

THESE POUR LE DIPLOME
D'ETAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE

Soutenue publiquement le 12 Décembre 2019
Par M. GALLANT Victor

Mise en conformité vis à vis du règlement (UE) 2017/745 :
Application à un dispositif médical sur le marché et son fabricant.



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Membres du jury :

Président : PERROY-MAILLOLS, Anne-Catherine, Professeur des Universités,
Faculté de Pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse : DECAUDIN Bertrand, Doyen de la Faculté de
Pharmacie de Lille, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Faculté des
Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Assesseur(s) : MARIX Jérôme, Responsable Assurance Qualité, Laboratoire HORUS
PHARMA, Saint Laurent du Var

Université de Lille

<u>Président :</u>	Jean-Christophe CAMART
<u>Premier Vice-président :</u>	Damien CUNY
<u>Vice-présidente Formation :</u>	Lynne FRANJIE
<u>Vice-président Recherche :</u>	Lionel MONTAGNE
<u>Vice-président Relations Internationales :</u>	François-Olivier SEYS
<u>Directeur Général des Services :</u>	Pierre-Marie ROBERT
<u>Directrice Générale des Services Adjointe :</u>	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

<u>Doyen :</u>	Bertrand DECAUDIN
<u>Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :</u>	Patricia MELNYK
<u>Assesseur aux Relations Internationales :</u>	Philippe CHAVATTE
<u>Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :</u>	Thomas MORGENROTH
<u>Assesseur à la Pédagogie :</u>	Benjamin BERTIN
<u>Assesseur à la Scolarité :</u>	Christophe BOCHU
<u>Responsable des Services :</u>	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique

Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques

Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique

Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie



Faculté de Pharmacie
de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

Jérôme et Carole, on ne peut pas rêver mieux comme chefs pour entrer dans la vie active, le monde des dispositifs médicaux. J'ai appris et j'apprends encore beaucoup avec vous deux. La vie serait bien plus triste sans vous et sans l'équipe.

Merci à Martine et Claude CLARET pour l'opportunité de travailler sur des dispositifs médicaux si particulier et merci pour votre confiance.

Merci à l'équipe HORUS PHARMA pour toutes ces aventures et tous ces rires, j'aurais terminé cette thèse bien plus vite sans vous mais ce n'est pas tout.

Merci à Monsieur DECAUDIN et toute l'équipe du Master "Dispositifs Médicaux et Biomatériaux", pour cette formation passionnante qui m'a grand ouvert les portes de ce milieu.

Merci à Monsieur TILLET qui m'a très gentiment transmis les résultats de son enquête portant sur le règlement (UE) 2017/745.

Merci à ma famille et cette question récurrente "Où en es-tu dans ta thèse ?". Je peux maintenant vous dire avec grand plaisir : "On y est !!".

Merci à Éléonore qui m'a suivi à Nice, à plus de 1000 km, j'ai hâte d'en faire bien plus encore à tes côtés.

Merci enfin à Willis Haviland Carrier, inventeur de la climatisation, sans qui rien de tout cela n'aurait été possible.

Remerciements.....	12
Tableaux et Figures.....	15
A. Liste des Tableaux	15
B. Liste des Figures.....	15
Liste des Abréviations	16
I. Introduction.....	17
II. Contexte règlementaire	18
A. Directive 93/42/CE	18
B. Vers une évolution de la réglementation	19
C. Le Règlement Européen (UE) 2017/745	21
1. Présentation générale.....	21
2. Différents acteurs du règlement (UE) 2017/745.....	23
Commission Européenne	23
Groupe de coordination en matière de dispositifs médicaux	23
Autorités Nationales Compétentes	23
Organismes notifiés	23
Opérateurs économiques	24
3. Calendrier d'application et dispositions transitoires	25
III. Impact Organisationnel du règlement (UE) 2017/745	26
A. Système de management de la qualité.....	26
B. Obligations du fabricant.....	28
C. Obligations du distributeur	29
D. Personne chargée de veiller au respect de la réglementation	30
E. Base de données EUDAMED	32
F. Conclusion quant à l'impact Organisationnel du règlement	33
IV. Impact Produit du règlement (UE) 2017/745	34
A. ODM5	34
B. Statut de dispositif médical	37
C. Classification	38
D. Procédure d'évaluation.....	40
E. Exigences générales en matière de sécurité et de performance	42
1. Chapitre I : Exigences générales.....	42
2. Chapitre II : Exigences relatives à la conception et à la fabrication.....	42
3. Chapitre III : Exigences relatives aux informations fournies avec le dispositif	43
F. Réponse aux exigences générales en matière de sécurité et de performance - Modes de preuve	44
1. Normes Harmonisées	44
2. Spécifications communes.....	45
G. Dispositif composé de substances.....	46
1. Absorption d'un collyre	48
La barrière cornéenne	48
La barrière hémato-aqueuse	48

La barrière chorio-rétinienne et hémato-rétinienne	48
2. Caractérisation du dispositif	49
Fabrication	49
Formulation	50
Conditionnement Primaire	50
3. Surveillance après commercialisation	51
4. Conclusion - Dispositifs composés de substances	51
H. Documentation technique	52
1. Structure de la documentation technique.....	52
2. Nomenclature.....	53
3. Stratégie de mise à jour de la documentation technique.....	53
I. Évaluation clinique.....	54
1. Référentiels applicables	54
Règlement (UE) 2017/745	54
MEDDEV 2.7/1 rev.4	54
2. Stratégie d'évaluation	55
J. Documentation technique relative à la surveillance après commercialisation..	58
1. Surveillance après commercialisation	58
2. Rapport périodique actualisé de sécurité	59
3. Suivi clinique après commercialisation	60
Principes généraux du suivi clinique après commercialisation	60
Réalisation d'étude de suivi clinique après commercialisation	60
4. Organisation de la surveillance après commercialisation.....	61
K. Étiquetage et Notice.....	62
1. Informations fournies par le fabricant.....	62
2. Nouveaux éléments.....	62
Symbole	62
Système d'Identifiant Unique des Dispositifs Médicaux	63
Date de fabrication.....	64
Notice d'utilisation.....	65
L. Conclusion sur l'impact Produit.....	66
V. Impact Économique du règlement (UE) 2017/745	67
A. Stratégie d'évaluation par produit.....	67
B. Mise en place d'essais complémentaires.....	67
C. Impact sur l'évaluation de la conformité	68
D. Conclusion sur l'impact économique	68
VI. Conclusion	69
VII. Annexes.....	71
A. ANNEXE 1 - Matrice de suivi de l'impact des exigences générale en matière de sécurité et de performance pour le produit ODM5.....	71
VIII. Références bibliographiques.....	88

Tableaux et Figures

A. Liste des Tableaux

- **Tableau 1** : Résumé des réponses à la consultation, p.18
- **Tableau 2** : Règle 21 et Reclassification, p.36
- **Tableau 3** : Procédures d'évaluation selon le règlement (UE) 2017/745, p.39
- **Tableau 4** : Structure du Plan d'évaluation clinique, p.53
- **Tableau 5** : Structure du Rapport d'évaluation clinique, p.54

B. Liste des Figures

- **Figure 1** : Passage des directives aux règlements, p.18
- **Figure 2** : Calendrier d'application, p.23
- **Figure 3** : Dispositif de délivrance OSD, p.48
- **Figure 4** : Organisation de la surveillance après commercialisation, p.59
- **Figure 5** : Symbole "Medical Device", p.60
- **Figure 6** : Résultat d'enquête (White-Tillet), p.66

Liste des Abréviations

- **ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
- **B/R** : Bénéfice / Risque
- **CE (Marquage CE)** : Conformité Européenne
- **CND** : Classificazione Nazionale dei Dispositivi medici
- **DM (MD)** : Dispositif Médical (Medical Device)
- **DMDIV** : Dispositif Médical de Diagnostic in-Vitro
- **DMIA** : Dispositif Médical Implantable Active
- **DC** : Dossier de Conception
- **DT** : Dossier Technique
- **EN** : European Standard
- **EUDAMED** : European Databank on Medical Devices
- **GHTF** : Global Harmonization Task Force
- **GMDN** : Global Medical Device Nomenclature
- **IMDRF** : International Medical Device Regulators Forum
- **ISO** : International Organization for Standardization
- **IUD (UDI)** : Identifiant Unique des Dispositifs
- **MEDDEV** : European Medical Device Vigilance System
- **NF** : Norme Française
- **OSD** : Ophthalmic Squeeze Dispenser
- **PIP** : Poly Implant Prothèse
- **PSUR** : Periodic Safety Update Report
- **RDM (MDR)** : Règlement des Dispositifs Médicaux (Medical Device Regulation)
- **SAC** : Surveillance Après Commercialisation
- **SCAC** : Suivi Clinique Après Commercialisation
- **SMQ** : Système de Management de la Qualité
- **STED** : Summary Technical Documentation
- **TOC** : Table Of Content
- **UE** : Union Européenne

I. Introduction

HORUS PHARMA est un laboratoire pharmaceutique spécialisé en ophtalmologie fondé en 2003 par Martine et Claude CLARET. La société intervient sur la majorité des segments relatifs à l'ophtalmologie, en développant des innovations pratiques alliant efficacité et innocuité.

Axé sur la sécurité des patients, HORUS PHARMA s'est forgé un savoir-faire reconnu dans le développement de formulations et de systèmes de délivrance de produits sans conservateur.

C'est cette démarche qui est à l'origine du dispositif ODM5, un dispositif médical de classe IIb utilisé pour le traitement de l'œdème cornéen.

Depuis sa mise sur le marché et année après année HORUS PHARMA a su démontrer la conformité de ce dispositif vis à vis des exigences réglementaires décrites dans la directive 93/42/CEE fixant les règles en matière de mise sur le marché des dispositifs médicaux en Europe. Cette conformité se traduit par la délivrance d'une attestation de conformité par un organisme notifié permettant l'apposition d'un marquage CE.

Aujourd'hui la réglementation applicable évolue pour répondre aux besoins du marché actuel avec le règlement (UE) 2017/745.

Cette adaptation se traduit par un renforcement global de la réglementation et introduit également des exigences en matière de transparence et de traçabilité afin d'améliorer la sécurité et la santé des patients.

Après avoir dressé le contexte réglementaire actuel et à venir, nous traiteront successivement de l'impact organisationnel, l'impact pour le produit ODM5 et ainsi que de l'impact économique global pour le laboratoire HORUS PHARMA de la mise en œuvre du règlement (UE) 2017/745.

II. Contexte réglementaire

A. Directive 93/42/CE

La réglementation applicable aux dispositifs médicaux en Europe prend principalement la forme de 3 directives :

- La 90/385/CEE concernant les dispositifs médicaux implantables actifs (DMIA) en application depuis 1990 ⁱ.
- La 98/79/CEE concernant les dispositifs médicaux de diagnostic in-vitro (DMDIV) en application depuis 1998 ⁱⁱ.
- La 93/42/CEE concernant les dispositifs médicaux (DM) n'étant ni implantables actifs ni utilisés à des fins de diagnostic in-vitro en application depuis 1993 ⁱⁱⁱ.

Il s'agit de textes réglementaires rédigés par le conseil de l'Union Européenne qui définissent des objectifs communs pour les états membres.

Cette réglementation est élaborée sur le principe de la "Nouvelle approche" dont l'objectif est de refondre l'harmonisation technique en Europe sur une nouvelle base en se limitant à harmoniser uniquement les exigences essentielles des produits et en appliquant le « renvoi aux normes » et le principe de reconnaissance mutuelle afin de mettre fin aux entraves techniques à la libre circulation des marchandises ^{iv}.

De manière plus concrète ces directives fixent les obligations de résultats et les normes définissent les moyens pour atteindre ces résultats.

La directive 93/42/CEE, qui concerne le produit ODM5, initialement publiée le 14 Juin 1993 a été modifiée en 1998, 2000, 2001, 2003 et finalement en 2007 par la directive 2007/47/CEE. Ces modifications visant à s'adapter aux évolutions du marché et à clarifier la lecture de la réglementation.

On retrouve dans cette directive :

- 23 articles
- 12 annexes
- 12 exigences essentielles
- 18 règles de classifications des dispositifs médicaux

Le tout regroupé dans un document de 60 pages.

Avant d'être mis sur le marché, un dispositif médical doit avoir obtenu son marquage CE, celui-ci est apposé sous la responsabilité du fabricant qui doit montrer la conformité de son dispositif médicaux aux exigences essentielles établies en annexe I de la directive 93/42/CEE.

Les modalités à mettre en œuvre sont proportionnelles au niveau de risque du dispositif, celui-ci étant traduit par une classification définie dans la directive, de la classe I, la moins critique, en passant par les classes IIa et IIb, jusqu'à la classe III, la plus critique en termes de sécurité.

En termes d'évaluation de la conformité, c'est le rôle des organismes notifiés désignés par les autorités nationales compétentes d'assurer la conformité aux exigences essentielles/générales par le biais d'audits réguliers du système d'assurance qualité et de la documentation technique des dispositifs médicaux.

B. Vers une évolution de la réglementation

Pour mieux identifier les lacunes de la réglementation actuelle et essayer de l'améliorer, la Commission a demandé en mai 2008 aux différents acteurs impliqués dans le cycle de vie du dispositif médical de répondre à un questionnaire sous forme d'une consultation publique intitulée « Refonte des directives relatives aux dispositifs médicaux » v.

M. Günter Verheugen, vice-président de la commission chargé des entreprises et de l'industrie, a déclaré : « Nous respectons l'engagement que nous avons pris de réduire et de simplifier les législations communautaires sur les dispositifs médicaux ainsi que de protéger au mieux la santé publique. À présent, nous avons besoin de connaître l'avis des parties intéressées sur la meilleure manière d'assurer la sécurité de nos concitoyens à l'avenir, tout en maintenant des conditions favorables à l'innovation et à la compétitivité dans l'industrie des dispositifs médicaux. »

L'objectif de cette consultation était d'obtenir le point de vue des parties prenantes sur un certain nombre d'aspect, par exemple :

- Existe-t-il des dispositifs médicaux n'entrant pas dans le champ d'application de la législation et qu'il conviendrait d'y inclure ?
- Faut-il réglementer les implants cosmétiques et les produits similaires au niveau de l'Union Européenne ?
- Comment faire pour éviter que différents niveaux d'évaluation soient utilisés au sein de l'Union Européenne ?
- Comment s'assurer que l'évaluation des dispositifs médicaux les plus importants et les plus innovants bénéficie d'une expertise appropriée ?
- En cas d'incident, quelle serait la meilleure solution pour garantir une réaction rapide et coordonnée dans l'Union Européenne afin de protéger les citoyens ?
- Avez-vous des suggestions à faire pour rendre la législation plus accessible et faciliter sa compréhension ?

Cette consultation a obtenu 200 réponses, principalement de la part des industriels (92 réponses), mais aussi de professionnels de santé et d'universitaires (33 réponses), des autorités de régulation (27 réponses) et des organismes notifiés (18 réponses). 21 émanaient de la France, soit 11% des réponses vi.

Les réponses publiées en octobre 2008 tendent vers un renforcement de la réglementation actuelle pour plus de transparence et de sécurité. Les résultats de cette enquête ont donné lieu à l'établissement d'axes d'amélioration pris en compte lors de la rédaction des futurs règlements Européens.

Tableau 1 : Résumé des réponses à la consultation

Résumé des réponses
Amélioration et renforcement de la réglementation
Rejet de l'attribution d'un rôle important à l'agence Européenne du médicament pour éviter un rapprochement avec la réglementation des médicaments
Élargissement du champ d'application pour l'intégration des dispositifs médicaux constitués de cellules ou tissus non-viables d'origine humaine, des dispositifs médicaux implantables ou invasifs à visée esthétique
Renforcement du contrôle des organismes notifiés
Renforcement de la surveillance des dispositifs post-commercialisation
Mise en place d'obligations pour les importateurs et les distributeurs

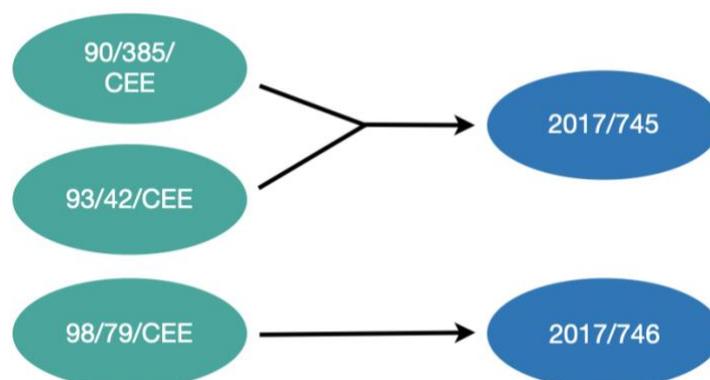
D'autres paramètres importants ont conduit à la mise en place d'une nouvelle réglementation :

- Les évolutions technologiques avec l'arrivée notamment des logiciels utilisés dans un contexte médical ou encore l'utilisation de nanomatériaux
- Les scandales sanitaires comme l'affaire des implants mammaires de la société PIP ou celle des prothèses de hanche du fabricant américain Johnson & Johnson se traduisant par un besoin accru de transparence, de surveillance et de sécurité.
- Le besoin d'harmonisation dans l'Union Européenne, du fait d'une transcription des directives en droit nationale dans chaque état membre.

Le travail initié en 2008 pour la mise à jour de la réglementation aboutit à la publication d'une première proposition en 2012 de deux règlements Européens. Un second projet a vu le jour en 2015 après délibération de la Commission Européenne l'année précédente. Enfin sont entrés en vigueur deux règlements le 25 mai 2017 :

- Le **règlement (UE) 2017/745** remplaçant la directive 90/385/CEE sur les dispositifs médicaux Implantables Actifs et la directive 93/42/CEE traitant des dispositifs médicaux ^{vii}
- Le **règlement (UE) 2017/746** remplaçant la directive 98/79/CEE sur les dispositifs de diagnostic In vitro ^{viii}

Figure 1 : Passage des directives aux règlements



C. Le Règlement Européen (UE) 2017/745

1. Présentation générale

Le règlement (UE) 2017/745 est publié en mai 2017, ses objectifs sont décrits comme suit :

Il convient, pour améliorer la santé et la sécurité, de renforcer considérablement certains aspects essentiels de l'approche réglementaire en vigueur, tels que la **supervision des organismes notifiés**, les **procédures d'évaluation de la conformité**, les **investigations cliniques et l'évaluation clinique**, la **vigilance** et la **surveillance du marché**, et d'introduire des dispositions garantissant la **transparence** et la **traçabilité** des dispositifs médicaux.

Règlement (UE) 2017/745, Considérant (4)

Outre les objectifs affichés, le format lui-même conduit à un mode de fonctionnement différent de ce qui était valable sous la directive : Le règlement est directement applicable dans tous les états membres alors qu'une directive doit d'abord être transcrite en droit national ^{ix}.

Pour exercer les compétences de l'Union, les institutions adoptent des règlements, des directives, des décisions, des recommandations et des avis. **Le règlement a une portée générale. Il est obligatoire dans tous ses éléments et il est directement applicable dans tout État membre.** La directive lie tout État membre destinataire quant au résultat à atteindre, tout en laissant aux instances nationales la compétence quant à la forme et aux moyens. La décision est obligatoire dans tous ses éléments. Lorsqu'elle désigne des destinataires, elle n'est obligatoire que pour ceux-ci. Les recommandations et les avis ne lient pas.

Traité sur le fonctionnement de l'Union Européenne, Article 288

Deux arguments ont été avancés lors de la grande consultation pour justifier un passage au règlement ^{vi}:

- L'allègement du travail des États membre en supprimant l'étape de la transposition en droit national
- Apport de lisibilité et de sécurité pour les entreprises : La nouvelle législation serait effective dans les 27 États membres en même temps et les disparités (différence de mise en œuvre) seraient réduites au minimum.

Le passage au règlement traduit donc un objectif d'uniformité réglementaire entre tous les États membres.

En termes de contenu nous avons, regroupés dans un document de 175 pages :

- 123 articles
- 16 annexes
- 23 exigences essentielles
- 22 règles de classifications des dispositifs médicaux

Le principe de la nouvelle approche reste de mise, les notions de surveillance après commercialisation, de vigilance, de transparence et de traçabilité sont renforcées ainsi que la supervision des organismes notifiés par les autorités nationales compétentes.

2. Différents acteurs du règlement (UE) 2017/745

Commission Européenne

Il s'agit de la principale institution de l'Union Européenne en charge de proposer et de mettre en œuvre les politiques communautaires. C'est la commission qui est à l'origine du règlement (UE) 2017/745.

Groupe de coordination en matière de dispositifs médicaux

Groupe institué par la commission Européenne composé de représentant nationaux chargé d'apporter un soutien technique et scientifique à la commission en ce qui concerne les dispositifs médicaux.

Autorités Nationales Compétentes

Autorités chargées par les gouvernements de contrôler le marché des dispositifs médicaux, ce rôle est tenu en France par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé).

Organismes notifiés

« Organisme notifié »

Un organisme d'évaluation de la conformité désigné en application du présent règlement.

Règlement (UE) 2017/745, Article 2 §42

Les organismes notifiés sont soumis à un processus de désignation strict défini dans le règlement (UE) 2017/745 au chapitre IV.

Depuis la mise en place des organismes notifiés dans les années 1990 de grand changement creusent l'écart entre la capacité des organismes notifiés et la charge de travail.

Des contrôles renforcés faisant suite aux scandales tels que l'affaire PIP ont conduit à une réduction de 30% des organismes disponibles x.

Le processus de désignation très lourd mais également le Brexit vont également amener à une réduction importante du nombre d'organismes notifiés et donc une augmentation de la charge de travail avec l'arrivée du règlement (UE) 2017/745.

Cette problématique a des conséquences pour le marché du dispositif médical ¹⁰ :

- Vulnérabilité accrue des petites et moyennes entreprises qui représentent 95% du marché du dispositif médical en Europe
- Accès retardé aux technologies innovantes
- Marché Européen moins concurrentiel à l'international
- Risque de rupture et incapacité des industriels à apporter des solutions aux patients et professionnels de santé.

Le processus de désignation est en cours, à la date du 27 Août 2019 seuls quatre organismes sont désignés ^{xi} :

- BSI UK
- DEKRA Certification GmbH
- IMQ ISTITUTO ITALIANO DEL MARCHIO DI QUALITÀ S.P.A.
- Tüv Sud

Il est fort probable qu'avec le Brexit les organismes anglais ne pourront plus être désignés. D'autres organismes ont déjà annoncé qu'ils ne poursuivraient pas le processus comme c'est le cas en Espagne.

Plusieurs dizaines d'organismes devraient normalement être désignés d'ici la fin d'année 2019 dont le GMED qui est le seul organisme d'évaluation Français, c'est lui qui est en charge du dispositif ODM5.

La situation à moins d'un an de la mise en application du règlement (UE) 2017/745 n'est pas réjouissante et il faudra s'attendre à une planification très compliquée des audits dans les mois, voire les années à venir.

Opérateurs économiques

Le règlement (UE) 2017/745 clarifie le rôle et les obligations des différents acteurs du marché : Le fabricant, le mandataire, l'importateur et le distributeur.

Pour ODM5, deux acteurs entrent en jeu :

- **Fabricant**

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.

Règlement (UE) 2017/745, Article 2 §30

HORUS PHARMA est fabricant du dispositif ODM5, de fait la société est tenue de respecter un certain nombre d'obligations définies dans l'article 10 du règlement (UE) 2017/745

- **Distributeur**

En tant que fabricant, il est de la responsabilité d'HORUS PHARMA de veiller à ce que ses distributeurs respectent leurs obligations définies dans l'article 14 du règlement (UE) 2017/745.

Toute personne physique ou morale faisant partie de la chaîne d'approvisionnement, autre que le fabricant ou l'importateur, qui met un dispositif à disposition sur le marché, jusqu'au stade de sa mise en service.

Règlement (UE) 2017/745, Article 2 §34

3. Calendrier d'application et dispositions transitoires

C'est dans le dernier article du règlement (UE) 2017/745 qu'est détaillé son calendrier d'application.

Il est applicable à partir du 26 mai 2020.

Règlement (UE) 2017/745, Article 123 §2

Entre l'entrée en vigueur et la mise en application du règlement il sera possible de choisir une procédure de marquage CE selon la directive ou selon le règlement, sous réserve de désignation des organismes notifiés selon l'une ou l'autre de ces réglementations, c'est la période de transition.

Publié en mai 2017, le règlement entre en application le 26 mai 2020 et à partir de cette période vont coexister les certificats de marquage CE conforme à la directive et ceux conformes au règlement. Cette période s'achèvera dès la fin de validité des certificats CE conformes à la directive et au plus tard en mai 2024 sous réserve qu'aucun changement affectant la sécurité, les performances ou l'indication ne soit opéré sur le dispositif, on parle de changement significatif.

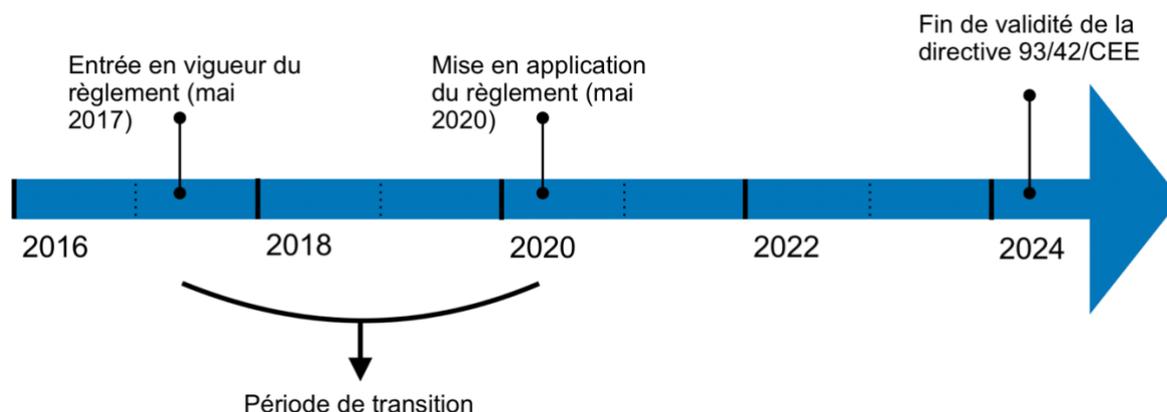
A partir de mai 2020 tout nouveau dispositif devra être conforme au règlement et au plus tard en 2024 les dispositifs marqués CE sous la directive devront l'être aussi.

ODM5 est déjà sur le marché, et donc dispose de son marquage CE, depuis 2014. Ce qui veut dire qu'il peut rester conforme à la directive jusque fin de validité de son certificat en Février 2021. Notre organisme notifié propose la mise en place d'un renouvellement exceptionnel permettant une extension de la validité de ce certificat jusqu'à mai 2024. Cette mesure à l'avantage de faciliter le travail de mise en conformité pour le fabricant mais est favorable aussi à l'organisme notifié, la charge de travail à venir étant très importante ^{xii} :

- De nouveaux produits à évaluer notamment les dispositifs à visée non médicale
- Reprise d'activité d'organismes ayant jeté l'éponge
- Nombre important de dossiers à revoir
- Augmentation du temps de traitement des dossiers car avec le règlement les dossiers seront plus conséquents

Dans le cadre d'une enquête public réalisé en décembre 2018 par le cabinet White Tillet auprès des industriels, pour 64% des personnes ayant répondu la proximité de la date d'application les inquiètes beaucoup ^{xiii}.

Figure 2 : Calendrier d'application



III. Impact Organisationnel du règlement (UE) 2017/745

A. Système de management de la qualité

L'article 10 du règlement (UE) 2017/745 décrit les obligations générales des fabricants

Le **système de gestion de la qualité** englobe toutes les parties et éléments de l'organisation d'un fabricant en rapport avec la qualité des processus, des procédures et des dispositifs. Il régit les ressources requises en matière de structure, de responsabilités, de procédures, de processus et de gestion pour appliquer les principes et les mesures nécessaires pour garantir la conformité avec les dispositions du présent règlement.

Règlement 2017/745/CE, Article 10 §9

notamment en ce qui concerne le système de management de la qualité.

En tant que fabricant de dispositifs médicaux, HORUS PHARMA dispose d'un système d'assurance qualité conforme à la norme "ISO 13485 : 2016 : Dispositifs médicaux - Systèmes de management de la qualité - Exigences à des fins réglementaires" ^{xiv}.

L'arrivée du nouveau règlement ne bouleverse pas les principes établis par l'ISO 13485 dont la dernière version est parue en 2016.

Il s'agit d'une norme internationale qui spécifie les exigences d'un système de management de la qualité pouvant être utilisées par un organisme à des fins de conception et de développement, de production, d'installation et de prestations associées des dispositifs médicaux, ainsi qu'à des fins de conception, de développement et de prestation de services connexes.

Les évolutions proposées par cette version 2016 vont dans le sens des exigences du règlement (UE) 2017/745 à l'égard de :

- La surveillance
- La gestion des incidents
- L'identifiant du dispositif
- La prise en compte des différents acteurs
- La gestion par le risque

La prise en compte de la norme seule n'est pas suffisante pour garantir la conformité du système vis à vis du règlement, un document d'orientation publié en 2018 permet de faire le lien entre le règlement et la version 2016 de la norme ISO 13485 : FD CEN-TR 17223 ^{xv}.

Il s'agit d'un rapport technique élaboré dans le but de fournir des recommandations relatives à la relation entre la norme ISO 13485 dans sa version actuelle de 2016 et les exigences présentées dans les règlements Européens relatifs aux dispositifs médicaux (Règlement (UE) 2017/745) et aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (Règlement (UE) 2017/746). La prise en compte de ce rapport technique est indispensable pour la mise à jour du système de management de la qualité.

B. Obligations du fabricant

Le règlement (UE) 2017/745 est principalement à destination du fabricant, comme l'était la directive 93/42/CE. Les obligations qui incombent au fabricant sont retrouvées dans les chapitres suivant du règlement :

- Chapitre II : Mise à disposition sur le marché et mise en service des dispositifs, obligations des opérateurs économiques, retraitement, marquage CE et libre circulation
- Chapitre III : Identification et traçabilité des dispositifs, enregistrement des dispositifs et des opérateurs économiques, résumé des caractéristiques de sécurité et des performances cliniques et base de données Européenne sur les dispositifs médicaux
- Chapitre V : Classification et évaluation de la conformité

Il n'existe que peu de bouleversements pour HORUS PHARMA, notamment du fait de l'établissement d'un système de management de la qualité conforme à la dernière version de la norme ISO 13485.

Il est également de la responsabilité du fabricant de s'assurer que ses distributeurs respectent leurs obligations, celle-ci se retrouvent à l'article 14 du règlement (UE) 2017/745. En conséquence, la procédure de suivi des distributeurs d'HORUS PHARMA sera mise à jour pour tenir compte de ces obligations, il en va de même pour les contrats de distribution.

C. Obligations du distributeur

En tant que distributeur, HORUS PHARMA est tenu de respecter les obligations du distributeur. Une procédure spécifique relative à la distribution des dispositifs médicaux par HORUS PHARMA sera établie en y intégrant ces obligations.

- Contrôle administratif des dispositifs à réception
- Obligation d'information en cas de non-conformité, de risque grave ou de falsification
- Respect des conditions de stockage et de transport des dispositifs
- Surveillance après commercialisation avec gestion d'un registre
- Communication et coopération avec les autorités compétentes

Afin de garantir le respect de ces obligations, celles-ci seront intégrées aux contrats et aux cahiers des charges établis avec les fabricants. Même si la notion de distributeur est nouvelle dans règlement, les obligations associées sont tracées dans les contrats de distribution d'HORUS PHARMA depuis longtemps.

D. Personne chargée de veiller au respect de la réglementation

Les fabricants disposent au sein de leur organisation d'au moins **une personne chargée de veiller au respect de la réglementation** possédant l'expertise requise dans le domaine des dispositifs médicaux.

Règlement 2017/745/CE, Article15

Il s'agit d'une évolution majeure, qui s'inspire de la notion de pharmacien responsable dans le domaine du médicament.

Au sein d'HORUS PHARMA, cette fonction sera attribuée à différents collaborateurs en fonction des missions décrites ci-dessous :

La personne chargée de veiller au respect de la réglementation a au moins pour mission de faire en sorte que :

- A. la **conformité des dispositifs soit correctement vérifiée**, conformément au système de gestion de la qualité dans le cadre duquel les dispositifs concernés sont fabriqués, avant la libération d'un dispositif ;
- B. la **documentation technique** et la **déclaration de conformité UE** soient établies et tenues à jour ;
- C. les obligations en matière de **surveillance après commercialisation** soient remplies, conformément à l'article 10, paragraphe 10 ;
- D. les obligations en matière de **notification** visées aux articles 87 à 91 soient remplies ;
- E. dans le cas de dispositifs faisant l'objet d'une investigation, la **déclaration visée à l'annexe XV**, chapitre II, section 4.1, soit délivrée.

Règlement 2017/745/CE, Article15 §3

Les aspects qualité seront à la charge du responsable assurance qualité, la partie réglementaire et surveillance après commercialisation sera sous la responsabilité du chargé du cycle de vie des dispositifs médicaux, la matériovigilance sera tenue par le responsable vigilance et enfin la directrice R&D se chargera de la partie clinique.

Cette équipe sera coordonnée par le pharmacien responsable, point de contact privilégié des autorités compétentes et de l'organisme notifié.

Cette désignation fait sens dans la mesure où ces personnes disposent de l'expérience et des qualifications suffisantes pour exercer ce poste :

- Diplôme de docteur en pharmacie ou ingénierie chimique
- Expérience d'au moins une année dans domaine de l'assurance qualité ou les affaires réglementaires en rapport avec les dispositifs médicaux

Les exigences en termes de qualifications décrites dans le premier paragraphe de ce même article 5 :

- un diplôme, un certificat ou un autre document de certification formelle sanctionnant des études universitaires en droit, en médecine, en pharmacie, en ingénierie ou dans une autre discipline scientifique pertinente, ou un cycle de cours reconnu équivalent par l'État membre concerné, et une expérience professionnelle d'au moins un an dans le domaine de la réglementation ou des systèmes de gestion de la qualité en rapport avec les dispositifs médicaux ; ou
- une expérience professionnelle de quatre ans dans le domaine de la réglementation ou des systèmes de gestion de la qualité en rapport avec les dispositifs médicaux.

La personne chargée de veiller au respect de la réglementation est donc responsable de garantir la sécurité et les performances du dispositif médical tout au long de son cycle de vie et est le point de contact privilégié des autorités compétentes.

Le pharmacien responsable sera désigné officiellement avant la mise en application du règlement et fera l'objet d'un enregistrement dans la base de données EUDAMED dès que celle-ci sera opérationnelle.

E. Base de données EUDAMED

La base de données Européenne sur les dispositifs médicaux ou base EUDAMED est un système de gestion électronique des données relatives aux dispositifs médicaux établi par la commission Européenne dans le but d'améliorer la surveillance et la traçabilité des dispositifs médicaux ainsi que la transparence vis à vis des patients.

Les objectifs sont les suivants :

- A. **permettre au public d'être correctement informé des dispositifs mis sur le marché**, des certificats correspondants délivrés par les organismes notifiés et des opérateurs économiques concernés ;
- B. permettre **l'identification unique des dispositifs** dans le marché intérieur et faciliter leur traçabilité ;
- C. **permettre au public d'être correctement informé des investigations cliniques** et aux promoteurs d'investigations cliniques de se conformer aux obligations énoncées aux articles 62 à 80, à l'article 82, et dans tout acte adopté conformément à l'article 81 ;
- D. **permettre aux fabricants de se conformer aux obligations en matière d'information** énoncées aux articles 87 à 90 et dans tout acte adopté conformément à l'article 91 ;
- E. **permettre aux autorités compétentes des États membres et à la Commission de s'acquitter des tâches que leur impose le présent règlement** en connaissance de cause et renforcer la coopération entre elles.

Règlement 2017/745/CE, Article 33 §1

La mise en route est prévue pour le 26 mai 2020 ou, dans le pire des cas, 6 mois plus tard. Dans ce contexte, HORUS PHARMA devra effectuer les actions suivantes :

- Enregistrement de la société dans la base de données ainsi que de la personne chargée de veiller au respect de la réglementation,
- enregistrement des produits dans la base de données,
- enregistrement dès que nécessaire des identifiants uniques dans la base de données.

Un guide du groupe de coordination des dispositifs médicaux du 13 mai 2019 intitulé "Guidelines for Member States on the use of Data Exchange solutions - MDR EUDAMED" ^{xvi} indique que la communication des informations sur la base EUDAMED en ce qui concerne les identifiants uniques et des données relatives aux dispositifs peut se faire via l'interface utilisateur pour les entreprises enregistrant moins de 100 dispositifs, ce qui est le cas d'HORUS PHARMA.

Enfin, la mise en place de cette base de données donne lieu à de nouvelles dispositions en matière de communication avec les autorités compétentes, il faudra désormais passer par l'interface EUDAMED pour communiquer les informations relatives à la surveillance après commercialisation ou aux incidents.

F. Conclusion quant à l'impact Organisationnel du règlement

Le règlement (UE) 2017/745 ne réinvente pas la roue en termes d'organisation, on peut parler plutôt d'un renforcement des exigences afin d'améliorer la sécurité des dispositifs sur le marché.

Deux nouveautés importantes sont introduites :

- La personne chargée de veiller au respect de la réglementation
- La base de données EUDAMED pour l'enregistrement des données relatives aux opérateurs économiques et aux dispositifs médicaux

Dans le cadre de la transition vers le nouveau règlement, il a déjà été établi que les certificats produits restent valables jusqu'à fin de validité cependant certaines obligations doivent être respectées dès mai 2020 et constitue les évolutions prioritaires du système de management de la qualité à prévoir (Règlement (UE) 2017/745, article 120 §3) :

- Surveillance après commercialisation
- Vigilance
- Enregistrement des opérateurs économiques
- Enregistrement des dispositifs

La certification ISO 13485 : 2016 permet d'établir une base à notre système de management de la qualité d'où découle l'ensemble des obligations en termes d'organisation de la société. L'analyse d'écart avec le document d'orientation et la prise en compte des obligations complémentaire figurant dans le règlement permettront l'établissement d'un système conforme sous la responsabilité de la personne chargée de veiller au respect de la réglementation.

Au sein d'HORUS PHARMA un certain nombre d'actions ont déjà été réalisées afin d'éviter de se retrouver en situation de non-conformité le 26 mai 2020 notamment la soumission au GMED de procédures conformes au règlement (UE) 2017/745 relatives à la surveillance après commercialisation, la vigilance, l'évaluation clinique et le suivi clinique après commercialisation dans le cadre de la procédure de renouvellement exceptionnel.

De plus, l'ensemble des exigences seront intégrées à un système de management de la qualité qui sera audité en début d'année 2020 par un organisme indépendant. S'en suivra la levée des écarts pour une mise à jour définitive et une mise en application dès mai 2020.

IV. Impact Produit du règlement (UE) 2017/745

A. ODM5

ODM5 est un dispositif médical selon la directive 93/42/CEE. Il s'agit d'une solution hyper saline destinée à la prise en charge de l'œdème de la cornée.

« Dispositif médical »

Tout instrument, appareil, équipement, logiciel, matière ou autre article, utilisé seul ou en association, y compris le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostique et/ou thérapeutique, et nécessaire au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins:

- de diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement ou d'atténuation d'une maladie,
- de diagnostic, de contrôle, de traitement, d'atténuation ou de compensation d'une blessure ou d'un handicap,
- d'étude ou de remplacement ou modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique,
- de maîtrise de la conception, 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.

L'action principale du dispositif est mécanique, il s'agit d'un pompage de l'excès de fluides dans le tissu cornéen par effet osmotique. ODM5 est préconisé pour réduire les œdèmes cornéens tels que :

- Les œdèmes causés par des dystrophies cornéennes
- Les œdèmes post traumatiques
- Les œdèmes post chirurgicaux

Au-delà du statut de dispositif médical, la directive 93/42/CEE permet d'établir une classification tenant compte des aspects suivants :

- Finalité
- Caractère invasif (voire implantable)
- Caractère actif
- Durée d'utilisation
- Parties du corps concernées

Ces critères sont directement liés à la dangerosité du dispositif et permettent de définir via 18 règles pour 56 critères de classifications 4 classes de risques : I, IIa, IIb et III.

ODM5 est un dispositif de classe IIb selon la règle 5 de classification de la directive 93/42/CEE.

Règle 5

Tous les dispositifs invasifs en rapport avec les orifices du corps, autres que les dispositifs invasifs de type chirurgical et qui ne sont pas destinés à être raccordés à un dispositif médical actif ou qui sont destinés à être raccordés à un dispositif médical actif de classe I:

- font partie de la classe I s'ils sont destinés à un usage temporaire,
- font partie de la classe IIa s'ils sont destinés à un usage à court terme, sauf s'ils sont utilisés dans la cavité buccale jusqu'au pharynx, dans le conduit auditif externe, jusqu'au tympan ou dans une cavité nasale auxquels cas ils font partie de la classe I,
- **font partie de la classe IIb s'ils sont destinés à un usage à long terme**, sauf s'ils sont utilisés dans la cavité buccale jusqu'au pharynx, dans le conduit auditif externe, jusqu'au tympan ou dans une cavité nasale et ne sont pas susceptibles d'être absorbés par la muqueuse, auxquels cas ils font partie de la classe IIa.

Tous les dispositifs invasifs en rapport avec les orifices du corps, autres que les dispositifs invasifs de type chirurgical, destinés à être raccordés à un dispositif médical actif de la classe IIa ou d'une classe supérieure, font partie de la classe IIa.

93/42/CEE, Annexe III §2.1

Ce préambule permet de dresser une carte d'identité plus détaillée de notre dispositif. ODM5 est donc un dispositif médical invasif, c'est à dire qu'il pénètre partiellement ou entièrement à l'intérieur du corps soit par un orifice du corps soit à travers la surface du corps, destiné à un usage long terme, c'est à dire destiné à un usage continu pendant plus de trente jours.

Deux autres catégories existent en termes de durée d'utilisation :

- Usage temporaire : Normalement destiné à être utilisé en continu pendant moins de soixante minutes.
- Usage court terme : Normalement destiné à être utilisé en continu pendant trente jours au maximum

La durée d'utilisation est un paramètre important de la classification car elle conditionne la dangerosité du dispositif.

Orifice du corps

Toute ouverture naturelle du corps, ainsi que la surface externe du globe oculaire, ou toute ouverture artificielle permanente, par exemple une stomie.

93/42/CEE, Annexe III §1.2

L'orifice du corps dans notre cas, s'agissant d'un collyre, est bien évidemment la surface externe du globe oculaire.

Il ne s'agit pas d'un dispositif invasif de type chirurgical car l'introduction dans le corps ne se fait pas au moyen d'un acte chirurgical.

ODM5 est un dispositif médical marqué CE, conforme à la directive et évalué selon les modalités décrites dans son annexe II, incluant le point 4 : Examen complet du système d'assurance qualité et examen de la conception du dispositif médical. Cette procédure d'évaluation a permis la délivrance d'un certificat CE par le GMED, la dernière version étant valide jusqu'au 21 Février 2021.

Les caractéristiques principales de notre dispositif sont établies, avec le règlement (UE) 2017/745 chacune d'entre elles doit être revue afin d'évaluer l'incidence de ce texte sur le dispositif ODM5.

B. Statut de dispositif médical

Avec le règlement (UE) 2017/745, le champ d'application est revu pour inclure notamment des dispositifs non médicaux, la définition de dispositif médical est complétée (cf. ci-dessous la définition de dispositif médical, en gras les éléments ajoutés).

« Dispositif médical »

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

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

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

Les produits ci-après sont également réputés être des dispositifs médicaux :

- **les dispositifs destinés à la maîtrise de la conception ou à l'assistance à celle-ci,**
- **les produits spécifiquement destinés au nettoyage, à la désinfection ou à la stérilisation des dispositifs visés à l'article 1er, paragraphe 4, et de ceux visés au premier alinéa du présent point;**

ODM5 garde son statut, rien ne change en ce qui concerne l'action principale qui ne doit pas être obtenue par des moyens pharmacologiques, immunologiques ou par métabolisme. La destination thérapeutique est également inchangée dans la définition.

C. Classification

Le règlement (UE) 2017/745 s'accompagne de nouvelles règles de classification. La directive 93/42/CEE proposait 18 règles pour 56 critères, avec le règlement on passe à 22 règles et 80 critères. La tendance est au durcissement de la classification, il convient de se poser la question quant à une éventuelle reclassification ou un changement de règle de classification pour le dispositif ODM5.

Mise à part quelques menues modifications dans la forme, la règle 5 est identique dans la directive et dans le règlement.

Une nouvelle règle de classification entre en jeu dans le règlement, la règle 21 qui traite des dispositifs composés de substances.

Règle 21

Les dispositifs qui sont composés de substances ou de combinaisons de substances qui sont destinées à être introduites dans le corps humain par un orifice du corps ou par application sur la peau et qui sont absorbées par le corps humain ou dispersées localement dans celui-ci relèvent :

- de la classe III si les substances en question, ou les produits de leur métabolisme, sont systémiquement absorbés par le corps humain conformément à la destination du dispositif,
- de la classe III si les substances en question atteignent leur destination dans l'estomac ou plus loin dans le tractus gastro-intestinal et si elles, ou les produits de leur métabolisme, sont systémiquement absorbés par le corps humain,
- de la classe IIa si les substances en question sont appliquées sur la peau ou si elles sont appliquées dans la cavité nasale ou buccale jusqu'au pharynx et atteignent leur destination dans ces cavités, et
- **de la classe IIb dans tous les autres cas.**

Règlement (UE) 2017/745, Annexe VIII §7.8

De manière générale, la règle 21 conduit à des reclassifications (voir ci-dessous).

Tableau 2 : Règle 21 et Reclassification

Type de dispositifs	Avant	Après
Capteur de graisse	Classe IIa	Classe III
Lubrifiant oculaires	Classe IIa	Classe IIb
Ovules / Gel vaginaux	Classe IIa	Classe IIb
Spray hyper/isotonique nasal	Classe IIa	Classe IIa

ODM5 est un collyre, une solution hyper saline et donc de fait un dispositif composé de substance. Si l'on tient compte de la destination de notre dispositif, celui-ci est destiné à être appliqué sur la surface du globe oculaire qui selon la définition présente à la fois dans la directive et dans le règlement est un orifice du corps. Ceci en fait un dispositif invasif en rapport avec un orifice du corps tel que décrit dans la règle 5.

Les deux règles conduisent à la même classe IIb, il n'y a donc pas de reclassification prévue pour le dispositif ODM5, mais la règle 5 est plus pertinente au regard de la destination du dispositif.

D. Procédure d'évaluation

Comme indiqué précédemment, la procédure d'évaluation ayant conduit à l'obtention du marquage CE consistait à évaluer :

- Le système complet d'assurance qualité
- La conception du dispositif médical, c'est à dire une évaluation de la documentation technique

Il s'agit de la voie d'évaluation la plus utilisée pour les dispositifs médicaux de classe IIa et IIb. Dans le cadre de la directive, on parle d'une évaluation via l'annexe II incluant le paragraphe 4, son pendant dans le règlement est la procédure d'évaluation de la conformité sur la base d'un système de management de la qualité et de l'évaluation de la documentation technique. Cette procédure est décrite dans l'annexe IX du règlement (UE) 2017/745.

Elle inclut trois parties, applicables ou non en fonction de la classe du dispositif et de ses caractéristiques, les parties applicables au dispositif ODM5 sont en gras dans la liste ci-dessous :

- **I : Système de Management de la Qualité : évaluation, audit, surveillance par l'ON**
- II : Évaluation de la documentation technique :
 - **4 : procédure pour les classes IIb et III**
 - 5 : procédures spéciales :
 - 5.2 : dispositif incorporant une substance médicamenteuse
 - 5.3 : organes, tissus, cellules, ... d'origine humaine ou animale
 - **5.4 : substance absorbée ou dispersée par le corps humain**
 - 6 : vérification de lot (pour les DM combinés, la vérification est réalisée par un labo)
- **III : dispositions administratives**

D'autres procédures d'évaluation sont décrites dans les annexes X et XI :

- Annexe X : L'organisme notifié vérifie que le dispositif, sa documentation technique et les processus en place sont conformes aux exigences du règlement, en s'appuyant notamment sur un échantillon représentatif de la production
- Annexe XI : Procédure d'évaluation qui consiste en en vérification du système d'assurance qualité de la production (Partie A) et de la vérification de chaque dispositif fabriqué (Partie B).

Les différentes procédures d'évaluation applicable en fonction de la classe du dispositif sont présentées dans le tableau ci-dessous, ces différentes options sont détaillées dans l'article 52 du règlement (UE) 2017/745 ^{xvii} :

Tableau 3 : Procédures d'évaluation selon le règlement (UE) 2017/745

Classe	Annexe IX			Annexe X	Annexe XI	
	I, III	II.4	Tout		Partie A	Partie B
	SMQ	DT			Assurance Qualité Production	Vérification du produit
Is, m, c.r (SMQ limité)	X				X	
Ila	X	X			X + DT	
						X + DT
Ilb	X	X				
				X	X	X
III			X			
				X	X	X

La procédure d'évaluation de la conformité décrite dans l'annexe IX reste de mise car elle permet la certification du produit mais également du système d'assurance qualité, certification selon la norme ISO 13485 en vigueur.

Dans le cadre d'une évaluation par le GMED, les règles ont été établies lors d'une journée d'information en Décembre 2018 :

- Évaluation de la documentation par le biais d'un audit documentaire
- Évaluation du système de management de la qualité par le biais d'un audit sur site

Les règles ont changé. Sous la directive, la revue de la documentation technique était principalement réalisée sur site. Il n'y aura donc plus la possibilité d'échanger directement avec l'auditeur pour clarifier le contenu de la documentation lorsque cela sera nécessaire.

E. Exigences générales en matière de sécurité et de performance

Dans le cadre de la directive il était requis d'être conforme à des exigences essentielles, celles-ci, avec le règlement (UE) 2017/745, ne sont plus essentielles mais générales en matière de sécurité et de performance et il est toujours indispensable de s'y conformer afin d'obtenir un marquage CE.

Ces exigences concernent le produit et les activités du fabricant, leur respect doit garantir la sécurité et les performances du dispositif médical.

Le renforcement opéré par ce règlement s'accompagne d'une augmentation des exigences, nous passons de 12 exigences essentielles à 23 exigences générales en matière de sécurité et de performances.

Pour ODM5, parmi ces 23 exigences seules 14 sont applicables dont 4 en partie seulement. Les autres ne sont pas applicables du fait des caractéristiques du dispositif. Un tableau de synthèse est disponible en annexe I de ce document.

Le règlement (UE) 2017/745 liste dans son annexe I les exigences à prendre en compte, cette annexe se compose de 4 chapitres :

1. Chapitre I : Exigences générales

Exigences numéro 1 à 9, ces premières exigences concernent principalement la sécurité et les performances du dispositif. Les caractéristiques de sécurité et de performance doivent être conservées à un niveau acceptable tout au long de la vie du dispositif, les risques associés doivent être réduits au minimum et être acceptables au regard des bénéfices quantifiés.

La plupart de ces exigences ont un équivalent dans la directive.

2. Chapitre II : Exigences relatives à la conception et à la fabrication

L'objectif de ce chapitre est de garantir que la conception et la fabrication n'altèrent pas la sécurité et les performances du dispositif.

Ces exigences ne sont pas toutes applicables car certaines sont spécifiques de catégories de dispositifs (Dispositifs implantables actifs, Dispositifs à fonction de mesurage...).

On notera l'exigence 12 traitant des dispositifs contenant une substance considérée comme un médicament et dispositifs composés de substances ou de combinaisons de substances qui sont absorbées par le corps humain ou dispersées localement dans celui-ci. Il s'agit d'une nouvelle exigence et celle-ci a un impact très important quant à la conformité du dispositif ODM5.

Les dispositifs qui sont composés de substances ou de combinaisons de substances qui sont destinées à être introduites dans le corps humain et qui sont absorbées par le corps humain ou dispersées localement dans celui-ci sont, le cas échéant et uniquement pour les aspects ne relevant pas du présent règlement, conformes aux exigences applicables prévues à l'annexe I de la directive 2001/83/CE, en ce qui concerne **l'absorption**, la **distribution**, le **métabolisme**, **l'excrétion**, la **tolérance locale**, la **toxicité**, les **interactions** avec d'autres dispositifs, médicaments ou substances et les **risques d'effets indésirables**, comme le prévoit la procédure d'évaluation de la conformité applicable en vertu du présent règlement.

Règlement (UE) 2017/745, Annexe I §12.2

Le règlement prévoit donc de se conformer aux exigences de la réglementation des médicaments dans le cas de dispositifs composés de substances. Il est ensuite précisé dans l'annexe II § 6.2.c qu'il est possible de justifier l'absence de telles études.

3. Chapitre III : Exigences relatives aux informations fournies avec le dispositif

Il s'agit de l'exigence numéro 23, la dernière exigence. Celle-ci consiste en une liste de 65 critères correspondant à l'ensemble des informations qui devront figurer sur la notice, la boîte ou encore l'étiquette du dispositif.

On notera parmi les nouveautés du règlement l'affichage support IUD (identifiant unique du dispositif), la mise en place d'un symbole indiquant que le dispositif est un dispositif médical ou l'exigence de faire figurer la composition qualitative globale des dispositifs composés de substance mais également des informations quantitatives sur la ou les substances permettant d'obtenir l'action principale voulue.

L'étiquette comporte toutes les informations suivantes :

Dans le cas des dispositifs qui sont composés de substances ou de combinaisons de substances qui sont destinées à être introduites dans le corps humain par un orifice du corps ou par application sur la peau et qui sont absorbées par le corps humain ou dispersées localement dans celui-ci, la **composition qualitative globale du dispositif et des informations quantitatives sur le ou les composants principaux permettant d'obtenir l'action principale voulue.**

Règlement (UE) 2017/745, Annexe I §23.2.r

ODM5 est un dispositif invasif composé de substances donc introduit dans le corps humain par un orifice du corps et dispersé sur la surface du globe oculaire. La substance permettant d'obtenir l'action principale étant le chlorure de sodium, sa concentration doit figurer sur l'étiquette du dispositif, ce qui est déjà le cas.

F. Réponse aux exigences générales en matière de sécurité et de performance - Modes de preuve

1. Normes Harmonisées

Afin de se conformer aux exigences réglementaires applicables, le fabricant a le plus souvent recours à des normes ^{xviii}.

« Norme »

une spécification technique, approuvée par un organisme reconnu de normalisation, pour application répétée ou continue, dont le respect n'est pas obligatoire et qui relève de l'une des catégories suivantes :

- A. «norme internationale », une norme adoptée par un organisme international de normalisation ;
- B. «norme Européenne », une norme adoptée par une organisation Européenne de normalisation ;
- C. «norme harmonisée », une norme Européenne adoptée sur la base d'une demande formulée par la Commission pour l'application de la législation d'harmonisation de l'Union ;
- D. «norme nationale », une norme adoptée par un organisme national de normalisation ;

Règlement (UE) 1025/2012, Article 2 §1

La commission Européenne publie régulièrement une liste de normes harmonisées permettant d'aider les fabricants de dispositifs médicaux à mettre en œuvre les exigences applicables.

Les dispositifs conformes aux normes harmonisées applicables, ou à des parties pertinentes de ces normes, dont les références ont été publiées au Journal officiel de l'Union Européenne sont présumés conformes aux exigences du présent règlement relevant de ces normes ou de parties de celles-ci.

Règlement (UE) 2017/745, Article 8 §1

Les normes harmonisées disposent d'une annexe Z qui met en regard les exigences du règlement et les moyens de réponse fournis par la norme. Cette annexe permet de définir la couverture, nulle, partielle ou total, de chaque exigence applicable par la norme.

Parmi les normes disponibles actuellement, peu sont harmonisées pour le règlement (UE) 2017/745. La commission Européenne a publié un projet de document ^{xix} dans lequel est établi la date limite de publication des normes harmonisés. Deux échéances sont prévues :

- Le 26 mai 2020
- Le 27 mai 2024

En mai 2020, les normes les plus importantes devront être harmonisées :

- EN ISO 13485 : 2016 + AC : 2018 : Norme traitant du système de management de la qualité
- EN ISO 14155 : 2011 + AC : 2011 : Norme traitant des bonnes pratiques relatives aux investigations cliniques
- EN ISO 14971 : 2012 : Norme traitant de la gestion des risques. Il est à noter qu'une version 2019 harmonisée est prévue pour Novembre 2019.
- EN ISO 15223-1 : 2016 et EN 15986 : 2011 : Normes traitant des symboles

Il est à noter l'absence des normes relatives à la biocompatibilité (Série ISO 10993), la stérilisation (ISO 13408-1, ISO 13408-2, ISO 556-2) ou encore à l'aptitude à l'utilisation (IEC 62366-1).

En effet, la date limite pour la majorité des normes est la plus éloignée, ce qui signifie que dans la plupart des cas, pour utiliser ces normes, une analyse d'écart devra être faite en interne pour montrer leur adéquation avec les exigences du règlement (UE) 2017/745.

2. Spécifications communes

A la notion de norme, le règlement (UE) 2017/745 ajoute celle de "Spécifications communes".

« Spécifications communes »

Un ensemble d'exigences techniques et/ou cliniques, autres qu'une norme, offrant un moyen de se conformer aux obligations légales applicables à un dispositif, à un procédé ou à un système.

Règlement (UE) 2017/745, Article 2 §71

Celles-ci seront adoptés par la commission Européenne au moyen d'actes d'exécution en l'absence de normes harmonisées ou lorsqu'il y a lieu de répondre à des préoccupations de santé publique, en ce qui concerne les exigences générales en matière de sécurité et de performances, la documentation technique, l'évaluation clinique, le suivi clinique après commercialisation ou les investigations cliniques.

A l'image du calendrier d'harmonisation précédemment décrit, les premières spécifications communes devraient être adoptées avant le 26 mai 2020.

Ce délai ne laisse aucune marge de manœuvre aux fabricants de dispositifs médicaux pour se mettre en conformité avec le règlement sachant que celui-ci entre en application lui aussi le 26 mai 2020.

G. Dispositif composé de substances

On retrouve une définition de substance dans la directive 2001/83/CEE instituant le code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ^{xx} :

« Substance »

Toute matière quelle qu'en soit l'origine, celle-ci pouvant être:

- humaine, telle que: le sang humain et les produits dérivés du sang humain,
- animale, telle que: les micro-organismes, animaux entiers, parties d'organes, sécrétions animales, toxines, substances obtenues par extraction, produits dérivés du sang,
- végétale, telle que: les micro-organismes, plantes, parties de plantes, sécrétions végétales, substances obtenues par extraction,
- **chimique, telle que: les éléments, matières chimiques naturelles et les produits chimiques de transformation et de synthèse;**

Comme indiqué plusieurs fois dans ce document, ODM5 est une solution hyper saline destinée à être administrée sur la surface du globe oculaire afin de permettre le traitement de l'œdème cornéen.

Ce dispositif est bien composé de substances si l'on se réfère à la définition de la directive 2001/83/CEE.

Cette notion de dispositif composé de substances destinées à être introduites dans le corps humain et qui sont absorbées ou dispersées localement dans celui-ci est reprise à plusieurs reprises dans le règlement (UE) 2017/745 :

- Paragraphes 12 et 23 de l'annexe I relative aux exigences générales en matière de sécurité et de performance
- Paragraphe 6.2.c de l'annexe II relative à la documentation technique
- La règle de classification 21 située au paragraphe 7.8 de l'annexe VIII relative à la classification des dispositifs médicaux
- Paragraphe 5.4 de l'annexe IX relative à la procédure d'évaluation de la conformité sur la base d'un système de gestion de la qualité et de l'évaluation de la documentation technique

Le règlement (UE) 2017/745 impose de se référer à la directive 2001/83/CEE, dans le cas de dispositifs composés de substances, pour traiter la question de l'absorption, la distribution, le métabolisme, l'excrétion, les interactions, la tolérance locale et la toxicité.

Dans le cas des dispositifs qui sont composés de substances ou de combinaisons de substances qui sont destinées à être introduites dans le corps humain et qui sont absorbées par le corps humain ou dispersées localement dans celui-ci, des informations détaillées relatives notamment à la conception des essais, aux protocoles d'essai ou d'étude complets, aux méthodes d'analyse des données, ainsi que des synthèses de données et des conclusions des essais, dans le cas d'études portant sur :

- **l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion,**
- d'éventuelles **interactions** de ces substances ou de leurs produits de métabolisme dans le corps humain, avec d'autres dispositifs, médicaments ou substances, eu égard à la population cible et à son état de santé,
- la **tolérance locale**, et
- la **toxicité**, y compris la toxicité résultant d'une dose unique et de doses répétées, la génotoxicité, la carcinogénicité et la toxicité pour la reproduction ou le développement, selon le cas, en fonction du niveau et de la nature de l'exposition au dispositif.

En l'absence de telles études, une justification est fournie.

Règlement (UE) 2017/745, Annexe II §6.2.c

Les notions d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion sont nouvelles dans le règlement (UE) 2017/745. La réalisation de telles études demande du temps et surtout un investissement très important pour une société comme HORUS PHARMA. C'est pour cette raison que la stratégie de mise en conformité vis à vis de ces exigences repose sur une analyse de risque pour justifier de l'absence de telles études.

Plusieurs axes de réflexions sont à prendre en compte :

- L'absorption d'un collyre
- La caractérisation du dispositif
- La surveillance après commercialisation

1. Absorption d'un collyre

De nombreuses barrières freinent voire limitent l'absorption et affectent de manière négative la biodisponibilité du collyre ^{xxi xxii} :

La barrière cornéenne

Elle présente trois composantes successives de polarité différente : Un épithélium lipophile, accessible à des formes non ionisées, un stroma hydrophile caractérisé par une affinité pour les formes ionisées, et un endothélium, qui présente les mêmes caractéristiques que l'épithélium.

La barrière hémato-aqueuse

Au niveau des procès ciliaires, les échanges se font par transfert passif lors de la sécrétion d'humeur aqueuse, à travers les pores de l'endothélium et de l'épithélium ciliaire. À partir des capillaires, la diffusion des médicaments apparaît plus facile dans l'humeur aqueuse que dans le vitré ; des échanges se font également entre l'humeur aqueuse et le vitré par diffusion à travers la zonule et la hyaloïde, expliquant une plus grande concentration de principes actifs dans le vitré antérieur que dans le vitré postérieur après une administration systémique.

La barrière chorio-rétinienne et hémato-rétinienne

Au niveau rétinien, les barrières sont plus sélectives, et laissent passer uniquement les petites molécules. À l'état physiologique, peu de médicaments traversent la barrière hémato-rétinienne, des capillaires vers le vitré, sauf dans les cas de diabète, d'hypertension artérielle maligne ou d'œdème maculaire.

Au niveau de la barrière cornéenne, le film lacrymal offre une première résistance à l'absorption du fait de son renouvellement constant et rapide. Sa composition permet l'élimination des débris et autres pathogènes.

Il est estimé qu'une goutte administrée sur la surface du globe oculaire est éliminée en l'espace de 15 à 30 secondes.

Il en découle un temps de contact très limité entre le collyre et les membranes en mesure d'absorber les substances administrées.

En conséquence, moins de 5% de la dose administrée atteint les tissus intraoculaires.

En considérant la posologie d'une à deux gouttes par jour pour un flacon de 10-mL (180 gouttes) contenant 5 grammes de NaCl nous obtenons une administration de 0.044g de NaCl par jour au maximum. Seulement 5%, soit 0.002g, atteint les tissus intraoculaires. Cette quantité est négligeable et correspond à 0.044% de l'apport maximum recommandé.

2. Caractérisation du dispositif

La caractérisation du dispositif médical est le point de départ de l'évaluation de la biocompatibilité du produit ^{xxiii}.

Caractérisation chimique

Identification d'un matériau ainsi que l'identification et la quantification des substances chimiques présentes dans les matériaux ou les dispositifs médicaux finis.

NF EN ISO 10993-18 : 2009, §3.5

La caractérisation est à considérer comme le point de départ permettant de déterminer quelles études doivent être réalisées pour justifier de la biocompatibilité du dispositif.

La caractérisation dans le cas d'un produit comme ODM5 consiste à définir trois éléments fondamentaux permettant d'identifier les substances chimiques présentes dans le dispositif : La fabrication, la formulation et le conditionnement primaire.

Fabrication

Le procédé de fabrication peut relarguer des substances chimiques dans le produit fini par le biais des équipements utilisés (Filtres, cuves de stockage...) mais également via l'utilisation d'adjuvant de fabrication. Chaque composante de la fabrication doit faire l'objet d'une revue permettant d'identifier quels sont les éléments chimiques susceptible de se retrouver dans le produit fini.

ODM5 est fabriqué sans utiliser d'adjuvant de fabrication susceptible de se retrouver dans la solution finale et les équipements utilisés (cuves, tuyau) sont constitués de matériaux inertes.

En ce qui concerne la filtration, les filtres sont évalués conformément aux requis de la version 2018 de la norme NF EN ISO 13408 qui traite de la filtration stérilisante ^{xxiv}.

Pour les extractibles, des études doivent être effectuées pour démontrer l'absence de toute toxicité pertinente dans les substances extractibles provenant du filtre.

NF EN ISO 13408-2:2018, §8.2.2.3

Les études réalisées ont permis de confirmer l'absence de toxicité émanant des extractibles issus des filtres utilisés pour la fabrication du produit ODM5.

Formulation

En ce qui concerne la formulation le travail consiste en une revue bibliographique des matières utilisés dans le dispositif dans un premier temps.

Les matières premières utilisés sont non carcinogènes, non mutagènes et non toxiques pour la reproduction. De plus ces substances sont utilisées de longue date dans les préparations ophtalmiques, elles ne présentent pas de risques pour le patient aux concentrations utilisées dans le dispositif ODM5.

Ensemble, la sécurité de ces matières a pu être évaluée dans le cadre d'études précliniques qui permettent de conclure que le produit n'est pas irritant et qu'il n'est pas sensibilisant.

Enfin deux investigations cliniques réalisées en 2015 et concluent à un rapport bénéfice risque acceptable. Aucun effet indésirable n'a été remonté par les 66 patients ayant reçu le traitement.

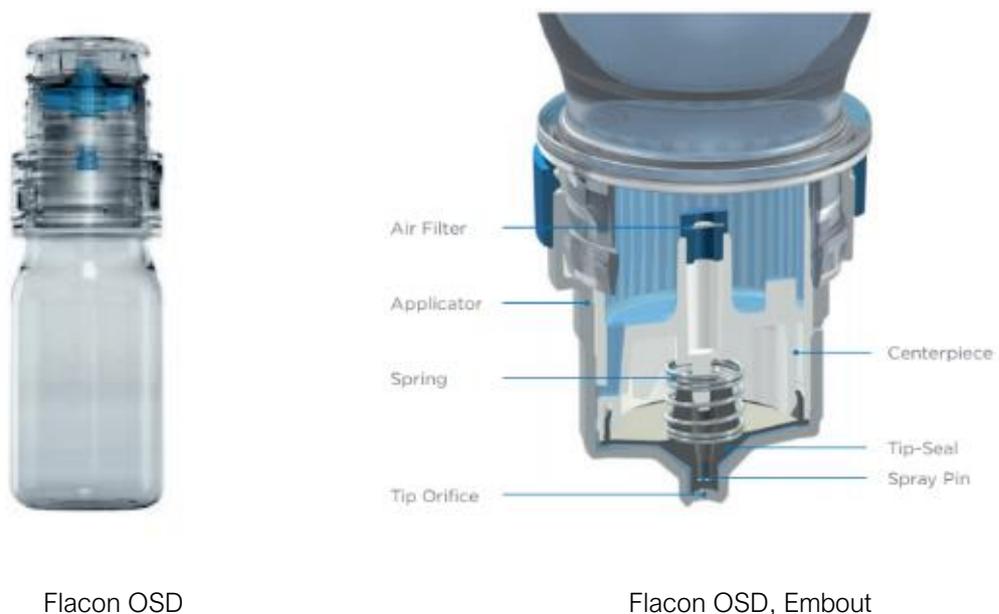
Conditionnement Primaire

Enfin, le conditionnement primaire est à évaluer car susceptible de relarguer des substances chimiques dans le collyre instillé au patient du fait d'une interaction entre le contenant et le contenu.

ODM5 est conditionné dans un flacon OSD (Ophtalmic squeeze Dispenser), il s'agit d'un flacon multidose destiné aux formulations ophtalmiques sans conservateur.

Afin de garantir la qualité microbiologique du dispositif l'OSD est muni d'une valve d'étanchéité et d'un filtre permettant la reprise d'air sans contamination de la solution. De nombreux éléments constituent le flacon, les matériaux sont variés mais tous ne sont pas en contact avec la solution.

Figure 3 : Dispositif de délivrance OSD



Afin de permettre une caractérisation du conditionnement primaire et évaluer l'impact qu'il aura sur la solution et sur l'utilisateur chaque élément est passé en revue.

La revue des données de sécurité associées à l'ensemble de ces éléments a conduit à la détermination des substances chimiques susceptibles de se retrouver dans la solution par relargage.

En complément de cette revue, une étude réalisée de manière à identifier et quantifier ces substances ainsi que les composés volatils, semi-volatils et non volatils susceptibles de se retrouver dans la solution conformément à la norme "NF EN ISO 10993-18:2009 - Évaluation biologique des dispositifs médicaux - Partie 18 : Caractérisation chimique des matériaux" a permis de mettre en évidence l'absence de risque liés à la présence de substances chimiques dans la solution pour la sécurité du patient lors de l'utilisation du dispositif.

3. Surveillance après commercialisation

ODM5 est mis sur le marché depuis 2014 et n'a fait l'objet que de 34 cas de matériovigilance entre 2014 et 2018. Compte tenu des ventes, près de 700000 unités vendues sur cette période, cela correspond à un ratio de 0,0049%.

La plupart des cas enregistrés correspondent à des réactions prévisibles de picotement, sensation légère de brûlure et vision trouble à l'instillation. Ces effets indésirables sont passagers et s'estompent après quelques secondes, ils sont connus et décrits dans la notice d'utilisation du dispositif.

Selon le processus de surveillance après commercialisation aucun événement indésirable grave n'a été enregistré depuis la mise sur le marché du dispositif.

4. Conclusion - Dispositifs composés de substances

Aux vues des paramètres évalués, à savoir :

- Procédé de fabrication ne relarguant pas de substances chimiques dans la solution
- Formulation compatible avec une utilisation en toute sécurité par le patient
- Conditionnement primaire ne générant pas de risque pour la santé du patient en ce qui concerne le relargage de substances chimiques

Et en considérant également la faible absorption de substances instillées sur la surface du globe oculaire et compte tenu des données précliniques et cliniques disponibles ainsi que des données de suivi après commercialisation, il est jugé que les informations disponibles sont suffisantes pour justifier de la sécurité et de la biocompatibilité du dispositif ODM5, les essais complémentaires demandés (absorption, distribution, métabolisme, élimination, interaction, tolérance et toxicité) ne seront pas réalisés.

H. Documentation technique

La documentation technique et, le cas échéant, un résumé de celle-ci, que le fabricant doit établir, sont présentés de manière **claire, organisée et non ambiguë**, sous une forme **facilement consultable**, et comprennent en particulier les éléments énumérés dans la présente annexe.

Règlement (UE) 2017/745, Annexe II

1. Structure de la documentation technique

On entend par documentation technique l'ensemble des éléments nécessaire à la justification de la conformité du dispositif vis à vis règlement (UE) 2017/745.

Des formats standard sont mis à la disposition des fabricants par différentes instances :

- Format table des matières ou TOC (Table of Content) par l'IMDRF (International Medical Device Regulators Forum) et datant de fin 2018 début 2019.

Le format TOC spécifie les dossiers, sous dossiers et documents attendu. Il se veut international et permet de tenir compte des dossiers exigés par les différentes réglementations. L'utilisation d'un tel format permet de rationaliser les dossiers de soumission selon les différentes réglementations.

- Format STED (Summary Technical Documentation) par la GHTF (Global Harmonization Task Force) dont émane le format TOC, le format STED date de 2011.

Le règlement décrit dans ses annexe II et III l'ensemble des éléments devant figurer dans la documentation technique :

1. Description et spécification du dispositif, y compris les variantes et accessoires
2. Informations devant être fournies par le fabricant
3. Information sur la conception et la fabrication
4. Exigences générales en matière de sécurité et de performances
5. Analyse bénéfique/risque et gestion des risques
6. Vérification et validation du produit

Cette structure se rapproche de ce que l'on retrouve dans les format TOC et STED mais il n'y a pas de mention de la constitution des dossiers et sous dossiers pour la soumission. Cette arborescence TOC n'est pour le moment pas adoptée par le GMED.

Nous aurons donc, dans un premier temps, le dossier technique dont le plan est similaire à celui de l'annexe II du règlement (UE) 2017/745. A ce dossier technique seront associés des annexes.

Même si quelques mises à jour sont à prévoir, il y a peu de changements dans la structure de la documentation technique qui tient déjà compte du format STED.

2. Nomenclature

La nomenclature utilisée dans la documentation technique de l'ODM5 était une nomenclature payante : GMDN (Global Medical Device Nomenclature).

Afin de faciliter le fonctionnement de la base de données Européenne sur les dispositifs médicaux (EUDAMED) visée à l'article 33, la Commission fait en sorte que les fabricants et les autres personnes physiques ou morales tenues par le présent règlement d'utiliser cette nomenclature aient **accès gratuitement à une nomenclature des dispositifs médicaux internationalement reconnue**. La Commission s'efforce également de faire en sorte que cette nomenclature soit accessible gratuitement à d'autres parties prenantes, dans la mesure où cela est raisonnablement possible.

Règlement (UE) 2017/745, Article 26

Le choix du groupe de coordination des dispositifs médicaux c'est porté sur une nomenclature italienne disponible gratuitement : Classificazione Nazionale Dispositivi Medici (CND). La commission Européenne a annoncé qu'elle sera interfacée avec la nomenclature GMDN et sera mise à disposition dans la future base de données EUDAMED ^{xxv}.

Actuellement il n'existe pas de correspondance pour le code GMDN de l'ODM5 ^{xxvi}. Il faudra attendre la mise à disposition de la base EUDAMED en mai 2020, ou dans le pire des cas six mois plus tard, pour connaître le code du dispositif.

3. Stratégie de mise à jour de la documentation technique

La stratégie de mise à jour de la documentation technique consiste à remettre à plat l'ensemble des éléments plutôt que de mettre à jour des documents existants. Ceci permet de garantir l'exhaustivité des informations fournies et de rationaliser l'ensemble des dossiers.

L'ensemble de la documentation technique sera établi en vue d'un audit interne sur site par un organisme indépendant début 2020.

Une première mise à jour sera ensuite programmée en fonction des écarts identifiés lors de cette audit.

La soumission de la documentation technique sera effectuée en fin d'année 2020, ceci permettra de prendre en compte les spécifications communes et autres normes harmonisées planifiées pour la fin du mois de mai 2020.

Compte tenu des mesures transitoires établies dans l'article 120 du règlement, les certificats établies dans le cadre de la directive restent valides jusqu'au mois de février 2021 dans le pire des cas et jusqu'en mai 2024 en cas d'obtention du renouvellement exceptionnel par le GMED. Ceci donne une marge de manœuvre suffisante pour garantir la conformité de nos produits vis à vis du nouveau règlement des dispositifs médicaux.

I. Évaluation clinique

Il s'agit du processus d'évaluation des données cliniques, l'évaluation clinique est définie comme suit dans le règlement :

« Évaluation clinique »

Un processus systématique et planifié visant à produire, collecter, analyser et évaluer en continu les données cliniques relatives à un dispositif afin de vérifier la sécurité et les performances, y compris les bénéfices cliniques, de celui-ci lorsqu'il est utilisé conformément à la destination prévue par le fabricant.

Règlement (UE) 2017/745, Article 2 §44

Les résultats de l'évaluation clinique sont enregistrés dans un rapport d'évaluation clinique, ce rapport fait partie de la documentation technique.

1. Référentiels applicables

Règlement (UE) 2017/745

Les exigences applicables sont retrouvées dans l'article 61 du règlement (UE) 2017/745 et complétées par son annexe XIV sur l'évaluation clinique et le suivi clinique après commercialisation.

Ces ressources permettent l'établissement d'un processus en 5 étapes :

- **Étape 0** : Description du champ d'application de l'évaluation
- **Étape 1** : Identification des données pertinentes
- **Étape 2** : Évaluation des données pertinentes
- **Étape 2 bis** : Obtention des données nouvelles ou supplémentaires
- **Étape 3** : analyse des données cliniques disponibles
- **Étape 4** : Conclusion de l'évaluation clinique et approbation

L'évaluation clinique est un processus continu constamment mis à jour par l'obtention de données issues du suivi clinique après commercialisation.

La mise en œuvre de l'évaluation clinique est bien plus détaillée dans le règlement par rapport à la directive. Il est maintenant demandé l'établissement d'un plan d'évaluation en complément du rapport.

MEDDEV 2.7/1 rev.4 xxvii

Il s'agit du guide de référence en matière d'évaluation clinique, bien que spécifique de la directive 93/42/CEE, celui-ci constitue l'état de l'art en matière d'évaluation actuellement. Une grande partie de ce guide est reprise directement dans le règlement (UE) 2017/745, le processus d'évaluation est le même que celui présenté dans le règlement.

2. Stratégie d'évaluation

L'évaluation clinique de l'ODM5 sous la directive est réalisée conformément au guide MEDDEV 2.7/1 rev. 4, ce qui veut dire que la plupart des éléments retrouvés dans le rapport d'évaluation clinique sont conformes au règlement.

Le plan d'évaluation clinique est une nouveauté et est décrit dans l'annexe XIV du règlement :

Tableau 4 : Structure du Plan d'évaluation clinique

Partie	Description
Scope	Description du dispositif faisant l'objet d'une évaluation et de ses caractéristiques.
Exigences générales en matière de sécurité et de performance	Références aux exigences figurant en annexe I du règlement (UE) 2017/745 qui doivent être respectées pour garantir la sécurité et les performances du dispositif. - Exigence 1 - Exigence 8
Méthode d'évaluation	Description de la méthode d'évaluation de la sécurité et des performances du dispositif.
Rapport bénéfice risque	Paramètres à utiliser pour établir, sur la base de l'état de l'art dans le domaine médical, le caractère acceptable du rapport bénéfice/risque au regard des différentes indications et de la ou des destinations du dispositif.
Rapport B/R pour les composants spécifiques	Traitement des questions liées au rapport B/R pour des composants spécifiques (Médicaments, tissus d'origine humaine ou animale non viables).
Plan de développement clinique	Le plan de développement clinique décrit le passage des investigations exploratoires, telles que la première étude chez l'humain la faisabilité et les études pilotes, aux investigations de confirmation, telles que les investigations cliniques pivots, et un SCAC tel que visé à la partie B de l'annexe XIV du règlement (UE) 2017/745, avec indication des échéances et des critères d'acceptation potentiels.
Approbation du plan d'évaluation clinique	Date et signature des rédacteurs, vérificateurs et approbateurs.

Ce plan sera établi et permettra l'introduction du suivi clinique après commercialisation.

De ce plan découle le rapport d'évaluation clinique :

Tableau 5 : Structure du Rapport d'évaluation clinique

Partie	Description
Résumé	Résumé de l'évaluation clinique.
Scope	Description du dispositif faisant l'objet d'une évaluation et de ses caractéristiques.
Contexte clinique	Description du contexte clinique sur la base de l'état de l'art dans le domaine médical : - Pathologie - Traitements disponibles
Type d'évaluation	Différentes voies d'évaluation possibles : - Littérature - Investigation clinique - Mixte - Équivalence
Données cliniques issues de la littérature	Résumé et évaluation des données disponibles issue de la littérature.
Démonstration de l'équivalence	Résumé des données disponibles permettant la démonstration de l'équivalence avec un autre dispositif médical.
Données cliniques générées et détenues par le fabricant	Identification, résumé et évaluation des données cliniques générées et détenues par le fabricant.
Analyse des données cliniques	Analyse de l'ensemble des données cliniques disponibles au regard des exigences générales en matière de sécurité et de performance applicables. Les paramètres à prendre en compte sont : - La sécurité - Le rapport bénéfice/risque - Les performances - Les effets indésirables
Conclusion	Conclusion quant à la conformité aux exigences essentielles, l'acceptabilité du rapport bénéfice/risque et la cohérence des données disponibles vis à vis des revendications cliniques, des instructions d'utilisation, de la gestion des risques et du plan de suivi clinique après commercialisation.
Surveillance après commercialisation	Résumé des données relative au suivi clinique après commercialisation.
Date de la prochaine évaluation	Date prévue et justification de celle-ci.
Approbation du plan d'évaluation clinique	Date et signature des évaluateurs et du fabricant.
Qualification des évaluateurs	- Exigences en matière de qualification - Description de l'équipe en charge de l'évaluation - CV du ou des évaluateurs - Déclaration d'intérêt des évaluateurs
Références	Références bibliographiques.

L'évaluation ne reposant pas sur la notion d'équivalence mais bien sur la collecte de données issues de la littérature et sur des investigations cliniques, l'établissement d'un plan et d'un rapport d'évaluation clinique conformes au règlement (UE) 2017/745 ne présente pas de difficultés particulières. Les données sont disponibles et l'évaluation est réalisée selon le processus d'évaluation commun du règlement et du guide MEDDEV 2.7/1 rev.4.

Les investigations cliniques étant réalisées dans le respect des bonnes pratiques cliniques décrites dans le règlement (UE) 2017/745 mais également dans la version 2012 de la norme ISO 14155 traitant des bonnes pratiques cliniques et dont fait référence le règlement, celles-ci restent valides et utilisables.

L'ANSM propose la mise en place d'une phase pilote pour simuler la nouvelle organisation imposée par le règlement (UE) 2017/745. Cette nouvelle organisation se traduit par une soumission unique de la demande de mise en place d'une investigation clinique sur la plateforme EUDAMED, l'évaluation coordonnée de la demande par tous les États Membres impliqués et une mise à disposition au public d'une grande partie des informations sur la base de données EUDAMED. Cette phase pilote, qui démarrera en septembre 2019, concerne les dispositifs de Classe III, implantables ou de classe IIb et IIa invasifs non marqués CE ou marqué CE mais dont l'investigation porte sur une utilisation non conforme à leur destination. L'ODM5 n'est donc pas concerné par cette phase pilote cependant si des investigations devaient être mises en place dans le futur, celle-ci seraient soumises à l'organisation décrite précédemment.

J. Documentation technique relative à la surveillance après commercialisation

« Surveillance après commercialisation »

L'ensemble des activités réalisées par les fabricants, en collaboration avec d'autres opérateurs économiques, pour établir et tenir à jour une procédure systématique de **collecte proactive de données sur leurs dispositifs mis sur le marché**, mis à disposition sur le marché ou mis en service de manière à dresser le bilan de leur utilisation, dans le but de repérer toute nécessité d'appliquer immédiatement une mesure préventive ou corrective.

Règlement (UE) 2017/745, Article 2 §60

1. Surveillance après commercialisation

Il s'agit d'un des sujets majeurs du règlement (UE) 2017/745. La surveillance après commercialisation est un processus continu d'évaluation qui permet la revue régulière du rapport bénéfice/risque et l'identification de risque émergent. Les conclusions de la surveillance après commercialisation permettent l'établissement de mesures préventives et/ou correctives dès que nécessaire.

La notion de surveillance après commercialisation n'est pas nouvelle mais celle-ci est plus détaillée et demande la mise en place d'un processus complexe.

Les exigences relatives à sa mise en place se retrouvent en annexe III du règlement (UE) 2017/745.

Dans le cas de l'ODM5, il faut établir :

- **Un plan de surveillance après commercialisation (plan de SAC)**

Le plan de surveillance après commercialisation établit les données qui seront à collecter et les critères et méthodes d'évaluation de ces données.

Un plan de suivi clinique après commercialisation est inclus dans le plan de surveillance après commercialisation.

- **Un rapport de surveillance après commercialisation**

Il découle du plan de SAC et conclut quant aux éventuelles mesures préventives ou correctives à mettre en place pour garantir la conformité du dispositif vis à vis des exigences applicables.

- **Un rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR ou Periodic Safety Update Report)**

2. Rapport périodique actualisé de sécurité

1. Les fabricants de dispositifs des classes IIa, IIb et III établissent, pour chaque dispositif et, le cas échéant, pour chaque catégorie ou groupe de dispositifs, un rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR) faisant la **synthèse des résultats et des conclusions de l'analyse des données de surveillance après commercialisation** qui ont été collectées dans le cadre du plan de surveillance après commercialisation visé à l'article 84, exposant la justification de toute mesure préventive ou corrective prise et les décrivant.

Règlement (UE) 2017/745, Article 86 §1

Il s'agit d'un rapport périodique demandé par le règlement (UE) 2017/745. Il est la somme des connaissances relative à la sécurité du dispositif.

Une trame de rapport est en cours d'élaboration par le groupe de coordination des dispositifs médicaux mais aucune information n'est disponible quant à la disponibilité de ce rapport.

Le PSUR comprend :

- Les conclusions à utiliser dans le cadre de la détermination du rapport bénéfice risque
- Les principales constatations du suivi cliniques après commercialisation
- Le volume des ventes du dispositif et une estimation de la taille et d'autres caractéristiques de la population utilisant le dispositif et, si possible, la fréquence d'utilisation du dispositif.

En ce qui concerne ODM5, dispositif de classe IIb, le PSUR devra être mis à jour une fois par an et être mis à disposition de l'organisme notifié et des autorités compétentes.

La mise en place d'un rapport périodique actualisé de sécurité présente un intérêt pour l'amélioration de la surveillance après commercialisation et par conséquent permet d'améliorer la sécurité des patients. La fréquence établit par le règlement (UE) 2017/745 pourrait cependant faire l'objet d'une révision par la commission Européenne à l'image du médicament où l'intervalle de temps entre les soumissions de PSUR augmente progressivement en l'absence de nouveaux risque identifiés.

De plus, dans le cas d'ODM5, ce rapport n'est pas soumis mais simplement mis à disposition des autorités compétentes et des organismes notifiés, c'est le cas pour tous les dispositifs de classe IIa et IIb. Il n'y a pas d'évaluation systématique de la part des autorités donc pas nécessairement de vue d'ensemble du risque présenté par ces produits sur le marché.

Alléger les exigences en ce qui concerne la fréquence de mise à jour des PSUR permettrait la mise en place d'un réel système de soumission avec une évaluation par les organismes notifiés et les autorités compétente. Ceci permettrait également un contrôle renforcé des dispositifs médicaux présentant un risque plus important du fait d'une soumission plus fréquente des rapports.

3. Suivi clinique après commercialisation

Principes généraux du suivi clinique après commercialisation

Le suivi clinique après commercialisation est établi dans le but de mettre à jour l'évaluation clinique par l'obtention de données nouvelles, celui-ci est constitué d'un plan qui s'intègre au plan de surveillance après commercialisation et d'un rapport, il permet de garantir le caractère continuellement acceptable du rapport bénéfice risque du dispositif.

Étude de suivi clinique après commercialisation

Étude réalisée **après l'obtention du marquage CE** d'un dispositif et destinée à **répondre à une question spécifique** en lien avec la sécurité ou les performances (ex. : le risque résiduel) de ce dispositif lorsque celui-ci est utilisé conformément à son indication.

MEDDEV 2.12/2 rev.2, §6

Réalisation d'étude de suivi clinique après commercialisation xxviii

Il est important de distinguer le suivi clinique après commercialisation et les études de suivi clinique après commercialisation. Le suivi clinique après commercialisation est un processus obligatoire quelle que soit la classe du dispositif. Les études de suivi clinique après commercialisation, autrement appelées PMCF Studies, sont nécessaire dans certains cas uniquement. S'il persiste par exemple des incertitudes quant à la sécurité ou les performances du dispositif évalué.

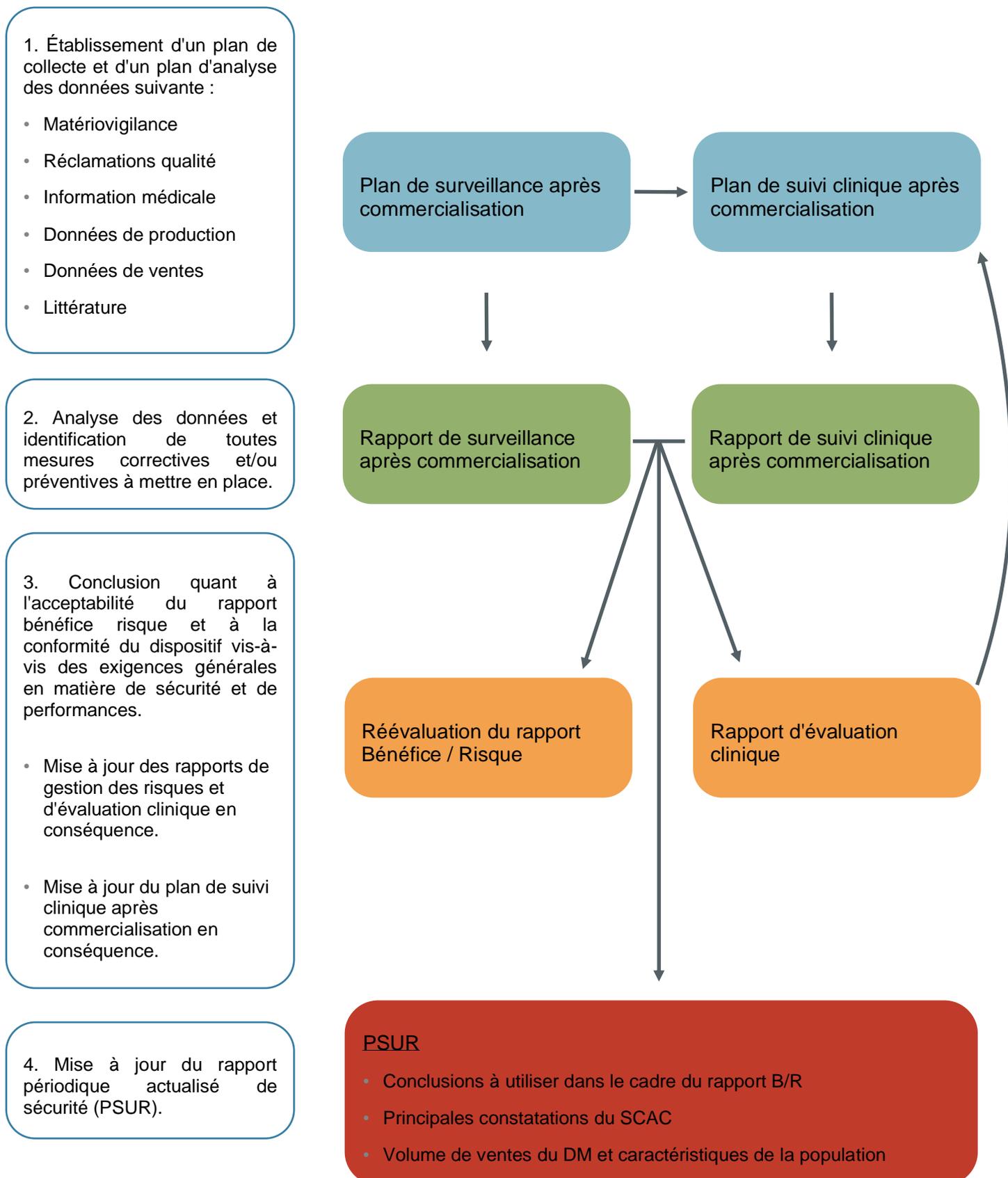
L'état de l'art en matière d'étude de suivi clinique après commercialisation est le guide MEDDEV 2.12/2 rev.2 qui décrit les modalités de réalisation des études de suivi clinique après commercialisation et les circonstances nécessitant la réalisation de telles études.

ODM5 est un dispositif sur le marché depuis 2014, ce produit a fait l'objet d'investigations clinique et le processus de surveillance après commercialisation n'a pas identifié d'effets indésirables inconnus susceptible de soulever des interrogations. Le risque encouru à l'utilisation du dispositif restant faible, aucune étude de suivi clinique après commercialisation n'est requise. Le suivi clinique après commercialisation consistera en la collecte et l'analyse des données issues de la littérature, des données de vigilance pour le dispositif lui-même et celles de dispositifs similaires, du suivi des tendances, de recueil des réclamations liées à la qualité du produit et aux demandes d'informations médicales.

4. Organisation de la surveillance après commercialisation

Le processus de surveillance après commercialisation est établi au sein d'HORUS PHARMA selon le schéma ci-dessous :

Figure 4 : Organisation de la surveillance après commercialisation



K. Étiquetage et Notice

1. Informations fournies par le fabricant

L'annexe I du règlement (UE) 2017/745 décrit dans son paragraphe 23 les informations à fournir par le fabricant à l'utilisateur, parmi elles des éléments nouveaux viennent modifier l'étiquetage de notre dispositif. La communication d'informations relatives à la concentration en substances ayant un impact sur les performances du dispositif, ce point a déjà été évoqué plus tôt, mais aussi l'apposition de symboles indiquant que le dispositif en question est un dispositif médical, l'identifiant unique des dispositifs médicaux ou encore l'apposition d'une date de fabrication pour les dispositifs stériles.

2. Nouveaux éléments

Symbole

L'étiquette comporte toutes les informations suivantes :

q) une indication précisant que **le dispositif est un dispositif médical.**

Règlement (UE) 2017/745, Annexe I §23.2.q

Un guide mis à disposition par l'organisation MedTech Europe propose le symbole correspondant. Celui-ci sera intégré à la prochaine version de la norme "ISO 15223-1 - Dispositifs médicaux - Symboles à utiliser avec les étiquettes, l'étiquetage et les informations à fournir relatifs aux dispositifs médicaux - Partie 1 : exigences générales" ^{xxix}.

Comme indiqué plus haut, cette norme est incluse dans la liste des normes à mettre à jour d'ici mai 2024.

Le symbole à apposer sur la boîte et l'étiquette de l'ODM5 et tous les autres dispositifs médicaux est le suivant :

Figure 5 : Symbole "Medical Device"



Système d'Identifiant Unique des Dispositifs Médicaux

Dans les exigences générales en matière de sécurité et de performances figurant en annexe I paragraphe 23.2.h du règlement (UE) 2017/745, il est précisé qu'un identifiant unique des dispositifs ou IUD devra figurer sur l'étiquette.

« Identifiant unique des dispositifs » (IUD)

Une série de chiffres ou de lettres créée selon des normes internationalement acceptées d'identification et de codification de dispositifs et qui permet l'identification formelle de dispositifs donnés sur le marché.

Règlement (UE) 2017/745, Article 2 §15

Il s'agit d'un dispositif de sécurité établi pour garantir la sécurité des patients et optimiser les soins dispensés, il permettra d'éviter les erreurs médicales en facilitant l'accès aux résumés des caractéristiques du dispositifs et en permettant une meilleure intégration des données aux système d'information des hôpitaux et au dossiers des patients. Les logiciels des différents opérateurs de la chaîne du dispositif médical devront être capable de lire et d'enregistrer électroniquement l'identifiant unique pour assurer la traçabilité dans l'ensemble de la chaîne de distribution et, pour certains produits, jusqu'au patient.

Ce système de standard unique et international est perçu comme fondamental pour assurer une sécurité efficace d'utilisation des dispositifs médicaux et de leurs accessoires.

L'identifiant unique des dispositifs comporte les éléments suivants :

- **IUD de Base ou Basic UDI**

L'IUD-ID de base est le principal identifiant d'un modèle de dispositif. C'est la principale clé permettant d'introduire des informations dans la base de données IUD et il apparaît sur les certificats et les déclarations de conformité UE concernés.

Règlement (UE) 2017/745, Annexe 6 partie C §1

- **UDI-DI ou identifiant "Dispositif" IUD, propre à un fabricant et à un dispositif**

L'IUD-ID est un code numérique ou alphanumérique unique propre à un modèle de dispositif qui sert également de « clé d'accès » aux informations stockées dans une base de données IUD.

Règlement (UE) 2017/745, Annexe 6 partie C §1

Basic UDI-DI et IUD-DI sont attribués par une entité désignée par la Commission Européenne, seul l'IUD-DI apparaît sur l'étiquette, le Basic UDI-DI ne servant qu'à des fins administratives.

Les entités ont été désignées via la décision d'exécution (UE) 2019/939 de la Commission Européenne le 6 Juin 2019 xxx :

- A. GS1 AISBL
- B. Health Industry Business Communications Council (HIBCC)
- C. ICCBBA
- D. Informationsstelle für Arzneispezialitäten — IFA GmbH

C'est GS1 AISBL qui a été sélectionné par HORUS PHARMA pour lui attribuer des identifiants, cette société ayant déjà attribué des codes produits aux différents médicaments d'HORUS PHARMA.

- **UDI-PI ou identifiant "Production" IUD**

L'IUD-IP est un code numérique ou alphanumérique unique identifiant l'unité de production d'un dispositif.

Règlement (UE) 2017/745, Annexe 6 partie C §1

Dans le cas d'un dispositif comme ODM5, sur lequel n'est pas apposé un numéro de série, l'UDI-PI sera constitué du numéro de lot, de la date de fabrication et de la date de péremption du dispositif. C'est la partie dynamique de l'IUD.

Enfin, l'implémentation de l'identifiant unique des dispositifs, pour un dispositif de classe IIb comme ODM5 n'est attendu qu'à partir de mai 2023.

f) pour les dispositifs implantables et les dispositifs de classe III, l'article 27, paragraphe 4, s'applique à compter du 26 mai 2021. **Pour les dispositifs des classes IIa et IIb, l'article 27, paragraphe 4, s'applique à compter du 26 mai 2023.** Pour les dispositifs de classe I, l'article 27, paragraphe 4, s'applique à compter du 26 mai 2025.

Règlement (UE) 2017/745, Article 123 §3f

Date de fabrication

La date de fabrication, en plus du numéro de lot et de la date de péremption devra apparaître sur l'étiquetage du dispositif. Rien ne semble empêcher le fait d'intégrer cette date à l'IUD-IP en plus d'un numéro de lot et d'une date de péremption.

Informations figurant sur le conditionnement qui préserve l'état stérile d'un dispositif («conditionnement stérile») :

h) l'indication du mois et de l'année de fabrication;

Règlement (UE) 2017/745, Annexe I §23.3.h

Notice d'utilisation

On retrouve les exigences relative à la notice d'utilisation au paragraphe 23.4 de l'annexe I du règlement (UE) 2017/745. Ce paragraphe comporte 28 exigences dont seulement 14 sont applicable à l'ODM5.

La plus part des exigences sont adressées dans la notice du dispositif, pour que celle soit conforme au règlement il faut lui ajouter la notion de notification aux autorités compétente en cas de survenue d'un incident grave.

une mention à l'intention de l'utilisateur et/ou du patient indiquant que tout incident grave survenu en lien avec le dispositif devrait faire l'objet d'une notification au fabricant et à l'autorité compétente de l'État membre dans lequel l'utilisateur et/ou le patient est établi;

Règlement (UE) 2017/745, Annexe I §23.4.z

Le règlement (UE) 2017/745 offre également la possibilité de mettre à disposition la notice dans un format électronique.

la notice d'utilisation peut être fournie à l'utilisateur autrement que sous forme imprimée (fichier électronique, par exemple), uniquement sous réserve des conditions établies par le règlement (UE) no 207/2012 ou de toute règle d'exécution ultérieure adoptée en application du présent règlement;

Règlement (UE) 2017/745, Annexe I §23.1.f

En ce qui concerne l'ODM5, la notice est mise à disposition au format électronique mais également au format imprimé rendant cette exigence non applicable, en effet le règlement (UE) 207/2012 impose l'établissement d'une analyse du risque généré par la non-disponibilité de la notice au format papier ce qui n'est pas le cas ici.

L. Conclusion sur l'impact Produit

L'impact du règlement (UE) 2017/745 sur ODM5 est très important mais se traduit davantage par un renforcement des exigences existantes que par un réel renouvellement. Il nous est en effet demandé d'approfondir le travail effectué en matière de biocompatibilité, d'évaluation clinique et de surveillance après commercialisation.

La mise en place de l'identifiant unique des dispositifs est nouvelle par rapport aux exigences de la directive 93/42/CE mais s'inscrit dans une démarche de renforcement de la traçabilité dans le but de garantir la sécurité du patient. De plus, il s'agit d'un dispositif international déjà en place aux états unis depuis 2014.

ODM5 est un dispositif invasif ne présentant pas un risque important pour la santé du patient et c'est bien là la difficulté, c'est à dire que le règlement est établi avant tout pour des dispositifs implantables et mis au contact du patient pendant une plusieurs années. L'approche basée sur le risque est donc indispensable pour répondre aux exigences en matière de sécurité et de performance sans en faire trop, une surinterprétation peut conduire à des investissements importants et nuire à la rentabilité du dispositif.

En termes d'implémentation au sein du laboratoire HORUS PHARMA, les exigences du règlement seront intégrées à la documentation technique des différents dispositifs médicaux d'ici le début d'année 2020 pour être évaluation par un organisme externe. S'en suivra la mise à jour définitive de la documentation et soumission en début d'année 2021.

Les articles de conditionnement (boîtes, étiquettes et notices) seront mis à jour de telle sorte que les dispositifs sur le marché marqués CE selon le règlement (UE) 2017/745 puissent être conformes à la réglementation.

V. Impact Économique du règlement (UE) 2017/745

A. Stratégie d'évaluation par produit

Afin d'assurer une transition dans les meilleures conditions pour chacun des dispositifs actuellement fabriqués par HORUS PHARMA, une évaluation par produit a été réalisée.

L'évaluation a permis de déterminer le coût d'implémentation du règlement et de mettre ce coût en face du chiffre d'affaire annuel de chaque produit pour ainsi décider de leur maintien ou non sur le marché.

B. Mise en place d'essais complémentaires

Pour la plupart des dispositifs, l'investissement tourne autour des 10% du chiffre d'affaire, l'impact de l'ODM5 s'évalue à environ 3%.

De manière générale, l'investissement est justifié par la révision de l'évaluation du risque biologique, notamment la réalisation d'études sur les extractibles pour étoffer les caractérisations déjà disponibles, ainsi que la validation ou revalidation de méthodes de dosages.

ODM5 représente un chiffre d'affaire de 1.800.000€ en 2018, les investissements associés à la mise en conformité du dossier correspondent à des essais de caractérisation du conditionnement, environ 30.000€, et une revalidation d'une méthode de dosage pour le même montant.

Le chiffre d'affaire d'ODM5 est l'un des plus important de dispositifs médicaux du laboratoire, ceci se traduit par une meilleure absorption de l'investissement par rapports aux autres produits.

Un second axe de dépense important consiste à la mise à jour des évaluations cliniques. Certains de nos dispositifs disposent d'une évaluation clinique s'appuyant exclusivement sur des données bibliographiques, cette méthode n'est pas interdite mais nécessite la justification d'une équivalence, ce qui est devenu presque impossible à l'heure du règlement. Les données ne sont donc plus suffisantes et la démonstration des caractéristiques de sécurité et de performance des dispositifs requiert la réalisation d'investigation clinique, c'est à dire d'essais impliquant des participants humains. Une petite investigation clinique en ligne avec la norme ISO 14155 coûte au minimum 50.000€.

Enfin en termes de ressources humaines la personne chargée du cycle de vie des dispositifs médicaux travaillant à temps complet au maintien et la mise à jour de la documentation technique des différents dispositifs médicaux de la société ainsi qu'à la mise en place de l'ensemble des changements dont le règlement (UE) 2017/745 fait partie représente un investissement pour la société de 80000€ par an.

C. Impact sur l'évaluation de la conformité

L'évaluation de la conformité réalisée par le biais d'audit du GMED se traduit par une augmentation des coûts et par un allongement de la durée des audits.

Le GMED a annoncé en décembre 2018 sa volonté de réaliser l'audit du système de management de la qualité sur site, nous devons nous attendre à une durée de 2 à 3 jours pour une société comme la nôtre, et l'audit de la documentation technique à distance, on parle d'audit documentaire, pour un dossier il faudra compter 1 à 1,5 jours d'audit par dossier.

Pour le cycle d'évaluation en cours (2017, 2018 et 2019), le premier audit d'une durée de 4,5 jours était chiffré à 11000€, les deux suivants d'une durée de 2.5 jours eux s'élevaient à 7000€ chacun.

Nous estimons une augmentation de minimum 5000€ par an en termes de coûts d'évaluation par notre organisme notifié par rapport aux années précédentes.

D. Conclusion sur l'impact économique

D'un point de vue économique, la mise en place d'essais complémentaire et la réalisation d'investigations clinique se répercutent sur le prix de revient industriel de nos produits.

L'évaluation de la conformité n'arrange pas les choses car elle coûtera plus cher et l'augmentation de la durée génère une pression très importante pour les collaborateurs.

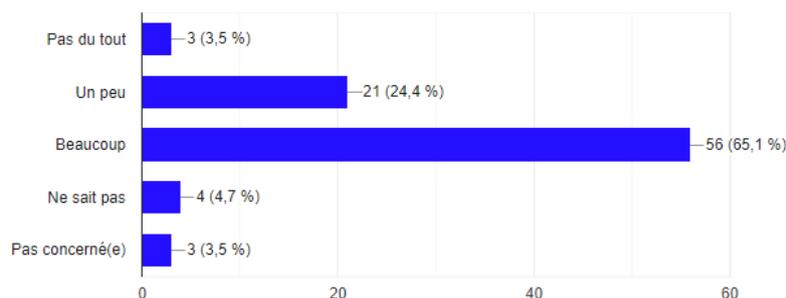
Ci-dessous les résultats de l'enquête du cabinet White Tillet concernant les préoccupations des industriels, 65% des personnes interrogés semblent fort inquiètes du coût des procédures d'évaluation des organismes notifiés ^{xiii}.

Figure 6 : Résultat d'enquête (White-Tillet)

II. Qu'est-ce qui vous inquiète le plus chez votre organisme notifié ?

19. Les coûts de ses procédures

86 réponses



Enfin, il ne faut pas négliger les ressources humaines en charge de mettre en œuvre le règlement (UE) 2017/745. Au sein d'HORUS PHARMA, le chargé du cycle de vie des dispositifs médicaux gère le projet avec le support des différents métiers de la société. C'est une démarche pluridisciplinaire qui demande, pour se dérouler dans les meilleures conditions, l'implication de toute la société.

VI. Conclusion

Cette thèse a été l'occasion d'étudier les nouvelles exigences et obligations introduites par le règlement (UE) 2017/745 et de déterminer son impact pour une industrie de santé. A partir de l'analyse de ce nouveau règlement nous avons tenté de mettre en lumière les impacts sur organisationnels, produits et économiques que ce texte va générer ainsi que les différentes actions et stratégies mises en place pour garantir une transition dans les meilleures conditions.

Afin d'illustrer ce propos, c'est le Laboratoire HORUS PHARMA qui fait office d'exemple et son dispositif de classe IIb, l'ODM5.

Il en ressort d'abord que tous les acteurs de l'industrie, autorités, organismes notifiés, opérateurs économiques sont touchés par ce changement, il en va de même au sein des laboratoires où ce règlement n'est pas seulement une problématique réglementaire, la démarche est pluridisciplinaire.

En termes de changements, il faut considérer l'arrivée du règlement comme un renforcement des exigences de la directive 93/42/CEE apportant des nouveautés importantes permettant d'améliorer la sécurité du patient. On notera parmi ces nouveautés : la personne chargée de veiller au respect de la réglementation, les nouvelles dispositions en matière de surveillance après commercialisation, la notion de dispositifs composés de substance qui renvoie à l'application d'exigences tirées de la réglementation de médicaments, le renforcement de la transparence et de la traçabilité avec respectivement la base de données EUDAMED et l'IUD.

Ce nouveau règlement va dans le bon sens mais des éléments essentiels à son fonctionnement ne sont pas en place à moins d'un an de sa mise en application :

- Seulement quatre organismes notifiés sont désignés
- La plupart des normes ne sont pas harmonisées
- Il n'existe à l'heure actuelle aucune spécification commune
- Les actes d'exécutions prévu commencent à peine à être publiés
- Les spécifications de la base de données EUDAMED font encore l'objet de débat au sein de la Commission Européenne

Il est légitime de se demander comment la commission Européenne entend gérer le sujet à moins d'un an de la mise en application du règlement ?

Un risque est constamment mis en avant, la pression exercée par les autorités dans le cadre de la désignation des organismes notifiés, la période de transition trop courte ou les investissements trop importants notamment en matière d'investigation clinique pourraient avoir raison de la prospérité du marché des dispositifs en Europe.

Ce constat est annoncé par la commission Européenne elle-même dans un document à destination des professionnels de santé et des établissements de santé ^{xxxi}. L'alerte est donnée quant à de potentielles ruptures temporaires voire permanente d'approvisionnement de certains dispositifs médicaux.

La mise à jour du système de management de la qualité, de l'organisation, de la documentation technique, l'évaluation des produits doivent faire l'objet d'une stratégie et d'un plan d'action strict permettant de garantir une conformité dans les délais impartis.

Ainsi, le même travail effectué sur le produit ODM5 a été réalisé pour l'ensemble des dispositifs commercialisés, tous composés de substances. L'obtention du marquage

CE selon le règlement (UE) 2017/745 est prévu pour l'ensemble des produits du laboratoire pour le début d'année 2021.

VII. Annexes

A. ANNEXE 1 - Matrice de suivi de l'impact des exigences générale en matière de sécurité et de performance pour le produit ODM5

Matrice adaptée de tableau comparatif des exigences essentielles vis à vis des exigences générales en matière de sécurité et de performance du cabinet DM Expert xxxii.

Code	Signification
Vert	Exigence identique ou similaire dans le règlement et dans la directive
Jaune	Exigence différente dans le règlement par rapport à la directive
Rouge	Exigence spécifique du règlement sans équivalent dans la directive
A	Exigence Applicable
N/A	Exigence Non Applicable

Exigences générales en matière de sécurité et de performance		Mode de preuve / Commentaires	
Ch.I	Exigences Générales		
1	Les dispositifs atteignent les performances prévues par leur fabricant et sont conçus et fabriqués de telle manière que, dans des conditions normales d'utilisation, ils soient adaptés à leur destination. Ils sont sûrs et efficaces et ne compromettent pas l'état clinique ou la sécurité des patients ni la sécurité ou la santé des utilisateurs ou, le cas échéant, d'autres personnes, étant entendu que les risques éventuels liés à leur utilisation constituent des risques acceptables au regard des bénéfices pour le patient et compatibles avec un niveau élevé de protection de la santé et de la sécurité, compte tenu de l'état de l'art généralement admis.	A	ISO 13485 IEC 62366-1 ISO 14971 ISO 14155 MEDDEV 2.7/1 Rev.4
2	La exigence de la présente annexe prévoyant qu'il convient de réduire les risques autant que possible signifie réduire les risques autant que possible sans altérer le rapport bénéfice/risque.	A	ISO 14971
3	Les fabricants établissent, appliquent, documentent et maintiennent un système de gestion des risques. La gestion des risques s'entend comme un processus itératif continu concernant l'ensemble du cycle de vie d'un dispositif, qui doit périodiquement faire l'objet d'une mise à jour systématique. Lorsqu'ils assurent la gestion des risques, les fabricants	A	ISO 13485 ISO 14971 IEC 62366-1
3.a	établissent et documentent un plan de gestion des risques pour chaque dispositif;		
3.b	déterminent et analysent les dangers connus et prévisibles associés à chaque dispositif;		

Exigences générales en matière de sécurité et de performance		Mode de preuve / Commentaires	
3.c	estiment et évaluent les risques associés à l'utilisation prévue et à une mauvaise utilisation raisonnablement prévisible et qui se présentent lors desdites utilisations;		
3.d	éliminent ou maîtrisent les risques visés au point c) conformément aux exigences de la section 4;		
3.e	évaluent l'incidence des informations issues de la phase de production et, en particulier, du système de surveillance après commercialisation, sur les dangers et la fréquence à laquelle ils se présentent, sur les estimations des risques associés aux dangers, ainsi que sur le risque global, le rapport bénéfice/risque et le caractère acceptable du risque; et		
3.f	sur la base de l'évaluation de l'incidence des informations visées au point e), au besoin, modifient les mesures de maîtrise des risques conformément aux exigences de la section 4.		
4	Les mesures de maîtrise des risques adoptées par les fabricants pour la conception et la fabrication des dispositifs sont conformes aux principes de sécurité, compte tenu de l'état de l'art généralement admis. Pour réduire les risques, les fabricants gèrent ceux-ci de sorte que le risque résiduel associé à chaque danger ainsi que le risque résiduel global soient jugés acceptables. Lorsqu'ils choisissent les solutions les plus appropriées, les fabricants appliquent les principes suivants, dans l'ordre de priorité suivant:	A	ISO 14971 IEC 62366-1 EN 1041 ISO 15223-1
4.a	éliminer ou réduire les risques autant que possible grâce à une conception et une fabrication sûres;		
4.b	le cas échéant, prendre des mesures de protection adéquates, notamment au besoin sous la forme d'alarmes, pour les risques qui ne peuvent être éliminés; et		
4.c	fournir des informations de sécurité (mises en garde/précautions/contre-indications) et, le cas échéant, une formation aux utilisateurs.		
4	Les fabricants informent les utilisateurs concernant tout risque résiduel.		
5	Lorsqu'il s'agit d'éliminer ou de réduire les risques liés à une erreur d'utilisation, le fabricant applique les principes suivants:	A	ISO 13485 ISO 14971 IEC 62366-1
5.a	réduire autant que possible les risques liés aux caractéristiques ergonomiques du dispositif et à l'environnement dans lequel le dispositif est destiné à être utilisé (conception tenant compte de la sécurité du patient); et		
5.b	prendre en compte les connaissances techniques, l'expérience, le niveau d'éducation et de formation et l'environnement d'utilisation s'il y a lieu, ainsi que l'état de santé et la condition physique des utilisateurs auxquels le dispositif est destiné (conception pour des utilisateurs profanes, professionnels, handicapés ou autres).		

Exigences générales en matière de sécurité et de performance			Mode de preuve / Commentaires
6	Les caractéristiques et les performances d'un dispositif ne sont pas altérées au point de mettre en danger la santé ou la sécurité du patient, de l'utilisateur et, le cas échéant, d'autres personnes pendant la durée de vie du dispositif, telle qu'elle est indiquée par le fabricant, lorsque le dispositif est soumis aux contraintes pouvant survenir dans des conditions normales d'utilisation et qu'il a été entretenu selon les instructions du fabricant.	A	ISO 14971
7	Les dispositifs sont conçus, fabriqués et conditionnés de façon à ce que leurs caractéristiques et leurs performances pendant leur utilisation prévue ne soient pas altérées pendant le transport et le stockage, par exemple par des variations de température et d'humidité, en tenant compte des instructions et des informations fournies par le fabricant.	A	ISO 14971
8	Tous les risques connus et prévisibles ainsi que tous les effets secondaires indésirables sont réduits au minimum et sont acceptables au regard des bénéfices quantifiés que présentent pour le patient et/ou l'utilisateur les performances effectives du dispositif dans des conditions normales d'utilisation.	A	ISO 14971
9	Pour les dispositifs visés à l'annexe XVI, les exigences générales en matière de sécurité établies aux points 1 et 8 de la présente annexe sont interprétées en ce sens que le dispositif, utilisé dans des conditions normales et conformément à sa destination, présente un risque nul ou un risque qui n'est pas supérieur au risque maximum acceptable lié à l'utilisation du produit, de manière à garantir un niveau élevé de protection de la sécurité et de la santé des personnes.	N/A	/
Ch.II	Exigences relatives à la conception et à la fabrication		
10	Propriétés chimiques, physiques et biologiques		
10.1	Les dispositifs sont conçus et fabriqués de manière à garantir que les caractéristiques et les exigences en matière de performance visées au chapitre I sont satisfaites. Une attention particulière est accordée:		
10.1.a	au choix des matériaux et des substances utilisés, eu égard notamment à la toxicité et, s'il y a lieu, à l'inflammabilité;	A	Série ISO 10993
10.1.b	à la compatibilité des matériaux et des substances utilisés avec les tissus biologiques, les cellules et les liquides corporels, eu égard à la destination du dispositif et, le cas échéant, à l'absorption, à la distribution, au métabolisme et à l'excrétion;	A	Série ISO 10993
10.1.c	à la compatibilité entre les différentes parties d'un dispositif consistant en plus d'une partie implantable;	N/A	/
10.1.d	à l'incidence des procédés sur les propriétés des matériaux;	A	Série ISO 10993 ISO 13408-2
10.1.e	s'il y a lieu, aux résultats des recherches en biophysique ou en modélisation dont la validité a été préalablement démontrée;	N/A	/
10.1.f	aux propriétés mécaniques des matériaux utilisés eu égard, s'il y a lieu, à des aspects comme la résistance, la ductilité, la résistance à la rupture, la résistance à l'usure et la résistance à la fatigue;	N/A	/
10.1.g	aux propriétés de surface; et	N/A	/

Exigences générales en matière de sécurité et de performance			Mode de preuve / Commentaires
10.1.h	à la confirmation que le dispositif satisfait à toute exigence chimique et/ou physique qui a été définie.	A	Série ISO 10993
10.2	Les dispositifs sont conçus, fabriqués et conditionnés de manière à réduire au minimum le risque lié aux contaminants et aux résidus pour les patients, eu égard à la destination du dispositif, et pour les personnes intervenant dans le transport, le stockage et l'utilisation des dispositifs. Une attention particulière est accordée aux tissus exposés à ces contaminants et résidus, ainsi qu'à la durée et à la fréquence de l'exposition.	A	ISO 13485 ISO 14971 Série ISO 10993
10.3	Les dispositifs sont conçus et fabriqués de manière à pouvoir être utilisés en toute sécurité avec les matériaux et substances, dont les gaz, avec lesquels ils entrent en contact au cours de leur utilisation prévue; si les dispositifs sont destinés à administrer des médicaments, ils sont conçus et fabriqués de manière à être compatibles avec les médicaments concernés conformément aux dispositions et restrictions applicables à ceux-ci et de sorte que les performances à la fois des médicaments et des dispositifs restent conformes aux indications et à l'utilisation prévue.	A	Série ISO 10993
10.4	Substances		
10.4.1	<p>Conception et fabrication des dispositifs</p> <p>Les dispositifs sont conçus et fabriqués de manière à réduire autant que possible les risques liés aux substances ou aux particules, y compris les débris dus à l'usure, les produits de dégradation et les résidus de transformation, susceptibles d'être libérés d'un dispositif.</p> <p>Les dispositifs, ou les parties de dispositifs ou matériaux utilisés qui:</p> <ul style="list-style-type: none"> — sont invasifs et entrent en contact direct avec le corps humain, ou — sont destinés à (ré)introduire et/ou prélever un médicament, des fluides corporels ou d'autres substances, dont des gaz, dans le corps, ou — sont destinés à transporter ou stocker des médicaments, des fluides corporels ou d'autres substances, dont des gaz, destinés à être (ré)introduits dans le corps <p>ne contiennent les substances ci-après dans une concentration supérieure à 0,1 % en fraction massique (m/m) que lorsque cela est justifié conformément à la section 10.4.2:</p>	A	Série ISO 10993
10.4.1.a	substances cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction de catégorie 1A ou 1B, conformément à l'annexe VI, partie 3, du règlement (CE) no 1272/2008 du Parlement Européen et du Conseil (1); ou	A	ISO 13485 ISO 14971 Série ISO 10993 Absence de substances CMR

Exigences générales en matière de sécurité et de performance		Mode de preuve / Commentaires
10.4.1.b	substances possédant des propriétés perturbant le système endocrinien, pour lesquelles il est scientifiquement prouvé qu'elles peuvent avoir des effets graves sur la santé humaine et qui ont été identifiées soit conformément à la procédure prévue à l'article 59 du règlement (CE) no 1907/2006 du Parlement Européen et du Conseil (2), soit conformément aux critères pertinents pour la santé humaine parmi ceux établis dans l'acte délégué qui aura été adopté par la Commission en application de l'article 5, paragraphe 3, premier alinéa, du règlement (UE) no 528/2012 du Parlement Européen et du Conseil (3).	A ISO 13485 ISO 14971 Série ISO 10993 Absence de perturbateurs endocriniens
10.4.2	Justification portant sur la présence de substances cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction et/ou de perturbateurs endocriniens. La justification de la présence de ces substances repose sur les éléments suivants:	N/A Absence de substances CMR ou de perturbateurs endocriniens
10.4.2.a	une analyse et une estimation de l'exposition potentielle du patient ou de l'utilisateur à la substance;	
10.4.2.b	une analyse des substances, matériaux ou conceptions de substitution possibles, y compris des informations sur la recherche indépendante, les études ayant fait l'objet d'une évaluation par les pairs et les avis scientifiques des comités scientifiques concernés, lorsqu'ils sont disponibles, ainsi qu'une analyse de la disponibilité de ces solutions de substitution;	
10.4.2.c	des arguments expliquant pourquoi les substances et/ou matériaux de substitution, s'ils sont disponibles, ou une modification de la conception, si elle est réalisable, ne conviennent pas pour maintenir le fonctionnement, les performances et le rapport bénéfice/risque du produit; y compris la prise en compte du fait que l'utilisation prévue des dispositifs inclut le traitement d'enfants ou de femmes enceintes ou allaitantes ou d'autres groupes de patients considérés comme particulièrement vulnérables à ces substances et/ou matériaux; et	
10.4.2.d	le cas échéant et s'il en existe, les orientations les plus récentes du comité scientifique concerné, conformément aux sections 10.4.3 et 10.4.4.	
10.4.3	Orientations concernant les phtalates Aux fins de la section 10.4, la Commission, dans les plus brefs délais et au plus tard le 26 mai 2018, donne mandat au comité scientifique concerné d'élaborer des orientations qui seront disponibles avant le 26 mai 2020. Le mandat du comité prévoit au moins une évaluation bénéfice/risque de la présence de phtalates faisant partie de l'un des groupes de substances visés à la section 10.4.1, points a) et b). L'évaluation bénéfice/risque tient compte de la destination et du contexte dans lequel le dispositif est utilisé, ainsi que des substances et matériaux et des conceptions et/ou traitements médicaux de substitution disponibles. Lorsque cela paraît approprié compte tenu des données scientifiques les plus récentes, mais au moins tous les cinq ans, les orientations sont actualisées.	A ISO 13485 ISO 14971 Série ISO 10993 Absence de phtalates

Exigences générales en matière de sécurité et de performance		Mode de preuve / Commentaires
10.4.4	<p>Orientations concernant d'autres substances cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction ou perturbateurs endocriniens.</p> <p>Par la suite, la Commission donne mandat au comité scientifique concerné d'établir des orientations, telles qu'elles sont visées à la section 10.4.3, également pour les autres substances visées à la section 10.4.1, points a) et b), s'il y a lieu.</p>	N/A Absence de perturbateurs endocriniens ou substances CMR
10.4.5	<p>Étiquetage</p> <p>Lorsque des dispositifs, des parties de dispositifs ou des matériaux utilisés, tels qu'ils sont visés à la section 10.4.1, contiennent des substances visées à la section 10.4.1, points a) et b), dans une concentration supérieure à 0,1 % en fraction massique (m/m), des étiquettes signalant la présence de ces substances sont apposées sur le dispositif lui-même et/ou sur le conditionnement de chaque unité ou, s'il y a lieu, sur le conditionnement de vente. Si l'utilisation prévue de ces dispositifs inclut le traitement d'enfants ou de femmes enceintes ou allaitantes ou d'autres groupes de patients considérés comme particulièrement vulnérables à ces substances et/ou matériaux, la notice d'utilisation contient des informations sur les risques résiduels pour ces groupes de patients et, le cas échéant, sur les mesures de précaution appropriées.</p>	N/A
10.5	Les dispositifs sont conçus et fabriqués de façon à réduire autant que possible les risques liés à la pénétration non intentionnelle de substances dans le dispositif, en tenant compte de la nature du dispositif et de l'environnement dans lequel il est destiné à être utilisé.	ISO 13485 ISO 14971
10.6	Les dispositifs sont conçus et fabriqués de façon à réduire autant que possible les risques associés à la taille et aux propriétés des particules qui sont libérées dans le corps du patient ou de l'utilisateur, ou sont susceptibles de l'être, sauf si elles entrent en contact uniquement avec une peau intacte. Une attention particulière est accordée aux nanomatériaux.	ISO 13485 ISO 14971
11	Infection et contamination microbienne	
11.1	Les dispositifs et leurs procédés de fabrication sont conçus de manière à éliminer ou à réduire autant que possible le risque d'infection des patients, des utilisateurs et, le cas échéant, d'autres personnes. Leur conception:	A ISO 13485 ISO 14971 ISO 13408-1 & 2 IEC 62366-1 ISO 11137-1 & 2 ISO 13408-1 & 2 ASTM F 1980 ISO 556-2
11.1.a	réduit autant que possible et dans la mesure appropriée les risques de coupure ou piqûre involontaire, par exemple les blessures causées par une seringue;	
11.1.b	permet une manipulation simple et sûre;	
11.1.c	réduit autant que possible toute émission microbienne par le dispositif et/ou toute exposition microbienne pendant l'utilisation; et	
11.1.d	prévient la contamination microbienne du dispositif ou de son contenu (échantillons ou fluides, par exemple).	
11.2	Au besoin, les dispositifs sont conçus de manière à en faciliter le nettoyage, la désinfection et/ou la stérilisation en toute sécurité.	

Exigences générales en matière de sécurité et de performance		Mode de preuve / Commentaires	
11.3	Les dispositifs étiquetés comme présentant un état microbien particulier sont conçus, fabriqués et conditionnés de manière à garantir que cet état est préservé lors de la mise sur le marché ainsi que dans les conditions de transport et de stockage spécifiées par le fabricant.		
11.4	Les dispositifs livrés à l'état stérile sont conçus, fabriqués et conditionnés selon des procédures appropriées, pour garantir qu'ils sont stériles lors de leur mise sur le marché et qu'à moins que le conditionnement destiné à en préserver l'état stérile ne soit endommagé, ils restent stériles dans les conditions de transport et de stockage préconisées par le fabricant, jusqu'à ce que ce conditionnement soit ouvert au moment de l'utilisation. Il est veillé à ce que l'utilisateur final se rende parfaitement compte de l'intégrité du conditionnement.		
11.5	Les dispositifs étiquetés comme étant stériles sont traités, fabriqués, conditionnés et stérilisés grâce à des méthodes appropriées et validées.		
11.6	Les dispositifs destinés à être stérilisés sont fabriqués et conditionnés dans des conditions et des installations contrôlées et appropriées.		
11.7	Les systèmes de conditionnement destinés à des dispositifs non stériles garantissent l'intégrité et la propreté du produit et, lorsque ces dispositifs sont destinés à être stérilisés avant leur utilisation, réduisent au minimum le risque de contamination microbienne; le système de conditionnement est adapté à la méthode de stérilisation préconisée par le fabricant.		
11.8	L'étiquetage des dispositifs permet de distinguer les dispositifs identiques ou similaires placés sur le marché à la fois à l'état stérile et non stérile, parallèlement au symbole utilisé pour indiquer que les dispositifs sont stériles.		
12	Dispositifs contenant une substance considérée comme un médicament et dispositifs composés de substances ou de combinaisons de substances qui sont absorbées par le corps humain ou dispersées localement dans celui-ci		
12.1	Dans le cas des dispositifs visés à l'article 1er, paragraphe 8, premier alinéa, la qualité, la sécurité et l'utilité de la substance qui, utilisée séparément, serait considérée comme un médicament au sens de l'article 1er, point 2), de la directive 2001/83/CE, sont vérifiées par analogie au moyen des méthodes prévues à l'annexe I de la directive 2001/83/CE, comme le prévoit la procédure d'évaluation de la conformité applicable en vertu du présent règlement.	N/A	Absence de substances considérées comme médicaments
12.2	Les dispositifs qui sont composés de substances ou de combinaisons de substances qui sont destinées à être introduites dans le corps humain et qui sont absorbées par le corps humain ou dispersées localement dans celui-ci sont, le cas échéant et uniquement pour les aspects ne relevant pas du présent règlement, conformes aux exigences applicables prévues à l'annexe I de la directive 2001/83/CE, en ce qui concerne l'absorption, la distribution, le métabolisme, l'excrétion, la tolérance locale, la toxicité, les interactions avec d'autres dispositifs, médicaments ou substances et les risques d'effets indésirables, comme le prévoit la procédure d'évaluation de la conformité applicable en vertu du présent règlement.	A	Série ISO 10993

Exigences générales en matière de sécurité et de performance			Mode de preuve / Commentaires
13	Dispositifs contenant des matières d'origine biologique	N/A	Le dispositif n'intègre pas de matières d'origines biologiques
14	Construction des dispositifs et interaction avec leur environnement		
14.1	Si le dispositif est destiné à être utilisé en combinaison avec d'autres dispositifs ou équipements, l'ensemble, y compris le système de raccordement, est sûr et n'altère pas les performances prévues des dispositifs. Toute restriction d'utilisation applicable à de telles combinaisons figure sur l'étiquette et/ou dans la notice d'utilisation. Les raccordements qui doivent être manipulés par l'utilisateur, comme les systèmes de transfert de fluides ou de gaz ou les systèmes de couplage mécanique ou électrique, sont conçus et construits de manière à réduire au minimum tous les risques possibles tels qu'une erreur de raccordement.	N/A	Pas d'utilisation combiné avec d'autres dispositifs
14.2	Les dispositifs sont conçus et fabriqués de manière à éliminer ou à réduire autant que possible:		
14.2.a	tout risque de blessure lié à leurs caractéristiques physiques, y compris le rapport volume/pression, et leurs caractéristiques dimensionnelles et, le cas échéant ergonomiques;	A	ISO 13485 ISO 14971 IEC 62366-1
14.2.b	tout risque lié à des influences externes ou des conditions d'environnement raisonnablement prévisibles, telles que les champs magnétiques, les effets électriques et électromagnétiques externes, les décharges électrostatiques, les radiations associées aux procédures diagnostiques et thérapeutiques, la pression, l'humidité, la température, les variations de pression et d'accélération ou encore les interférences radio;	A	
14.2.c	tout risque associé à l'utilisation du dispositif lorsqu'il entre en contact avec des matériaux, des liquides et des substances, dont les gaz, auxquels il est exposé dans des conditions normales d'utilisation;	N/A	Pas d'utilisation de Gaz
14.2.d	tout risque associé à une éventuelle interaction négative entre les logiciels et l'environnement informatique dans lequel ceux-ci fonctionnent et avec lequel ils interagissent;	N/A	Le Dispositif n'intègre pas un logiciel
14.2.e	tout risque de pénétration accidentelle de substances dans le dispositif;	A	ISO 13485 ISO 14971 IEC 62366-1
14.2.f	tout risque d'interférence avec d'autres dispositifs normalement utilisés dans le cadre des investigations ou du traitement administré; et	A	Série ISO 10993 ASTM F 1980
14.2.g	tout risque découlant, lorsque la maintenance ou l'étalonnage est impossible (comme pour les implants), du vieillissement des matériaux utilisés ou de la diminution de la précision d'un mécanisme de mesure ou de contrôle.	A	

Exigences générales en matière de sécurité et de performance		Mode de preuve / Commentaires	
14.3	Les dispositifs sont conçus et fabriqués de façon à réduire au minimum les risques d'incendie ou d'explosion dans des conditions normales d'utilisation et en condition de premier défaut. Une attention particulière est accordée aux dispositifs dont l'utilisation prévue implique une exposition à des substances inflammables ou explosives ou à des substances susceptibles de favoriser la combustion, ou une utilisation en association avec de telles substances.	N/A	Le dispositif n'est pas susceptible d'exploser ou de s'enflammer
14.4	Les dispositifs sont conçus et fabriqués de manière à ce que toute opération de réglage, d'étalonnage et de maintenance puisse être réalisée en toute sécurité et de manière efficace.	N/A	Pas de maintenance nécessaire
14.5	Les dispositifs qui sont destinés à être mis en œuvre avec d'autres dispositifs ou produits sont conçus et fabriqués de manière à ce que leur interopérabilité et leur compatibilité soient fiables et sûres.	N/A	Pas de mise en œuvre avec d'autres dispositifs
14.6	Toute échelle de mesure, de contrôle ou d'affichage est conçue et fabriquée suivant des principes ergonomiques, en tenant compte de la destination, des utilisateurs et des conditions d'environnement dans lesquelles les dispositifs sont destinés à être utilisés.	N/A	Pas de fonction de mesurage
14.7	Les dispositifs sont conçus et fabriqués de manière à favoriser leur élimination sûre et l'élimination sûre des déchets associés par l'utilisateur, le patient ou toute autre personne. À cet effet, les fabricants recensent et expérimentent des procédures et des mesures permettant une élimination sûre de leurs dispositifs après utilisation. Ces procédures sont décrites dans la notice d'utilisation.	A	ISO 14971 IEC 62366-1 EN 1041 ISO 15223-1
15	Dispositifs ayant une fonction de diagnostic ou de mesurage	N/A	Pas de fonction de diagnostic
16	Protection contre les rayonnements	N/A	Pas d'émission de rayonnements
17	Systèmes électroniques programmables — Dispositifs comportant des systèmes électroniques programmables et logiciels qui sont des dispositifs à part entière	N/A	Pas de système électronique programmable
18	Dispositifs actifs et dispositifs raccordés à des dispositifs actifs	N/A	Dispositif non actif
19	Exigences particulières pour les dispositifs implantables actifs	N/A	Dispositif non implantable
20	Protection contre les risques mécaniques et thermiques	N/A	Absence d'activité mécanique ou thermique
21	Protection contre les risques pour le patient ou l'utilisateur émanant de dispositifs destinés à fournir de l'énergie ou à administrer des substances	N/A	Pas d'émission d'énergie
22	Protection contre les risques émanant des dispositifs destinés par le fabricant à des profanes		

Exigences générales en matière de sécurité et de performance		Mode de preuve / Commentaires
22.1	Les dispositifs destinés à des profanes sont conçus et fabriqués de manière à fonctionner conformément à leur destination compte tenu des aptitudes et des moyens dont disposent ces personnes ainsi que de l'influence des variations raisonnablement prévisibles de leur maîtrise technique et de leur environnement. Les informations et les instructions fournies par le fabricant sont faciles à comprendre et à appliquer par le profane.	A ISO 14971 IEC 62366-1
22.2	Les dispositifs destinés à des profanes sont conçus et fabriqués de manière: <ul style="list-style-type: none"> — à garantir que le dispositif peut être utilisé correctement et en toute sécurité par l'utilisateur auquel il est destiné à tous les stades de la procédure, au besoin après une information et/ou une formation appropriées, — à réduire autant que possible et dans la mesure appropriée les risques de coupure ou piqûre involontaire, par exemple les blessures causées par une seringue, et — à réduire autant que possible les risques d'erreur de manipulation et, s'il y a lieu, d'interprétation des résultats par l'utilisateur auquel le dispositif est destiné. 	
22.3	Les dispositifs destinés à des profanes prévoient, le cas échéant, une procédure permettant à la personne: <ul style="list-style-type: none"> — de vérifier, au moment de l'utilisation, que les performances du dispositif seront celles prévues par le fabricant, et — s'il y a lieu, d'être averti si le dispositif n'a pas fourni un résultat valable. 	
Ch.III	Exigences relatives aux informations fournies avec le Dispositif	
23	Etiquetage et notice d'utilisation	
23.1	Exigences générales relatives aux informations fournies par le fabricant	
	Chaque dispositif est accompagné des informations nécessaires à l'identification de celui-ci et de son fabricant, ainsi que de toute information relative à la sécurité et aux performances utile à l'utilisateur ou à toute autre personne, le cas échéant. Ces informations peuvent figurer sur le dispositif lui-même, sur le conditionnement ou dans la notice d'utilisation et, si le fabricant dispose d'un site internet, sont mises à disposition et mises à jour sur le site internet; en outre:	
23.1.a	le support, le format, le contenu, la lisibilité et l'emplacement de l'étiquette et de la notice d'utilisation sont adaptés au dispositif concerné, à sa destination ainsi qu'aux connaissances techniques, à l'expérience et au niveau d'éducation et de formation du ou des utilisateurs auxquels le dispositif est destiné. En particulier, la notice d'utilisation est rédigée dans des termes faciles à comprendre par l'utilisateur auquel le dispositif est destiné et, s'il y a lieu, complétée par des dessins et des graphiques;	A IEC 62366-1 ISO 15223-1

Exigences générales en matière de sécurité et de performance			Mode de preuve / Commentaires
23.1.b	les informations devant être mentionnées sur l'étiquette figurent sur le dispositif proprement dit. Si cette solution ne peut être mise en pratique ou n'est pas adaptée, tout ou partie des informations peuvent figurer sur le conditionnement de chaque unité et/ou sur le conditionnement de dispositifs multiples;	A	ISO 15223-1
23.1.c	les étiquettes sont fournies dans un format lisible par l'homme et peuvent être complétées par des informations lisibles par machine, comme l'identification par radiofréquence (RFID) ou des codes à barres;	A	IEC 62366-1 ISO 15223-1
23.1.d	une notice d'utilisation est fournie avec les dispositifs. À titre d'exception, une notice d'utilisation n'est pas requise pour les dispositifs des classes I et IIa si ceux-ci peuvent être utilisés en toute sécurité sans l'aide d'une telle notice et sauf si indication contraire ailleurs dans la présente section;	A	ISO 14971 ISO 15223-1 EN 1041
23.1.e	lorsque des dispositifs multiples sont fournis à un seul utilisateur et/ou en un seul lieu, la notice d'utilisation peut être fournie en un exemplaire unique si l'acheteur y consent, étant entendu que celui-ci peut, en tout état de cause, demander à recevoir gratuitement d'autres exemplaires;	N/A	Une notice par unité
23.1.f	la notice d'utilisation peut être fournie à l'utilisateur autrement que sous forme imprimée (fichier électronique, par exemple), uniquement sous réserve des conditions établies par le règlement (UE) no 207/2012 ou de toute règle d'exécution ultérieure adoptée en application du présent règlement;	N/A	La notice est au format papier
23.1.g	les risques résiduels qui doivent être communiqués à l'utilisateur et/ou à d'autres personnes figurent dans les informations fournies par le fabricant sous la forme de restrictions, de contre-indications, de précautions ou de mises en garde;	A	ISO 14971 IEC 62366
23.1.h	le cas échéant, les informations fournies par le fabricant sont indiquées sous la forme de symboles reconnus au niveau international. Tout symbole ou couleur d'identification est conforme aux normes harmonisées ou aux spécifications communes. Dans les domaines où il n'existe ni norme harmonisée ni spécification commune, les symboles et couleurs utilisés sont décrits dans la documentation fournie avec le dispositif.	A	ISO 15223-1
23.2	Informations figurant sur l'étiquette		
	L'étiquette comporte toutes les informations suivantes:		
23.2.a	le nom ou la dénomination commerciale du dispositif;	A	ISO 152231
23.2.b	les données strictement nécessaires pour permettre à l'utilisateur d'identifier le dispositif et de déterminer le contenu du conditionnement et, si elle n'est pas manifeste pour l'utilisateur, la destination du dispositif;	A	
23.2.c	le nom, la raison sociale ou la marque déposée du fabricant, ainsi que l'adresse de son siège social;	A	
23.2.d	si le fabricant a son siège social en dehors de l'Union, le nom et l'adresse du siège social du mandataire;	N/A	

Exigences générales en matière de sécurité et de performance		Mode de preuve / Commentaires
23.2.e	le cas échéant, une indication précisant que sont contenus ou intégrés dans le dispositif: — un médicament, y compris un dérivé de sang ou de plasma d'origine humaine, ou — des tissus ou cellules d'origine humaine ou leurs dérivés, ou — des tissus ou cellules d'origine animale ou leurs dérivés, visés dans le règlement (UE) no 722/2012;	N/A
23.2.f	le cas échéant, des informations étiquetées conformément à la section 10.4.5;	N/A
23.2.g	le numéro de lot ou le numéro de série du dispositif précédé, selon le cas, par la mention «NUMÉRO DE LOT» ou «NUMÉRO DE SÉRIE» ou par un symbole équivalent;	A
23.2.h	le support d'IUD visé à l'article 27, paragraphe 4, et à l'annexe VII, partie C;	A
23.2.i	une indication univoque de la date limite d'utilisation ou d'implantation du dispositif en toute sécurité, exprimée au moins par l'année et le mois, s'il y a lieu;	A
23.2.j	en l'absence d'une indication de la date jusqu'à laquelle le dispositif peut être utilisé en toute sécurité, la date de fabrication. Cette date peut être intégrée dans le numéro de lot ou le numéro de série, à condition d'être clairement identifiable;	N/A
23.2.k	une indication de toute condition particulière de stockage et/ou de manipulation applicable;	A
23.2.l	si le dispositif est fourni à l'état stérile, une indication de cet état et de la méthode de stérilisation utilisée;	A
23.2.m	les mises en garde ou les précautions requises devant être immédiatement portées à l'attention de l'utilisateur du dispositif ou de toute autre personne. Ces informations peuvent être indiquées de façon succincte, auquel cas elles doivent être détaillées dans la notice d'utilisation, compte tenu des utilisateurs auxquels les dispositifs sont destinés;	A
23.2.n	le cas échéant, une indication précisant que le dispositif est à usage unique. L'indication par le fabricant du fait que le dispositif est à usage unique est uniformisée dans l'ensemble de l'Union;	N/A
23.2.o	le cas échéant, une indication précisant que le dispositif concerné est un dispositif à usage unique qui a été retraité, le nombre de cycles de retraitement effectués ainsi que toute limitation concernant le nombre de cycles de retraitement;	N/A
23.2.p	s'il s'agit d'un dispositif sur mesure, la mention «dispositif sur mesure»;	N/A
23.2.q	une indication précisant que le dispositif est un dispositif médical. S'il s'agit d'un dispositif uniquement destiné à des investigations cliniques, la mention «exclusivement pour des investigations cliniques»;	A

Exigences générales en matière de sécurité et de performance		Mode de preuve / Commentaires
23.2.r	dans le cas des dispositifs qui sont composés de substances ou de combinaisons de substances qui sont destinées à être introduites dans le corps humain par un orifice du corps ou par application sur la peau et qui sont absorbées par le corps humain ou dispersées localement dans celui-ci, la composition qualitative globale du dispositif et des informations quantitatives sur le ou les composants principaux permettant d'obtenir l'action principale voulue;	A
23.2.s	pour les dispositifs implantables actifs, le numéro de série et, pour les autres dispositifs implantables, le numéro de série ou le numéro de lot.	N/A
23.3	Informations figurant sur le conditionnement qui préserve l'état stérile d'un dispositif («conditionnement stérile») Les informations suivantes figurent sur le conditionnement stérile:	
23.3.a	l'indication permettant de reconnaître le conditionnement stérile;	A
23.3.b	l'indication que le dispositif est en état stérile;	A
23.3.c	la méthode de stérilisation;	A
23.3.d	le nom et l'adresse du fabricant;	A
23.3.e	la description du dispositif;	A
23.3.f	s'il s'agit d'un dispositif destiné à des investigations cliniques, la mention: «exclusivement pour des investigations cliniques»;	N/A
23.3.g	s'il s'agit d'un dispositif sur mesure, la mention «dispositif sur mesure»;	N/A
23.3.h	l'indication du mois et de l'année de fabrication;	A
23.3.i	une indication univoque de la date limite d'utilisation ou d'implantation du dispositif en toute sécurité, exprimée au moins par l'année et le mois; et	A
23.3.j	l'instruction indiquant qu'il convient de se reporter à la notice d'utilisation afin de savoir comment procéder lorsque le conditionnement stérile est endommagé ou involontairement ouvert avant utilisation.	A
23.4	Informations figurant dans la notice d'utilisation	
23.4.a	les informations visées à la section 23.2, points a), c), e), f), k), l), n) et r);	A
23.4.b	la destination du dispositif, assortie d'une description précise des indications et des contre-indications, du ou des groupes cibles de patients et des utilisateurs auquel le dispositif est destiné, le cas échéant;	A
23.4.c	le cas échéant, une description des bénéfices cliniques escomptés;	A
23.4.d	le cas échéant, des liens vers le résumé des caractéristiques de sécurité et des performances visé à l'article 32;	N/A
23.4.e	les caractéristiques en matière de performances du dispositif;	A

Exigences générales en matière de sécurité et de performance		Mode de preuve / Commentaires
23.4.f	le cas échéant, les informations permettant au professionnel de la santé de vérifier si le dispositif est adéquat et de sélectionner le logiciel et les accessoires adaptés;	N/A
23.4.g	tout risque résiduel, contre-indication et effet secondaire indésirable, ainsi que les informations à transmettre au patient à cet égard;	A
23.4.h	les indications nécessaires à l'utilisateur pour utiliser le dispositif correctement, comme le degré de précision s'il s'agit d'un dispositif ayant une fonction de mesurage, par exemple;	A
23.4.i	les indications concernant tout traitement ou manipulation préparatoire requis avant l'utilisation du dispositif ou en cours d'utilisation (telles que stérilisation, assemblage final ou étalonnage, etc.), y compris les niveaux de désinfection requis pour garantir la sécurité du patient et toutes les méthodes disponibles pour parvenir à ces niveaux;	N/A
23.4.j	toute spécification particulière concernant les installations requises ou la formation ou la qualification de l'utilisateur du dispositif et/ou d'autres personnes;	N/A
23.4.k	les informations nécessaires pour vérifier que le dispositif est correctement installé et qu'il est prêt à fonctionner en toute sécurité et comme prévu par le fabricant, ainsi que, s'il y a lieu: <ul style="list-style-type: none"> — les informations relatives à la nature et à la fréquence des opérations préventives et régulières de maintenance, ainsi qu'à toute opération préparatoire de nettoyage ou de désinfection, — l'indication de tout composant consommable et de la manière de le remplacer, — les informations relatives à tout étalonnage nécessaire pour garantir que le dispositif fonctionne correctement et en toute sécurité pendant sa durée de vie prévue, et — les méthodes d'élimination des risques auxquels sont exposées les personnes intervenant dans l'installation, l'étalonnage ou la maintenance du dispositif; 	N/A
23.4.l	si le dispositif est fourni à l'état stérile, les instructions à suivre si le conditionnement stérile a été endommagé ou involontairement ouvert avant utilisation;	A
23.4.m	si le dispositif est fourni à l'état non stérile et qu'il doit être stérilisé avant utilisation, les instructions à suivre en vue de sa stérilisation;	N/A
23.4.n	si le dispositif est réutilisable, les informations relatives aux procédés appropriés pour permettre sa réutilisation, notamment le nettoyage, la désinfection, le conditionnement et, s'il y a lieu, la méthode validée de stérilisation convenant à l'État ou aux États membres dans lesquels le dispositif a été mis sur le marché. Des informations sont fournies permettant de déterminer quand un dispositif ne devrait plus être réutilisé, comme par exemple les signes de dégradation matérielle ou le nombre maximal de réutilisations admissibles;	A

Exigences générales en matière de sécurité et de performance		Mode de preuve / Commentaires
23.4.o	l'indication, le cas échéant, qu'un dispositif ne peut être réutilisé que s'il a été reconditionné sous la responsabilité du fabricant pour être conforme aux exigences générales en matière de sécurité et de performances;	N/A
23.4.p	si le dispositif porte une indication précisant qu'il est à usage unique, des informations sur les caractéristiques et facteurs techniques connus du fabricant susceptibles d'engendrer un risque en cas de réutilisation du dispositif. Ces informations reposent sur une section spécifique de la documentation du fabricant relative à la gestion des risques, exposant en détail ces caractéristiques et facteurs techniques. Si, conformément à la section 23.1, point d), aucune notice d'utilisation n'est requise, ces informations sont fournies à l'utilisateur sur demande;	N/A
23.4.q	pour les dispositifs destinés à être utilisés avec d'autres dispositifs et/ou des équipements d'usage général: — les informations permettant d'identifier ces dispositifs ou équipements, de manière à permettre une combinaison sûre, et/ou — les informations sur toute restriction connue à la combinaison avec des dispositifs et des équipements;	N/A
23.4.r	si le dispositif émet des rayonnements à des fins médicales: — des informations détaillées sur la nature, le type et, s'il y a lieu, l'intensité et la distribution des rayonnements émis, — les moyens de protection du patient, de l'utilisateur ou de toute autre personne contre une irradiation non intentionnelle lors de l'utilisation du dispositif;	N/A

Exigences générales en matière de sécurité et de performance	Mode de preuve / Commentaires
<p>23.4.s les informations permettant à l'utilisateur et/ou au patient d'avoir connaissance de toute mise en garde, précaution, contre-indication, mesure requise et restriction d'utilisation concernant le dispositif. Ces informations permettent à l'utilisateur, le cas échéant, d'informer le patient de toute mise en garde, précaution, contre-indication, mesure requise et restriction d'utilisation concernant le dispositif. Ces informations concernent, s'il y a lieu:</p> <ul style="list-style-type: none"> — les mises en garde, précautions et/ou mesures requises en cas de dysfonctionnement du dispositif ou de variation de ses performances susceptible d'influer sur la sécurité, — les mises en garde, précautions et/ou mesures requises en ce qui concerne l'exposition à des influences externes ou des conditions d'environnement raisonnablement prévisibles, telles que les champs magnétiques, les effets électriques et électromagnétiques externes, les décharges électrostatiques, les radiations associées aux procédures diagnostiques et thérapeutiques, la pression, l'humidité ou la température, — les mises en garde, précautions et/ou mesures requises en ce qui concerne les risques d'interférence liée à la présence raisonnablement prévisible du dispositif lors d'investigations diagnostiques, d'évaluations, de traitements thérapeutiques ou d'autres procédures spécifiques, par exemple des interférences électromagnétiques du dispositif avec d'autres équipements, — si le dispositif est destiné à administrer des médicaments, des tissus ou cellules d'origine humaine ou animale ou leurs dérivés, ou des substances biologiques, toute restriction ou incompatibilité concernant le choix des substances administrées, — les mises en garde, précautions et/ou restrictions concernant le médicament ou la matière biologique qui fait partie intégrante du dispositif, et — les précautions relatives aux matériaux intégrés au dispositif qui consistent en substances cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction ou en perturbateurs endocriniens, ou qui contiennent de telles substances, ou qui peuvent provoquer une sensibilisation ou une réaction allergique du patient ou de l'utilisateur; 	A
<p>23.4.t dans le cas des dispositifs qui sont composés de substances ou de combinaisons de substances qui sont destinées à être introduites dans le corps humain et qui sont absorbées par le corps humain ou dispersées localement dans celui-ci, les mises en garde et précautions, le cas échéant, liées au profil général d'interaction entre le dispositif et les produits de son métabolisme et d'autres dispositifs, médicaments et substances, ainsi que les contre-indications, les effets secondaires indésirables et les risques liés au surdosage;</p>	A
<p>23.4.u dans le cas des dispositifs implantables, les informations quantitatives et qualitatives générales sur les matériaux et substances auxquels les patients sont susceptibles d'être exposés;</p>	N/A

Exigences générales en matière de sécurité et de performance		Mode de preuve / Commentaires
23.4.v	<p>les mises en garde ou les précautions requises pour favoriser une élimination sûre du dispositif, de ses accessoires et des consommables avec lesquels il est utilisé, le cas échéant. Ces informations portent notamment, s'il y a lieu:</p> <ul style="list-style-type: none"> — sur les risques d'infection et les risques microbiens dus par exemple à des explants, des aiguilles ou un équipement chirurgical contaminés par des substances d'origine humaine potentiellement infectieuses, et — sur les risques physiques provenant, par exemple, d'objets piquants et coupants. <p>Si, conformément à la section 23.1, point d), aucune notice d'utilisation n'est requise, ces informations sont fournies à l'utilisateur sur demande;</p>	A
23.4.w	pour les dispositifs destinés à être utilisés par des profanes, les circonstances dans lesquelles l'utilisateur devrait consulter un professionnel de la santé;	A
23.4.x	pour les dispositifs relevant du présent règlement en application de l'article 1er, paragraphe 2, des informations concernant l'absence de bénéfice clinique et les risques liés à l'utilisation du dispositif;	N/A
23.4.y	la date de publication de la notice d'utilisation ou, si celle-ci a été révisée, la date de publication et le numéro de version de la notice d'utilisation;	A
23.4.z	une mention à l'intention de l'utilisateur et/ou du patient indiquant que tout incident grave survenu en lien avec le dispositif devrait faire l'objet d'une notification au fabricant et à l'autorité compétente de l'État membre dans lequel l'utilisateur et/ou le patient est établi;	A
23.4.aa	les informations à fournir au patient avec un dispositif implantable conformément à l'article 18;	N/A
23.4.ab	pour les dispositifs comportant des systèmes électroniques programmables, notamment des logiciels, ou des logiciels qui sont des dispositifs à part entière, les exigences minimales concernant le matériel informatique, les caractéristiques des réseaux informatiques et les mesures de sécurité informatique, y compris la protection contre l'accès non autorisé, qui sont nécessaires pour faire fonctionner le logiciel comme prévu.	N/A

VIII. Références bibliographiques

- i Directive 90/385/CEE du conseil du 20 juin 1990 concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs dernièrement amendée par la directive 2007/47/CE
- ii Directive 98/79/CE du parlement Européen et du conseil du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro dernièrement amendée par la directive 2007/47/CE.
- iii Directive 93/42/CEE du conseil du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux dernièrement amendée par la directive 2007/47/CE.
- iv « Le Marquage CE des dispositifs médicaux » (http://pharmacie.univ-lille.fr/coursenligne/marquagece/co/1_1_NouvelleApproche.html, consulté le 23 Juillet 2019).
- v La Commission lance une consultation publique sur les dispositifs médicaux. IP/08/723 du 8 mai 2008.
- vi Réponse à la consultation publique portant sur la refonte des directives relatives aux dispositifs médicaux du 14 Octobre 2008.
- vii Règlement (UE) 2017/745 du parlement Européen et du conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) no 178/2002 et le règlement (CE) no 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE.
- viii Règlement (UE) 2017/746 du Parlement Européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro et abrogeant la directive 98/79/CE et la décision 2010/227/UE de la Commission.
- ix Traité sur le fonctionnement de l'Union Européenne (version consolidée au 26 Octobre 2012).
- x New Medical Technology Regulatory Systems – An Urgent Need to Close the Gap, MedTech Europe - Oct. 2018 (https://www.medtechEurope.org/wp-content/uploads/2018/10/MTE_NB_Capacity_Gap_Infographic_Oct18-WEB.pdf, consulté le 23 Juillet 2019).
- xi Notified bodies designated under Regulation (EU) 2017/745 on medical devices (https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/nando/index.cfm?fuseaction=directive.notifiedbody&dir_id=34, consulté 27 Août 2019).
- xii « Quel planning pour le nouveau règlement DM ? » par Qualitiso (<https://www.qualitiso.com/planning-reglement-dispositifs-medicaux/>, consulté le 23 juillet 2019).
- xiii « Résultats de notre Grande Enquête Nationale sur les Dispositifs Médicaux et sur l'application du Règlement UE 2017/745 (RDM) » par le Cabinet White Tillet.
- xiv NF EN ISO 13485 : 2016 - Dispositifs médicaux - Systèmes de management de la qualité - Exigences à des fins réglementaires.
- xv FD CEN/TR 17223 : 2018 - Document d'orientation sur la relation entre l'EN ISO 13485:2016 (Dispositifs médicaux — Systèmes de management de la qualité — Exigences à des fins réglementaires) et le Règlement Européen relatif aux dispositifs médicaux ainsi que le Règlement relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro.
- xvi Guidelines for Member States on the use of Data Exchange solutions - MDR EUDAMED du 18 Avril 2019.
- xvii « Procédures de marquage CE selon le règlement DM 2017/745 » par Qualitiso (<https://www.qualitiso.com/marquage-ce-reglement-dispositifs-medicaux/>, consulté le 23 Juillet 2017).
- xviii Règlement (UE) 1025/2012 du Parlement Européen et du Conseil du 25 octobre 2012 relatif à la normalisation Européenne, modifiant les directives 89/686/CEE et 93/15/CEE du Conseil ainsi que les directives 94/9/CE, 94/25/CE, 95/16/CE, 97/23/CE, 98/34/CE, 2004/22/CE, 2007/23/CE, 2009/23/CE et 2009/105/CE du Parlement Européen et du Conseil et abrogeant la décision 87/95/CEE du Conseil et la décision n ° 1673/2006/CE du Parlement Européen et du Conseil.

- xix « Draft standardisation request as regards medical devices in support of Regulation (EU) 2017/745 and in vitro diagnostic medical devices in support of Regulation (EU) 2017/746 » par la Commission Européenne, projet du 26 Juin 2019 (<https://ec.europa.eu/docsroom/documents/36104/attachments/1/translations/en/renditions/native>, consulté le 23 Juillet 2017).
- xx Directive 2001/83/CE du parlement Européen et du conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.
- xxi Ocular drug delivery, rapal gaudana, hari krishna ananthula - AAPS Journal, Vol.12, No 3, September 2010.
- xxii Les voies de pénétration endoculaire, O.Dupin, C.Trinquand - J Fr. Ophtalmol., 2000; 23, 5, 501-504.
- xxiii ISO 10993-18 : 2009 - Évaluation biologique des dispositifs médicaux - Partie 18 : caractérisation chimique des matériaux.
- xxiv NF EN ISO 13408-2 : 2018 - Traitement aseptique des produits de santé - Partie 2 : filtration stérilisante - Traitement aseptique des produits de santé - Partie 2 : Filtration stérilisante.
- xxv Medical Devices Nomenclature, MDCG.
- xxvi Traduzione in lingua inglese dei codici della Classificazione Nazionale Dispositivi Medici (come modificata dal DM 13.03.2018).
- xxvii MEDDEV 2.7/1 rev.4 (June 2016): Guideline on medical devices: Clinical evaluation: A guide for manufacturers and notified bodies under directive 93/42/EEC and 90/385/EEC.
- xxviii MEDDEV 2.12/2 rev. 2 (January 2012): Guideline on medical devices: Post-market clinical follow-up studies, a guide for manufacturers and notified bodies.
- xxix « Use of Symbols to Indicate Compliance with the MDR » MedTech Europe, mai 2019.
- xxx Décision d'exécution (UE) 2019/939 de la commission du 6 juin 2019 désignant les entités d'attribution chargées de mettre en œuvre un système d'attribution d'identifiants uniques des dispositifs (IUD) dans le domaine des dispositifs médicaux.
- xxxi « Factsheet for healthcare professionals and health institutions » Commission Européenne, Juin 2019
- xxxii « Tableau comparatif entre les Exigences Générales de Sécurité et de Performances du règlement (UE) 2017/745 » par le cabinet DM Expert (<https://www.dm-experts.fr/2019/01/tableau-comparatif-des-exigences-rdm-et-ddm-nouvelle-version/>, consulté le 14 Janvier 2019).

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2019/2020

Nom : GALLANT

Prénom : Victor

Titre de la thèse :

Mise en conformité vis à vis du règlement (UE) 2017/745 : Application à une industrie de santé.

Mots-clés :

Dispositifs médicaux, Dispositif Médical, Directive 93/42/CEE, Règlement (UE) 2017/745

Résumé :

La réglementation des dispositifs médicaux est décrite dans les directives Européennes sur les dispositifs médicaux et est basée sur le principe de la nouvelle approche. La Commission Européenne a publié le 4 avril 2017 au journal Officiel de l'Union Européenne le règlement (UE) 2017/745 sur les dispositifs médicaux. Un renforcement de la réglementation et de nouvelles exigences qui devront être respectés après une période de transition de trois ans.

Quels sont les changements apportés par ce nouveau règlement ? Quel impact pour les industries de santé ?

Après avoir établi le contexte réglementaire actuel et à venir, cette thèse tentera de décrire l'impact Organisationnel, l'impact sur un produit, l'impact économique et quelle stratégie mise en place pour le passage à ce nouveau règlement avec à titre d'exemple le laboratoire HORUS PHARMA et son dispositif ODM5.

Membres du jury :

Président : PERROY-MAILLOLS Anne-Catherine, Professeur des Universités,
Faculté de Pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse : DECAUDIN Bertrand, Doyen de la Faculté de Pharmacie de Lille, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Assesseur(s) : MARIX Jérôme, Responsable Assurance Qualité, Laboratoire HORUS PHARMA, Saint Laurent du Var