été développées dans les deux premières parties de cette thèse.

Ainsi, nous avons tout d'abord étudié l'évaluation du médicament en Europe qui est réalisée par les Autorités compétentes, l'EMA basé à Amsterdam, ou l'ANSM en France, grâce à un dossier de demande d'AMM déposé par les entreprises. Il se décompose en trois parties, reprenant les données de qualité, sécurité et efficacité et dont la structure est harmonisée au niveau international dans un format que l'on appelle CTD, afin de faciliter la compilation des données et leur évaluation par les Autorités.

Des procédures communautaires de demande d'AMM, permettant au médicament d'être commercialisé dans plusieurs pays de l'Union Européenne simultanément, sont possibles soit par la voie de la procédure centralisée, soit par la voie de la procédure de reconnaissance mutuelle ou encore par la voie de la procédure décentralisée.

Les demandes de mise sur le marché limitées au territoire national, à travers la procédure nationale, sont quant à elles de moins en moins utilisées.

Si le médicament répond aux critères de qualité, d'efficacité et de sécurité, il se verra accorder une AMM pour une durée de cinq ans, renouvelable à l'issue de cette période.

Dans une seconde partie, nous avons vu que l'évaluation d'un DM en Europe dépend de sa classification selon la Directive 93/42/CEE modifiée, en fonction du risque potentiel inhérent à son utilisation par le patient, l'utilisateur ou toute autre personne.

Le DM doit être soumis à une évaluation de sa conformité aux Exigences Essentielles de performance et de sécurité, énoncées dans les directives et qui lui sont applicables, afin de d'obtenir son marquage CE, obligatoire pour sa commercialisation et sa libre circulation au sein de l'Union Européenne.

Un DM de classe I sera soumis à la procédure d'auto-certification réalisée directement par le fabricant alors que l'évaluation de la conformité des DM des classes plus élevées (IIa, IIb, III) sera réalisée par un des Organismes Notifiés (ON) choisi par le fabricant et qui a été accrédité par une Autorité Compétente.

La Directive Européenne concernant les DM actuellement en vigueur va laisser place d'ici 2020 au Règlement CE 2017/745 commun pour l'ensemble des états membres.

Ce nouveau règlement a pour but d'améliorer la traçabilité et la transparence au niveau Européen, mais aussi un meilleur encadrement des investigations cliniques et une surveillance accrue des ON.

La dernière partie de ce travail apporte dans un premier temps des éléments de distinction entre les définitions du médicament et du DM. Il apparaît alors que le mode d'action principal du produit sera déterminant pour distinguer ces deux types de produit. Cette distinction explique des développements et des procédures d'enregistrement différents pour chacun des produits comme vu précédemment.

Nous avons ensuite développé une réflexion autour de la difficulté d'attribuer un statut réglementaire définis dans certains cas. En effet, les évolutions scientifiques et l'émergence de produits toujours plus novateurs a donné naissance à des incertitudes quant à la qualification des produits.

Les produits combinés, qui résultent de l'assemblage d'au moins deux éléments ayant des statuts réglementaires différents, les produits frontières, à la limite de plusieurs réglementations et pour lesquelles on dénombre historiquement quelques cas de requalification par les Autorités sanitaires, sont autant d'exemples illustrant ces propos.

Il est alors primordial pour l'industriel et toutes les parties prenantes à l'enregistrement d'un produit, de s'appuyer sur les Directives et Règlements ainsi que sur les Lignes Directrices et

Recommandations en vigueur afin d'établir la qualification de leur produit. Précisons toutefois que les textes réglementaires explicitent qu'en absence de certitudes, le produit est tenu de répondre au régime le plus strict par mesure de précaution.

Pour terminer ce travail nous avons vu que cette distinction entre médicament et DM n'est parfois pas plus évidente une fois le produit enregistré et mis sur le marché.

C'est le cas notamment avec les « marques ombrelles », qui représentent des produits avec des noms de spécialités et des conditionnements très similaires mais qui n'ont pas le même statut réglementaire. Cette pratique provient de la volonté des laboratoires pharmaceutiques qui élargissent leurs gammes à partir d'une marque initiale avec une forte notoriété.

Le pharmacien d'officine a alors un rôle essentiel de par son conseil lors de la dispensation de ces produits afin de prévenir des confusions et risques d'erreurs possibles pour son patient.

Pour conclure, il apparaît important de déterminer précisément le statut d'un produit en s'appuyant sur les définitions réglementaires disponibles avant de s'engager dans le développement de celui-ci. En effet, ce statut conditionnera la réglementation et les exigences auxquelles le produit devra se conformer tout au long de sa vie.

La législation étant en perpétuelle évolution, là encore le rôle du pharmacien industriel est primordial afin de s'adapter au mieux à son environnement réglementaire.

BIBLIOGRAPHIE

(1) Article L5111-1 du Code de la santé publique,

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idArticle=LEGIARTI000006689867&idSectionTA=LEGISCTA000006171363&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20190911>

(2) Loi n° 2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT00000613381&categorieLien=id>

(3) Articles L5132-1 et L5132-6 du Code de la santé publique

https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=2B9C2C4DBC7A08D92E95151F025A9940.tplgfr26s_2?idSectionTA=LEGISCTA000006171376&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20190911

(4) Article R5121-77 du Code de la santé publique

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006914819&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20190911&oldAction=rechCodeArticle&fastReqId=270014036&nbResultRech=1>

(5) Liste des médicaments à prescription restreinte. Site MEDDISPAR

<http://www.meddispar.fr/Medicaments-a-prescription-restreinte#nav-buttons>

(6) Liste des médicaments en libre accès. Site ANSM

[https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-en-acces-direct/Medicaments-en-acces-direct/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-en-acces-direct/Medicaments-en-acces-direct/(offset)/0)

(7) EudraLex - Volume 1 - Pharmaceutical legislation for medicinal products for human use

https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-1_en

(8) Règlements, directives et autres actes législatifs

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

(9) Prescrire - Libre Accès - Petit Manuel de Pharmacovigilance: 3.3 - Thalidomide : une histoire riche de rebondissements et d'enseignements

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733270/document>

(10) Directive 2001/83/CE du parlement Européen et du conseil, du 6 novembre 2001, instituant un Code Communautaire relatif aux Médicaments à usage humain

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&from=FR>

(11) Rapport n° 163 de M. Gilbert BARBIER sur le Projet de loi portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament. 2006-2007

<https://www.senat.fr/rap/l06-163/l06-163.html>

(12) Réglementation des médicaments en Europe. Site EUPATI (Académie Européenne des Patients)

https://www.eupati.eu/fr/affaires-reglementaires/reglementation-des-medicaments-en-europe/#Elaboration_des_lignes_directrices_dans_lrsquoUE

(13) Scientific guidelines. Site EMA

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines>

(14) EudraLex - Volume 2 - Pharmaceutical legislation on notice to applicants and regulatory guidelines for medicinal products for human use

https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2_en

(15) Le système européen de réglementation des médicaments

https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines_fr.pdf

(16) L'ANSM, agence d'évaluation, d'expertise et de décision

[https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/(offset)/0)

(17) European Medicines Agency – A propos de l’Agence. EMA Rev. 2, Mars 2019
https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/about-us-european-medicines-agency-ema_fr.pdf

(18) Site HMA – About CMDh
<https://www.hma.eu/cmdh.html>

(19) Site ICH – About ICH/ Mission
<https://www.ich.org/about/mission.html>

(20) Structure d’International Conference on Harmonization ICH
<https://wikimemoires.net/2012/04/structure-d-international-conference-on-harmonization-ich/>

(21) M4 : The Common Technical Document
<https://www.ich.org/products/ctd.html>

(22) Notice to Applicants VOLUME 2B - Presentation and format of the dossier Common Technical Document (CTD)
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf

(23) Constitution d’un dossier d’autorisation de mise sur le marché d’un médicament à usage humain et ses différentes procédures d’enregistrement en Europe. FEROYARD A. Thèse 2014
<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01064013/document>

(24) eSubmission Projects
<http://esubmission.ema.europa.eu/ectd/index.html>

(25) Notice to Applicants VOLUME 2A - Procedures for marketing
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol2/vol2a_chap1_rev6_201612.pdf

(26) Avis aux demandeurs - ANSM
https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ae1f0487eee12fc471179ecd8ccb21d.pdf

(27) Chapitre 4: Réglementation du Médicament - LEEM

<https://www.leem.org/sites/default/files/Reglementation-02.pdf>

(28) Notice to Applicants VOLUME 2A- Procedures for marketing authorisation CHAPTER 2-Mutual Recognition

https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/a/vol2a_chap2_2007-02_en.pdf

(29) Règlement (CE) 712/2012 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires

<https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:209:0004:0014:FR:PDF>

(30) Chapitre 5 : la Pharmacovigilance - LEEM

<https://www.leem.org/sites/default/files/pharmacovigilance.PDF>

(31) Article L.5211-1 du CSP

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000021964486&idTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20190906>

(32) Règlement (CE) 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) 178/2002 et le règlement (CE) 1223/2009 et abrogeant les Directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32017R0745&from=FR>

(33) Article R5211-7 du CSP

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006916194&dateTexte=&categorieLien=cid>

(34) Classification des DM dans le nouveau Règlement: les changements. Qualitiso, Avril 2017

<https://www.qualitiso.com/modifications-classification-dm-reglement-europeen/>

(35) Guidance document - Classification of Medical Devices. MEDDEV 2. 4/1 Rev. 9, Juin 2010

<https://ec.europa.eu/docsroom/documents/10337/attachments/1/translations>

(36) Medical Devices – Site Internet de la Commission Européenne

https://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices_en

(37) Le Guide bleu de la Commission européenne relatif à la mise en œuvre de la réglementation de l’Union européenne sur les produits - 2016

[https://eurlex.europa.eu/legalcontent/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52016XC0726\(02\)&from=FR](https://eurlex.europa.eu/legalcontent/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52016XC0726(02)&from=FR)

(38) Directive 93/42/CEE du Conseil du 14 juin 1993 relative aux Dispositifs Médicaux

<https://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1993L0042:20071011:FR:PDF>

(39) Les nouveaux Règlements européens relatifs aux Dispositifs Médicaux – ANSM, Juin 2018

https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/69466eda9febc9134f8ac498e6eb7944.pdf

(40) Guides MEDDEVs – Université de Lille, Avril 219

http://pharmacie.univ-lille.fr/coursenligne/marquagece/co/1_4_GuidesMEDDEVs.html

(41) NBOG Documents – Site Internet NBOG

<https://www.nbog.eu/nbog-documents/>

(42) Le marquage CE des Dispositifs Médicaux – LNE/GMED, Février 2013

(43) Liste des Organismes Notifiés pour le Règlement CE 2017/745 sur les Dispositifs Médicaux sur le Site de la Commission Européenne.

https://ec.europa.eu/growth/toolsdatabases/nando/index.cfm?fuseaction=directive.notifiedbody&dir_id=34

(44) Désignation des Organismes Notifiés – ANSM, Avril 2018

https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/72e6f37068b331cafe83c6782fc90bb8.pdf

(45) Evolution du cadre juridique de la mise sur le marché des Dispositifs Médicaux dans l'Union Européenne. C. Chadirac - Thèse 2015

(46) Chapitre IV: Organismes Notifiés (Article 35 à 50) – Règlement CE 2017/745

<http://nosobase.chu-lyon.fr/Reglementation/2017/reglement/05042017.pdf>

(47) A propos de la Commission Européenne. Site Internet Commission Européenne

https://europa.eu/european-union/about-eu/institutions-bodies/european-commission_fr

(48) About IMRDF – Site Internet IMRDF (International Medical Device Regulators Forum)

<http://www.imdrf.org/about/about.asp>

(49) «Summary Technical Documentation». GHTF, Février 2008

<http://www.imdrf.org/docs/ghtf/archived/SG1/technical-docs/ghtf-sg1-n011-2008-principles-safety-performance-medical-devices-080221.pdf>

(50) Non-In Vitro Diagnostic Device Market Authorization Table of Contents. IMRDF, Mars 2019

www.imdrf.org/docs/imdrf/final/technical/imdrf-tech-190321-nivd-dma-toc-n9.pdf

(51) Format IMRDF “Table des matières” pour la soumission des dossiers règlementaires des dispositifs médicaux. Qualitiso, Mai 2019.

<https://www.qualitiso.com/imdrf-table-des-matieres-dossier-soumission/>

(52) Procédures de marquage CE selon le Règlement DM 2017/745. Qualitiso, Décembre 2017

<https://www.qualitiso.com/marquage-ce-reglement-dispositifs-medicaux/>

(53) Parcours du Dispositif Médical en France - Guide pratique. HAS, Novembre 2017

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-12/guide_pratique_dm.pdf

(54) Guidance for manufacturers and Notified Bodies on reporting of Design Changes and Changes of the Quality System. NBOG's Best Practice Guide, Novembre 2014

http://www.doks.nbog.eu/Doks/NBOG_BPG_2014_3.pdf

(55) Guide pour l'interprétation de modifications substantielles dans le cadre d'un examen CE de type et de conception. GMED, Rev2, Août 2018

www.gmed.fr/guides/DM-Guide-interpretation-modif-marquage-ce-720DM0701-49.pdf

(56) Manual on borderline and classification in the community Regulatory framework for Medical Devices. Comission Européenne, Version 1.22, Mai 2019

<https://ec.europa.eu/docsroom/documents/35582/attachments/1/translations/en/renditions/native>

(57) Borderline products, drug-delivery products and medical devices incorporating, as an integral part, an ancillary medicinal substance or an ancillary human blood derivative. MEDDEV 2.1/3 Rev. 3, Décembre 2009

http://www.meddev.info/_documents/2_1_3_rev_3-12_2009_en.pdf

(58) Avis aux demandeurs - Dispositif Médical incorporant une substance médicamenteuse à titre accessoire. ANSM, Révision 3, Octobre 2012

https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/566fd8559d65f43c8ab0e4a5a73d259a.pdf

(59) Notice de Ialuset® crème. Site vidal, Octobre 2019

https://www.vidal.fr/parapharmacie/69672/ialuset_creme_acide_hyaluronique/

(60) Monographie de Hyalgan®. Site vidal, Septembre 2019

<https://www.vidal.fr/Medicament/hyalgan-8362.htm>

(61) Notice de Provedye®. Novembre 2015

<http://www.medac.fr/wp-content/uploads/2016/04/NOTICE-PROVEDYE-FR-v2016.pdf>

(62) Monographie Proveblue®. Site vidal, Octobre 2019

https://www.vidal.fr/Medicament/chlorure_de_methylthioninium_proveblue-107818.htm

(63) Notice du Physiodose®. Septembre 2019

<https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/vidal/produits-id11493n0-PHYSIODOSE-serum-physiologique.html>

(64) Monographie de Perfudom®. Site Vidal, Octobre 2019

https://www.vidal.fr/Medicament/chlorure_de_sodium_bioluz-3694.htm

(65) Les produits frontières: réflexion autour de l'attribution d'un statut réglementaire. Thèse M. Casado, 2012

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00727267/document>

(66) Les produits "frontières". K. Mazer, D. Clavelloux, T. Berger. Mémoire pour Droit des affaires appliqué au monde de la santé, Décembre 2013

https://www.memoireonline.com/09/18/10298/m_Les-produits-frontiere0.html#toc0

(67) Cour de Cassation, Chambre criminelle N178, Mai 1968

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichJuriJudi.do?idTexte=JURITEXT000007059381>

(68) Décision du 5 février 2016 portant suspension de la fabrication, de l'exportation, de la distribution en gros, de la mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux, de la détention en vue de la vente ou de la distribution à titre gratuit, de la publicité des produits dénommés Olioseptil® inhalation, huile de soin Oleo K et Baume secours de la société Laboratoires Ineldea. Journal Officiel, 10 février 2016

https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000032000190

(69) EU borderline cosmetic products review of current regulatory status. P. Morganti, S. Paglialunga. 2008

(70) Stratégie et enjeux de la marque ombrelle. Journal de l'économie. Mars 2015

https://www.journaldeconomie.fr/Strategie-et-enjeux-de-la-marque-ombrelle_a2108.html

(71) Gammes "ombrelles" de médicaments : risques de confusions. Revue Prescrire, Février 2015

<https://www.prescrire.org/fr/3/31/49838/0/NewsDetails.aspx>

(72) Médicaments: des boîtes similaires aux actions différentes, sources d'erreur. Revue Notre Temps, Février 2016

<https://www.notretemps.com/sante/actualites-sante/medicaments-dangereux-attention-marques-ombrelles,i80716>

(73) Médicaments: Débusquez les intrus en pharmacie. Revue Que Choisir, Janvier 2016

<https://www.quechoisir.org/actualite-medicaments-debusquez-les-intrus-en-pharmacie-n2343/>

(74) Marques ombrelles médicaments et multi-statuts : une stratégie industrielle au cœur d'une polémique de marques. A. Gallet, thèse Sciences pharmaceutiques. 2017

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01653376>

(75) Marques « ombrelles » : l'ANSM dit non. L'ordre des pharmaciens, Mars 2018

<http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Marques-ombrelles-l-ANSM-dit-non>

(76) Noms des médicaments: Recommandations à l'attention des demandeurs et titulaires d'autorisations de mise sur le marché et d'enregistrements. ANSM, Janvier 2018

https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d4cab7e61ee72dbff8b6f0aa4e8cda9f.pdf

(77) Toplexil Phyto®: risque de confusions. Revue Prescrire, Janvier 2016

<https://www.prescrire.org/fr/3/31/51653/0/NewsDetails.aspx>

(78) Monographie du Toplexil®. Site Vidal, Octobre 2019

<https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-otople01-TOPLEXIL.html>

(79) Notice de Toplexil Phyto®. Site Vidal, Octobre 2019

https://www.vidal.fr/actualites/16208/toplexil_phyto_sirop_nouveau_dispositif_medical_a_visee_antitussive/

(80) L'ANSM saisie sur le Toplexil Phyto®. Site Le pharmacien de France, Novembre 2015

<http://www.lepharmaciendefrance.fr/actualite-web/lansm-saisie-toplexil-phyto>

(81) Notice de Phytoxil®. Site Vidal, Octobre 2019

https://www.vidal.fr/parapharmacie/177007/phytoxil_sirop_adulte_enfant_2ans/

(82) Le choix du nom. Site La revue Pharma, Septembre 2017

<https://www.revuepharma.fr/2017/09/le-choix-du-nom/>

(83) Monographie Humex® Rhume. Site Vidal, Octobre 2019

<https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-jhufsn01-HUMEX-RHUME-solution-nasale.html>

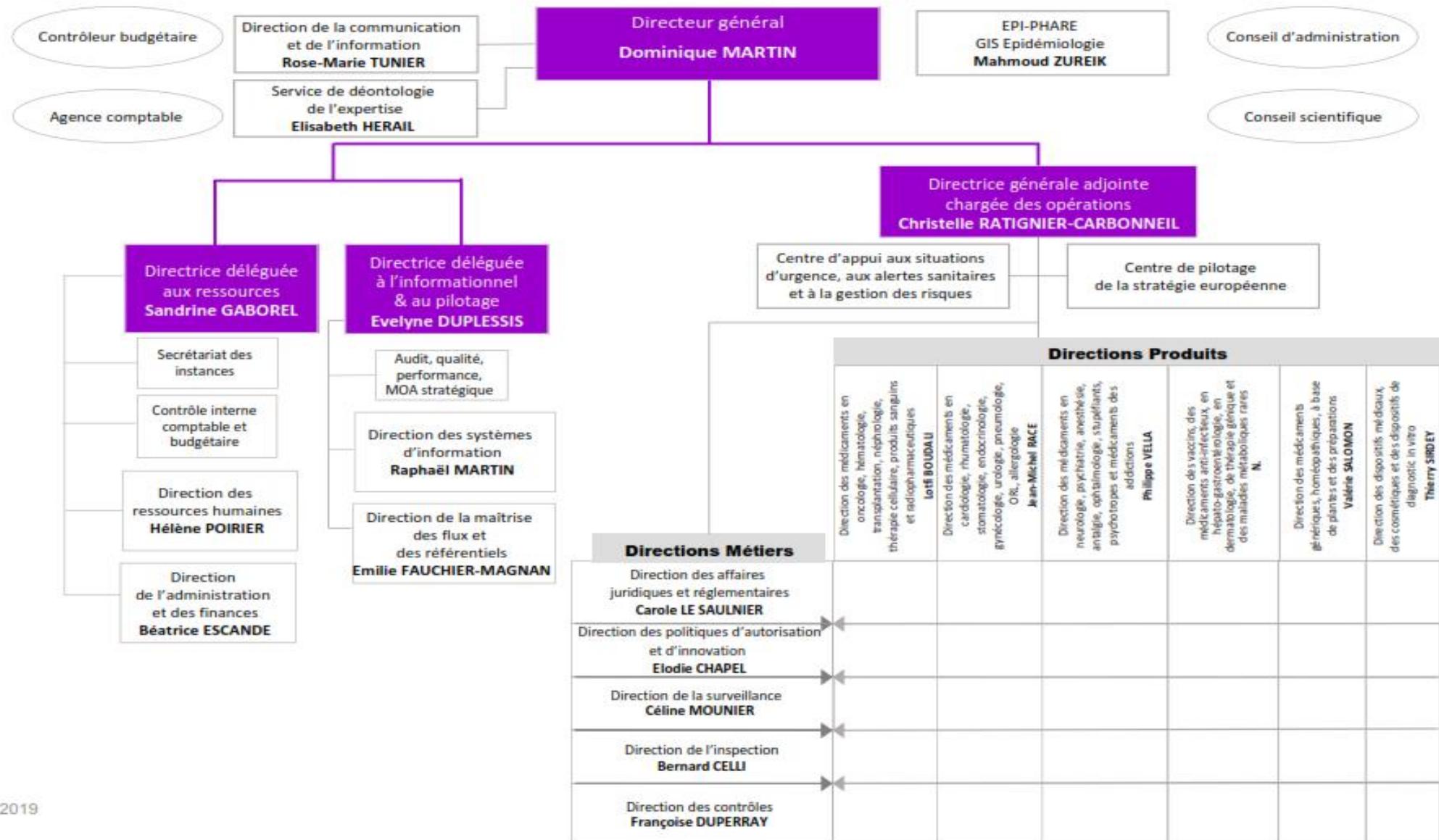
(84) Notice Humer® Nez très bouché. Site Vidal, Octobre 2019

https://www.vidal.fr/parapharmacie/133426/humer_nez_tres_bouche_sol_nasal_hypertonique_extrait_plantes/

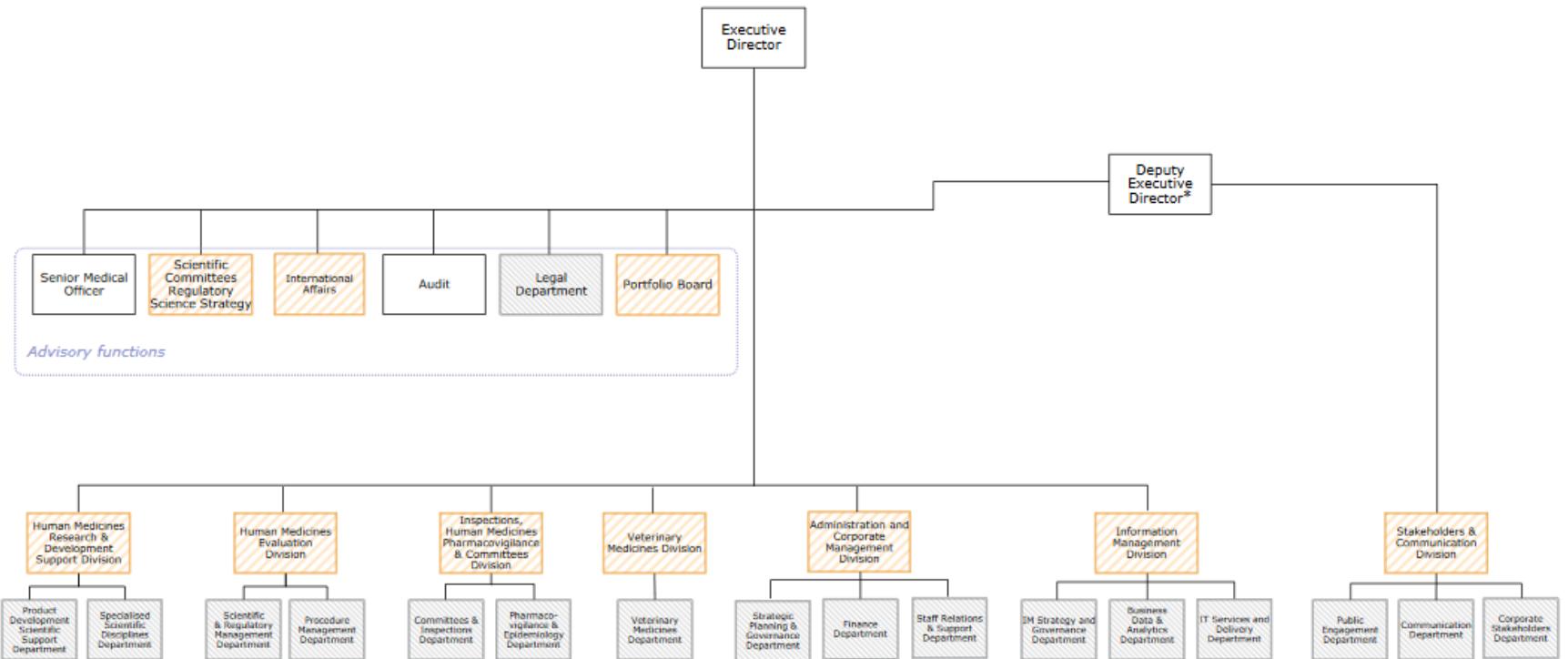
(85) Notice Humer® Sinusite. Site Vidal, Octobre 2019

https://www.vidal.fr/parapharmacie/198002/humer_sinusite_sol_nasal/

ANNEXES - Annexe 1: Organigramme de l'ANSM



Annexe 2: Organigramme de l'EMA



Key:

- Departments (Shaded grey)
- Divisions (Orange)
- Services / Offices (White)
- Italic* Interim appointment

Annexe 3: Calendrier de la Procédure Centralisée

DAY	ACTION
1	Start of the procedure
70	Receipt of the Assessment Reports from Rapporteur and Co-Rapporteur by CHMP members and EMEA. EMEA sends Rapporteur and Co-Rapporteur Assessment Report to the applicant making it clear that it only sets out their preliminary conclusions and that it is sent for information only and does not yet represent the position of the CPMP.
100	Rapporteur, Co-Rapporteur, other CHMP members and EMEA receive comments from Members of the CPMP.
115	Receipt of draft list of questions (including the CHMP recommendation and scientific discussion) from Rapporteur and Co-Rapporteur by CHMP members and EMEA.
120	CHMP adopts the list of questions as well as the overall conclusions and review of the scientific data to be sent to the applicant by the EMEA. Clock stop. At the latest by Day 120, adoption by CPMP of request for GMP / GCP inspection, if necessary (Inspection procedure starts).
121	Submission of the responses, including revised SPC, labelling and package leaflet texts in 13 languages, and restart of the clock. Submission of mock-ups in colour for each strength/form in the smallest pack-size covering all EU official languages, Norwegian and Icelandic and language combinations.
150	Joint response Assessment Report from Rapporteur and Co-Rapporteur received by CHMP members and the EMEA. EMEA sends joint Assessment Report to the applicant making it clear that it only sets out their preliminary conclusions and that it is sent for information only and does not yet represent the position of the CHMP. Where applicable, Inspection to be carried out
170	Deadline for comments from CHMP Members to be sent to Rapporteur and Co-Rapporteur, EMEA and other CHMP Members.
180	CHMP discussion and decision on the need for an oral explanation by the applicant. If oral explanation is needed, the clock is stopped to allow the applicant to prepare the oral explanation. Submission of final inspection report to EMEA, Rapporteur and Co-Rapporteur by the inspections team (at the latest by Day 180).
181	Restart the clock and oral explanation (if needed).
181 to 210	Final draft of English SPC, labelling and package leaflet sent by applicant to the Rapporteur and Co-Rapporteur, EMEA and other CPMP members.
By 210	Adoption of CHMP Opinion + CHMP Assessment Report (and timetable for the provision of revised translations)
215 at the latest	Applicant provides the CHMP members with SPC, package leaflet and labelling in the 13 languages. A copy of the cover letter is to be sent to the EMEA for information.
225	Preparation by the applicant of final revised translations of SPC, labelling and package leaflets taking account comments received from EMEA and CHMP.
230 at the latest	Applicant provides EMEA with final translations of SPC, package leaflets and labelling in the 13 languages. Revised full colour mock-ups covering all countries should also be submitted.
By 240	CPMP Assessment Report to be transmitted to the applicant. Transmission of Opinion in all EU languages to applicant, Commission, Member States and Norway and Iceland.
By 300	Finalisation of EPAR in consultation with Rapporteur, Co-Rapporteur, CPMP and applicant (the latter for confidentiality aspects).

Source: LEEM

Annexe 4: Etapes du marquage CE décrites par la Commission Européenne



Serment de Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes Condisciples :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.